

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 XYREM®

oxybate de sodium
solution orale, 500 mg/mL

Dilution requise avant l'usage
Dépresseur du système nerveux central

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
5^e étage- Waterloo Exchange
Waterloo Road
Irlande - Dublin 4

Date d'autorisation :

Le 23 janvier 2025

Importé et distribué par : Innomar Strategies Inc.
3470 Superior Court, Oakville, Ontario L6L 0C4
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 289933

XYREM® est une marque déposée de Jazz Pharmaceuticals Inc. ou des sociétés affiliées

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	01/2025
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2.2 Posologie pour populations et états pathologiques particuliers	01/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	01/2025

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE et ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.2.1 Instauration du traitement	6
4.2.2 Posologie pour populations et états pathologiques particuliers.....	7
4.2.3 Arrêt du traitement.....	7
4.3 Reconstitution	8
4.4 Administration	8
4.5 Dose omise.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17

7.1.2	Allaitement.....	17
7.1.3	Enfants (< 18 ans)	18
7.1.4	Personnes âgées (≥ 65 ans)	18
8	EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	18
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	21
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.1	Interactions médicamenteuses graves	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.3	Interactions médicament-comportement	22
9.4	Interactions médicament-médicaments.....	23
9.5	Interactions médicament-aliments.....	24
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique	25
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
14	ESSAIS CLINIQUES.....	28
14.1	Essais cliniques selon l'indication	28
15	MICROBIOLOGIE.....	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La solution orale XYREM (oxybate de sodium) est indiquée pour :

- le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie.

L'emploi de XYREM n'est pas recommandé pour d'autres indications, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies en dehors du traitement des cataplexies.

Distribution restreinte :

XYREM s'obtient uniquement par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée. En vertu de ce programme, seuls les prescripteurs et les pharmacies qui y sont inscrits peuvent prescrire et distribuer le produit. De plus, pour recevoir XYREM, les patients doivent être inscrits au programme et satisfaire à tous les critères d'admissibilité au programme. Veuillez composer le numéro sans frais 1 866 599-7365 ou envoyer un message par courriel à XSP@innomar-strategies.com pour obtenir des renseignements concernant le programme (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [4.1 Considérations posologiques](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de distribution contrôlée](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : En l'absence de données disponibles, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication en pédiatrie.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'expérience clinique avec XYREM en gériatrie est limitée (voir [4.2.2 Posologie pour populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées \(≥ 65 ans\)](#) et [7.1.4 Populations particulières, Personnes âgées ≥ 65 ans](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

XYREM est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris à tout ingrédient non médicinal ou à un composant du contenant. Pour la liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- en association avec des sédatifs-hypnotiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#); [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- en association avec de l'alcool (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#); [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- chez les patients qui ont un déficit en semialdéhyde succinique-déshydrogénase (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette affection rare découle d'une erreur innée du métabolisme et est caractérisée de façon variable par une déficience mentale, l'hypotonie et l'ataxie.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

- **XYREM est un dépresseur du système nerveux central (SNC) présentant des risques d'abus. Ne pas utiliser avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC. Ce produit est exclusivement indiqué pour le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie.**
- Une dépression respiratoire cliniquement significative, ainsi qu'une obnubilation, de la confusion, une dépression et d'autres événements neuropsychiatriques pourraient survenir chez les patients traités par XYREM aux doses recommandées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique](#)).
- La fraction active de XYREM est l'oxybate, aussi connu sous le nom de gamma-hydroxybutyrate (GHB), une substance dont le risque d'abus est connu. L'abus ou le mauvais usage du GHB, qu'il soit pris seul ou avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), est associé à des effets indésirables graves sur le SNC, notamment aux suivants : des crises convulsives, une dépression respiratoire, une baisse marquée du niveau de conscience, le coma et la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus et mésusage](#)).
- En raison des risques de dépression du SNC, d'abus et de mésusage, XYREM est offert uniquement par l'intermédiaire d'un programme de distribution contrôlée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de distribution contrôlée](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour prescrire XYREM, les professionnels de la santé doivent satisfaire aux exigences suivantes :

- i) avoir de l'expérience dans le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie;
 - ii) être inscrits au programme de distribution contrôlée.
- Le principe actif de XYREM est l'oxybate, également appelé gamma-hydroxybutyrate (GHB). Étant donné le risque connu d'abus du GHB, les médecins doivent vérifier les antécédents des patients concernant l'utilisation de substances (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus et mésusage](#)).
 - Il faut conseiller aux patients d'éviter de consommer de l'alcool en association avec XYREM (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).
 - La posologie de XYREM doit être ajustée pour obtenir l'effet optimal (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).
 - Le traitement par XYREM comprend deux prises nocturnes : la première au coucher, la deuxième 2,5 à 4 heures plus tard (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).
 - XYREM étant rapidement absorbé, il ne faut prendre le médicament qu'au moment du coucher et éviter de se lever après l'ingestion de la dose.
 - La nourriture réduit fortement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium. L'efficacité et l'innocuité de XYREM chez un patient donné peuvent varier si le produit est pris à jeun ou après

avoir mangé. Les patients doivent en être avisés et prendre la première dose au moins deux heures après leur dernier repas de la journée (voir [4.4 Administration](#); [9.5 Interactions médicament-aliments](#)).

- La dose initiale chez les patients ayant une insuffisance hépatique est la moitié (½) de la dose quotidienne habituelle, fractionnée en deux prises (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).
- La prise concomitante de XYREM et de divalproex sodique risque d'augmenter l'exposition au GHB. Une réduction d'au moins 20 % de la dose initiale de XYREM est recommandée lors de l'emploi concomitant du divalproex sodique (voir [4.2.2 Posologie pour populations et états pathologiques particuliers, Coadministration du divalproex sodique](#); [9.4 Interactions médicament-médicaments](#)).
- XYREM est une préparation liquide qu'il faut diluer avant son ingestion orale (voir [4.3 Reconstitution](#)).
- Teneur élevée en sodium

Chaque mL de solution orale XYREM renferme 91 mg de sodium, ce qui occasionne un apport élevé en sodium quand le médicament est utilisé aux doses efficaces (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE, Tableau 3](#)). Il convient de prendre en considération la teneur en sodium lors de la prescription de XYREM, particulièrement à des patients présentant une affection qui demande de restreindre l'apport en sel, notamment une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque congestive ou une altération de la fonction rénale. Il est recommandé d'évaluer la tension artérielle avant l'instauration du traitement par XYREM, de vérifier la tension artérielle régulièrement pendant le traitement et, dans les cas jugés appropriés, de dire au patient de limiter son apport en sodium (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Teneur élevée en sodium](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

4.2.1 Instauration du traitement

- **Adultes (≥ 18 ans) :**

La posologie de XYREM doit être ajustée pour obtenir l'effet optimal. La dose initiale recommandée est de 4,5 grammes par nuit, fractionnée en deux prises orales identiques de 2,25 grammes, soit la première au coucher, la seconde 2,5 à 4 heures plus tard.

La posologie initiale peut être augmentée ou diminuée par paliers de 1,5 g/nuit (0,75 g/dose) jusqu'à un maximum de 9 g/nuit, tout en surveillant la réponse clinique et les effets indésirables. Un minimum de deux semaines est recommandé entre chaque modification posologique.

XYREM est efficace à des doses de 6 à 9 g/nuit. Son efficacité et son innocuité n'ayant pas été étudiées à des doses supérieures à 9 g/nuit, il n'est pas recommandé de dépasser ce seuil.

Huit à dix semaines de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir l'effet anticonvulsif maximal (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Il faut diluer XYREM avant de l'administrer (voir [4.3 Reconstitution](#)).

4.2.2 Posologie pour populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 18 ans)**

En l'absence de données disponibles, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication en pédiatrie.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Il existe peu de cas d'administration d'oxybate de sodium à des patients de 65 ans ou plus. L'emploi de XYREM chez les patients âgés commande la prudence. Généralement, la dose initiale sélectionnée pour les patients âgés se situera au bas de la plage thérapeutique pour tenir compte de la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'autres maladies ou de la polypharmacie qui sont plus fréquentes dans cette population. Il faut donc surveiller de près chez les sujets âgés l'apparition d'une altération dans les fonctions motrices ou cognitives pendant leur utilisation de XYREM.

- **Insuffisance hépatique**

Chez les sujets dont la fonction hépatique est déficiente, la demi-vie d'élimination est plus longue, l'exposition systémique est accrue et la clairance est réduite (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)). La dose initiale doit être réduite de moitié (½) et toute augmentation posologique doit être ajustée pour obtenir l'effet optimal tout en surveillant de près l'apparition d'effets indésirables.

- **Insuffisance rénale**

Moins de 5 % de la dose étant excrétée par les reins sous forme inchangée, il ne devrait pas être nécessaire d'ajuster la posologie en présence d'une atteinte rénale. Aucune étude n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Les fournisseurs de soins de santé devraient songer à conseiller aux patients présentant une atteinte rénale de réduire leur apport en sodium (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Teneur élevée en sodium](#)).

- **Coadministration du valproex sodique**

Lors de l'instauration d'un traitement par divalproex sodique chez un patient prenant déjà XYREM à une dose stable, une réduction d'au moins 20 % de la dose de XYREM est recommandée (voir [9.4 Interactions médicament-médicaments](#)). Dans le cas des patients prenant déjà le divalproex sodique, il est recommandé aux prescripteurs d'utiliser une dose initiale de XYREM moins élevée lors de son introduction. La posologie de XYREM pourra être ajustée par la suite en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité.

4.2.3 Arrêt du traitement

Les effets de l'arrêt du traitement par XYREM n'ont pas été systématiquement évalués dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'arrêt soudain du traitement lors des essais cliniques a donné lieu à des symptômes évoquant la réapparition de la narcolepsie. Chez certains patients, les cataplexies reprendraient à une fréquence plus élevée lors de l'arrêt du traitement. Ces observations pourraient être attribuables à la variabilité normale de la maladie.

Bien que les essais cliniques n'aient pas produit de données probantes concernant la survenue d'un syndrome de sevrage à la suite de l'utilisation de XYREM à des doses thérapeutiques, on a observé des cas d'insomnie, d'agitation, de céphalées, d'anxiété, d'étourdissements, de fatigue et somnolence rebond, de léthargie, de nausées, de tremblements, de sudation, de crampes musculaires, de tachycardie, de confusion, d'hallucinations et de troubles psychotiques après l'arrêt de l'utilisation du GHB à des doses répétées et fréquentes (18 à 250 g par jour) excédant la gamme thérapeutique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sevrage](#)).

4.3 Reconstitution

XYREM est une solution orale d'oxybate de sodium dont la concentration est de 500 mg/mL. Chaque flacon de XYREM est doté d'un couvercle à l'épreuve des enfants. Le patient reçoit aussi avec le médicament une seringue graduée pour usage oral et deux contenants de pharmacie, chacun étant doté d'un couvercle à l'épreuve des enfants. Une description plus complète se trouve dans la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, Mode d'emploi](#).

Avant l'ingestion, chaque dose doit être diluée dans environ 60 mL (2 oz ou ¼ de tasse) d'eau, ou dans une quantité suffisante pour remplir aux trois quarts (¾) les contenants fournis par la pharmacie, ces derniers devant être bien refermés avec leur couvercle à l'épreuve des enfants.

Pour mesurer les doses de XYREM, les patients doivent strictement utiliser la seringue graduée (en grammes) fournie. Toutefois, le tableau 1 présente une échelle de conversion des grammes en mL pour les doses nocturnes totales de XYREM, au cas où le patient en aurait besoin.

Tableau 1 – Dose nocturne totale : Échelle de conversion

Dose nocturne totale (g)	Dose nocturne totale (mL)	Dose unique (deux par nuit) (g)	Dose unique (deux par nuit) (mL)
3 g	6 mL	1,5 g	3 mL
4,5 g	9 mL	2,25 g	4,5 mL
6 g	12 mL	3 g	6 mL
7,5 g	15 mL	3,75 g	7,5 mL
9 g	18 mL	4,5 g	9 mL

4.4 Administration

La nourriture réduit fortement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium (voir [9.5 Interactions médicament-aliments](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Le patient devrait cesser de manger au moins deux heures avant la première prise de XYREM, au coucher. Il est conseillé d'établir une routine en ce qui concerne la teneur et l'heure du repas du soir afin que l'efficacité et l'innocuité du traitement demeurent uniformes.

Il convient de préparer toutes les doses de XYREM avant le coucher. Avant l'ingestion, chaque dose de XYREM doit être diluée dans environ ¼ de tasse (environ 60 mL) d'eau, dans les contenants vides fournis par la pharmacie (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [4.3 Reconstitution](#) et [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, Mode d'emploi](#)). Après la dilution, les

contenants renfermant les solutions préparées doivent être bien fermés avec le couvercle à l'épreuve des enfants jusqu'au moment de l'ingestion de la dose. Les solutions ainsi préparées doivent être consommées dans les 24 heures.

Le patient doit prendre chaque dose de XYREM en position assise dans son lit, puis doit s'allonger immédiatement et rester couché après l'ingestion de chaque dose. XYREM pourrait provoquer un endormissement soudain, sans somnolence préalable (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes](#)).

Il arrive souvent que les patients s'endorment dans les 5 minutes suivant la prise de XYREM, mais ils s'endorment habituellement dans les 15 minutes, bien que le délai d'endormissement puisse varier d'une nuit à l'autre.

Il peut être nécessaire de régler le réveil pour la deuxième dose. Advenant que la seconde dose soit omise ou retardée, voir la marche à suivre dans la section ci-après ([4.5 Dose omise](#)). Il ne faut jamais prendre une double dose de XYREM.

4.5 Dose omise

Il ne faut jamais prendre une double dose de XYREM.

En cas d'omission ou de retard de la première dose, le patient doit la prendre dès qu'il se rend compte de l'oubli. S'il reste assez de temps avant l'heure du lever, le patient peut prendre une seconde dose 2,5 à 4 heures plus tard. Autrement, il faut sauter la seconde dose.

Si la seconde dose est omise ou prise en retard, il convient de prendre cette seconde dose seulement s'il reste assez de temps avant l'heure du lever. Autrement, il faut sauter cette dose.

Il faut déconseiller au patient de participer à des activités dangereuses ou qui exigent de la vigilance si la durée de son sommeil n'a pas été suffisante depuis la dose la plus récente (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)).

5 SURDOSAGE

Deux cas de surdosage ont été signalés lors des essais cliniques de XYREM. Dans le premier cas, une dose estimée à 150 g, soit plus de quinze fois la dose maximale recommandée, a plongé le patient dans un état d'inertie, avec de brèves périodes d'apnée, et a provoqué une incontinence urinaire et fécale. L'épisode n'a pas eu de séquelles. Dans le second cas, le patient est décédé à la suite de l'ingestion d'une dose excessive de XYREM et de nombreuses autres substances.

Signes et symptômes

Les données concernant l'ingestion excessive d'oxybate de sodium sont principalement extrapolées d'articles sur la toxicité du GHB pris de manière illicite. L'ingestion concomitante d'autres médicaments et d'alcool est courante dans les cas d'utilisation illicite du GHB. Ce phénomène, joint à la dose, au temps écoulé depuis l'ingestion, à l'usage concomitant d'autres médicaments ou d'alcool et au moment du dernier repas, peut influencer sur la forme et la gravité des manifestations cliniques du surdosage.

Les patients ont présenté divers degrés d'altération de la conscience, pouvant passer rapidement d'un état confusionnel, agité et agressif avec ataxie au coma. Des vomissements (même dans un état d'obnubilation), une diaphorèse, des céphalées et une déficience psychomotrice pourraient être observés. Aucun changement de l'état de la pupille n'a été décrit pour aider au diagnostic; le réflexe pupillaire demeure intact. Des cas de vision trouble ont été signalés. Aux fortes doses, un coma plus

profond et une acidose ont été observés. Des myoclonies et des crises tonico-cloniques ont été signalées. La respiration peut être normale ou altérée en rythme et en amplitude. Une respiration de Cheyne-Stokes et des apnées ont également été observées. Une bradycardie et une hypothermie peuvent accompagner la perte de conscience, de même qu'une hypotonie musculaire, mais les réflexes tendineux demeurent intacts.

Traitement recommandé en cas de surdose

Un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en route sur-le-champ. Un lavage gastrique peut être envisagé si on soupçonne l'ingestion d'autres substances. Vu la possibilité de vomissements dans les cas d'obnubilation, la mise en position de décubitus latéral gauche ou l'intubation pour protéger les voies respiratoires peuvent être justifiées. Même si le réflexe pharyngé peut être absent en état de coma profond, il arrive parfois que les patients inconscients résistent à l'intubation, et une induction en séquence rapide (sans usage de sédatif) doit être envisagée. Il faut surveiller de près les signes vitaux et l'état de conscience. La bradycardie associée au surdosage de GHB a bien répondu à l'administration intraveineuse d'atropine. Il est improbable que l'administration de naloxone ou de flumazénil neutralise les effets dépressifs centraux de l'oxybate de sodium. Le recours à l'hémodialyse et à d'autres formes d'épuration extracorporelle n'a pas été étudié dans le contexte de surdose de GHB mais a été signalé dans des cas d'acidose provoquée par l'ingestion de 125 g ou plus de GHB; cependant, vu le métabolisme rapide de l'oxybate de sodium, ces mesures pourraient ne pas être justifiées.

Comme dans tous les cas de surdosage de médicaments, il faut envisager la possibilité que plusieurs substances aient été ingérées. On encourage le médecin à faire des prélèvements d'urine et de sang afin de procéder à un dépistage toxicologique de routine et à consulter un centre antipoison pour obtenir des recommandations de traitement.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, soit le 1 844 POISON-X (1 844 764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	solution; oxybate de sodium à 500 mg/mL	acide malique eau purifiée USP

XYREM est une solution orale transparente à légèrement opalescente. Le médicament se présente dans un emballage en carton inviolable qui renferme un flacon de XYREM, un adaptateur à pression, un distributeur gradué de 10 mL (seringue en plastique) et un feuillet de renseignements sur le médicament. Chaque flacon ovale ambré en polyéthylène contient 180 mL de solution orale XYREM à une concentration de 500 mg/mL, et est doté d'un couvercle à l'épreuve des enfants. C'est le pharmacien qui fixe l'adaptateur au flacon avant de le remettre au patient accompagné d'un feuillet de renseignements sur le médicament et de deux contenants de pharmacie munis d'un couvercle à l'épreuve des enfants.

Teneur en sodium de XYREM

XYREM contribue à l'apport en sodium quotidien du patient. La teneur en sodium de la dose nocturne totale de XYREM est présentée au **tableau 3** à titre d'information.

Bien que la valeur établie par Santé Canada pour un apport de sodium lié à un risque réduit de maladie chronique (valeur RRMC) soit de 2300 mg/jour chez les adultes en santé, cette limite pourrait ne pas s'appliquer dans tous les cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Teneur élevée en sodium](#)).

Tableau 3 – Teneur en sodium de la dose nocturne totale de XYREM

Dose nocturne totale* (g)	Dose nocturne totale (mL)	Teneur en sodium/dose nocturne totale	Contribution à l'apport quotidien maximal recommandé chez les adultes en santé (2300 mg [†])
3	6	546 mg	24 %
4,5	9	819 mg	36 %
6	12	1092 mg	47 %
7,5	15	1365 mg	59 %
9	18	1638 mg	71 %

*La plage des doses efficaces est de 6 à 9 g/nuit.

N.B. : Les lignes directrices concernant le sodium sont susceptibles d'être modifiées. Les fournisseurs de soins de santé doivent consulter la version la plus récente des recommandations.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Programme de distribution contrôlée

XYREM est offert uniquement par l'intermédiaire d'un programme de distribution contrôlée en raison des risques de dépression du système nerveux central (SNC), d'abus et de mésusage.

Les professionnels de la santé qui prescrivent XYREM doivent être formés et inscrits au programme de distribution contrôlée.

XYREM sera distribué uniquement par des pharmacies inscrites au programme de distribution contrôlée.

XYREM sera remis uniquement aux patients qui sont inscrits au programme de distribution contrôlée, avec documentation de leur connaissance du mode d'emploi sécuritaire du médicament. L'inscription des patients au programme permet de documenter la formation qui leur est fournie concernant la préparation, l'administration et la posologie de XYREM.

Abus et mésusage

XYREM figure parmi les substances contrôlées de l'annexe I.

L'oxybate de sodium, aussi appelé gamma-hydroxybutyrate (GHB), est un dépresseur du SNC présentant des risques d'abus et de mésusage. L'oxybate de sodium est une substance psychoactive qui produit une grande variété d'effets pharmacologiques. Il s'agit d'un sédatif-hypnotique qui affecte le SNC en fonction de la dose. L'effet est rapide, ce qui accroît les risques d'abus ou de mésusage. Une sédation rapide, alliée aux propriétés amnésiques de l'oxybate de sodium, particulièrement en association avec de l'alcool, s'est avérée dangereuse pour l'utilisateur volontaire ou involontaire (victime d'agression).

Le GHB illicite présente plusieurs points communs avec l'éthanol, sur une gamme posologique réduite, et une certaine tolérance croisée avec l'éthanol a été signalée. Les doses ingérées dans certains cas d'abus pourraient être similaires à la gamme posologique étudiée pour le traitement des cataplexies.

En raison des cas d'utilisation illicite, d'abus et de détournement du GHB, les professionnels de la santé doivent être à l'affût d'antécédents de ces types d'utilisation lors de l'évaluation des patients et doivent surveiller ces patients de près. Les signes d'une utilisation préoccupante comprennent, sans s'y limiter, une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration, un comportement toxicotrope ou la simulation de cataplexies. Si une utilisation inappropriée est soupçonnée, il faut mettre fin au traitement par XYREM.

Chutes

Il arrive souvent que les patients s'endorment dans les 5 minutes suivant la prise de XYREM. L'endormissement soudain, notamment en position debout ou en se levant du lit, a entraîné des chutes compliquées par des blessures qui ont nécessité une hospitalisation dans certains cas. Il faut conseiller aux patients de rester au lit après l'ingestion de XYREM.

Teneur élevée en sodium

XYREM contient une quantité élevée de sodium. Chaque mL de solution orale renferme 91 mg de sodium, ce qui représente un apport de 1638 mg de sodium dans le cas de la dose nocturne maximale recommandée (voir [4.1 Considérations posologiques](#); [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE, Tableau 3](#)). L'utilisation de XYREM commande la prudence en raison de sa haute teneur en sodium. Il existe peu de données probantes démontrant un lien entre la teneur de XYREM en sodium et un risque accru d'effets cardiovasculaires chez les patients atteints de narcolepsie. Cependant, dans la population générale, un apport élevé en sodium donne lieu à une élévation de la tension artérielle, qui est associée à un risque accru d'hypertension et d'événements cardiovasculaires majeurs (ÉCM). Les patients atteints de narcolepsie présentent souvent des facteurs de risque multiples les prédisposant aux ÉCM, tels que l'hypertension artérielle, l'apnée obstructive du sommeil, l'hyperlipidémie et un indice de masse corporelle (IMC) élevé. Les patients présentant une insuffisance rénale, les personnes âgées et les patients présentant des affections cardiovasculaires préexistantes sont particulièrement à risque en présence d'un apport de sodium excessif.

Il convient de prendre en considération la teneur en sodium lors de la prescription de XYREM, particulièrement à des patients présentant une affection préexistante qui demande de restreindre l'apport en sel, notamment une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque congestive ou une altération de la fonction rénale. Il est recommandé que les fournisseurs de soins de santé évaluent la tension artérielle avant l'instauration du traitement par XYREM, qu'ils vérifient la tension artérielle régulièrement pendant le traitement et, dans les cas jugés appropriés, qu'ils disent au patient de limiter son apport en sodium.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les professionnels de la santé doivent conseiller aux patients d'éviter l'actionnement de machines dangereuses, notamment la conduite d'un véhicule ou le pilotage d'un avion, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que XYREM n'exerce pas d'effet défavorable sur leur jugement, leur capacité de réfléchir ou leurs habiletés motrices. Pendant au moins six heures après l'ingestion de XYREM, les patients doivent s'abstenir d'entreprendre une activité dangereuse qui exige une vigilance mentale ou une coordination motrice, comme l'utilisation d'une machine, la conduite d'un véhicule ou le pilotage d'un avion.

Lors de l'instauration du traitement par XYREM, et périodiquement par la suite, il faut interroger les patients pour déterminer s'ils présentent des signes ou symptômes évoquant une dépression du SNC.

Dépendance/tolérance

Dépendance

Des cas sévères de dépendance et de besoin impérieux ont été signalés chez des personnes prenant le GHB à toutes heures de la journée. Les comportements signalant une dépendance comprennent : 1) l'utilisation de doses croissantes, 2) l'augmentation de la fréquence des prises et 3) l'utilisation continue du GHB malgré les conséquences.

Des cas de dépendance ont été signalés à la suite de la prise illicite de GHB de manière répétée et fréquente à des doses excédant la gamme thérapeutique.

Tolérance

La tolérance à l'oxybate de sodium n'a pas été étudiée de manière systématique dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. L'acquisition d'une tolérance n'a pas été démontrée lors d'études cliniques ouvertes de longue durée (≥ 6 mois). Quelques cas de symptômes de tolérance ont été signalés à la suite d'une consommation illicite de GHB à des doses nettement supérieures à celles recommandées pour XYREM. Des études cliniques portant sur l'utilisation de l'oxybate de sodium pour le traitement du sevrage alcoolique évoquent une possibilité de tolérance croisée avec l'alcool.

Sevrage

Chez certains patients, des symptômes de sevrage d'intensité légère à sévère ont été signalés à la suite de l'arrêt de la prise illicite de GHB à des doses répétées et fréquentes (18 à 250 g/jour) excédant la gamme thérapeutique. L'arrêt soudain des prises de GHB a parfois entraîné un syndrome de sevrage dont les signes et symptômes comprenaient les suivants : insomnie, agitation, anxiété, psychose, léthargie, nausées, tremblements, sudation, crampes musculaires, tachycardie, céphalées, étourdissements, fatigue et somnolence rebond, confusion et, particulièrement dans le cas d'un syndrome de sevrage sévère, hallucinations visuelles, agitation et délire. Ces symptômes se sont généralement atténués en 3 à 14 jours. Il arrive qu'un syndrome de sevrage sévère nécessite l'hospitalisation du patient.

Au cours des essais cliniques où des patients adultes narcoleptiques présentant des cataplexies ont reçu XYREM aux doses recommandées, deux patients se sont plaints d'anxiété et un sujet a dit souffrir d'insomnie après l'arrêt brusque du traitement, à la fin de l'essai clinique. La fréquence des crises de cataplexie avait fortement augmenté chez les deux patients atteints d'anxiété.

Géno-urinaire

Incontinence

Au cours des essais cliniques, 9 % des patients narcoleptiques traités par l'oxybate de sodium ont présenté, à une seule occasion ou à intervalles irréguliers, une incontinence urinaire nocturne et moins de 1 % ont présenté un épisode unique d'incontinence fécale nocturne. Moins de 1 % des patients ont cessé leur traitement en raison d'incontinence. L'incontinence urinaire nocturne est survenue à toutes les doses testées.

Lors d'une étude clinique contrôlée, au cours de laquelle les patients ont été répartis de manière aléatoire en groupes recevant soit un placebo, soit des doses quotidiennes totales fixes de 3, 6 et 9 g/nuit, une relation dose-réponse pour l'incontinence urinaire a été établie chez 14 % des patients recevant une dose de 9 g/nuit et présentant une incontinence urinaire. Au cours du même essai, un patient recevant une dose de 9 g/nuit a présenté une incontinence fécale et a cessé le traitement pour cette raison.

En cas d'incontinence urinaire ou fécale pendant un traitement par XYREM, le médecin prescripteur doit poursuivre les investigations afin d'écartier toute étiologie sous-jacente, y compris l'aggravation des apnées du sommeil ou des crises convulsives nocturnes, même si rien n'indique que l'incontinence ait été associée à des convulsions chez les patients traités par XYREM.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

La demi-vie d'élimination et l'exposition systémique à l'oxybate de sodium sont plus élevées chez les patients présentant une dysfonction hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). La dose initiale doit être réduite de moitié chez ces patients et les effets de chaque augmentation posologique doivent être surveillés de près (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Neurologique

Dépression du système nerveux central (SNC), y compris dépression respiratoire

XYREM est un dépresseur du SNC. Des cas cliniquement significatifs d'obnubilation et de dépression respiratoire sont survenus pendant les études cliniques menées auprès d'adultes prenant XYREM aux doses recommandées. XYREM est contre-indiqué en association avec de l'alcool et avec des sédatifs-hypnotiques. Voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#)).

XYREM pourrait perturber la pulsion respiratoire, particulièrement chez les patients dont la fonction respiratoire est déjà altérée. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital, une baisse marquée du niveau de conscience, ainsi que des crises convulsives, la survenue d'un état comateux et la mort ont été signalées lors de la prise de doses excessives d'oxybate et de l'utilisation illicite du GHB (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Il faut mettre les patients en garde contre l'utilisation de l'oxybate de sodium conjointement avec d'autres dépresseurs du SNC. L'utilisation concomitante de XYREM avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris, mais sans s'y limiter, les analgésiques opioïdes, les benzodiazépines, les antidépresseurs ou antipsychotiques sédatifs, les antiépileptiques sédatifs, les anesthésiques généraux, les relaxants musculaires ou les dépresseurs du SNC illicites, pourrait entraîner un risque accru de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde, de syncope et de décès (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [9.4 Interactions médicament-médicaments](#); [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

S'il est nécessaire d'utiliser ces dépresseurs du SNC en association avec XYREM, il faut envisager de réduire la dose ou d'interrompre l'administration d'un des dépresseurs du SNC ou plus (y compris de XYREM). De plus, s'il est nécessaire d'utiliser un opiacé à court terme (p. ex. pendant la période post-ou périopératoire), il faut envisager d'interrompre le traitement par XYREM.

Bon nombre des patients narcoleptiques ayant reçu XYREM pendant les essais cliniques pour permettre d'évaluer son effet sur les cataplexies recevaient également des stimulants du SNC (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Psychiatrique

Confusion/Effets indésirables neuropsychiatriques

Au cours des essais cliniques, 7 % des patients prenant de l'oxybate de sodium ont présenté une confusion et moins de 1 % ont cessé leur traitement pour ce motif. Dans tous les cas, l'état de confusion s'est dissipé peu après l'arrêt du traitement et, dans la majorité des cas, avec la poursuite du traitement. Les patients traités par XYREM qui ont présenté une confusion doivent être évalués de manière approfondie et une intervention appropriée doit être envisagée sur une base individuelle.

Les autres manifestations neuropsychiatriques signalées dans le cadre d'essais cliniques et de l'utilisation depuis l'homologation comprenaient : psychose, paranoïa, hallucinations, anxiété, irritabilité, hostilité, agressivité et agitation. L'apparition de troubles de la pensée ou d'anomalies du comportement lors d'un traitement par l'oxybate de sodium nécessite une évaluation minutieuse et immédiate, y compris pendant l'ajustement de la posologie.

Il faudra surveiller de près toute apparition ou augmentation d'événements comportementaux ou psychiatriques chez les patients prenant XYREM.

Dépression et tendances suicidaires

Lors des essais cliniques, 6 % des patients prenant de l'oxybate de sodium ont signalé des symptômes de dépression. Aucun ajustement du traitement n'a été nécessaire dans la plupart des cas. Trois patients (< 1 %) ont abandonné le traitement en raison des symptômes dépressifs. Aucune relation entre la dose administrée et la dépression n'a été établie pendant les essais cliniques.

Deux suicides et une tentative de suicide ont été signalés parmi les patients ayant des antécédents de trouble psychiatrique dépressif (groupe de 448 sujets). Dans l'un des cas de suicide, le patient a ingéré plusieurs médicaments, dont l'oxybate de sodium. Le produit n'était pas en cause dans l'autre cas de suicide, mais il s'agissait de la seule substance ingérée dans le cas de la tentative de suicide. Un quatrième patient, sans antécédents de dépression, a commis une tentative de suicide en prenant une surdose d'un médicament autre que l'oxybate de sodium.

La survenue d'une dépression lors de la prise de XYREM nécessite une évaluation minutieuse et immédiate. Chez les patients dont les antécédents comprennent un trouble dépressif ou une tentative de suicide, il faudra surveiller de très près l'apparition de symptômes dépressifs au cours du traitement. L'utilisation de XYREM n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une dépression majeure.

Parasomnies

Les patients prenant XYREM présentent parfois des parasomnies, notamment le somnambulisme, les rêves anormaux, un trouble alimentaire lié au sommeil, un événement anormal lié au sommeil, les cauchemars, un sommeil paradoxal anormal, la somnolence et la terreur nocturne.

Les parasomnies, notamment le somnambulisme, peuvent donner lieu à des blessures graves. Par conséquent, les épisodes de somnambulisme doivent être évalués de manière approfondie et une intervention appropriée doit être envisagée.

Rénal

Insuffisance rénale

Il convient de tenir compte de l'apport sodique associé à l'administration d'oxybate de sodium chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir [4.1 Considérations posologiques, Teneur élevée en sodium](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Teneur élevée en sodium](#)).

Respiratoire

XYREM pourrait perturber la pulsion respiratoire. La prudence est de mise quand on prescrit XYREM à des patients dont la fonction respiratoire est déjà altérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)). Des cas de dépression respiratoire ont été observés lors des essais cliniques de l'oxybate de sodium.

Lors des essais cliniques, deux sujets ont présenté une dépression profonde du SNC. Une volontaire en santé âgée de 39 ans, à jeun depuis dix heures, a reçu une dose unique de 4,5 g d'oxybate de sodium; une heure plus tard, alors qu'elle était endormie, la diminution de sa respiration a exigé le recours à un masque à oxygène, incident qui s'est reproduit une heure plus tard. Ces troubles ont été accompagnés de vomissements et d'incontinence fécale. Dans un autre cas, un homme narcoleptique âgé de 64 ans a été retrouvé inconscient sur le sol après 170 jours de traitement par l'oxybate de sodium à une dose totale quotidienne de 4,5 g/nuit. Deux autres patients ont cessé de prendre le produit en raison de graves problèmes respiratoires et d'une augmentation des apnées obstructives du sommeil.

Lors d'une étude consacrée à l'évaluation des effets de dépression respiratoire produits par XYREM aux doses recommandées chez 21 patients narcoleptiques, aucune modification proportionnelle à la dose dans la saturation en oxygène n'a été démontrée dans l'ensemble du groupe. L'un des sujets souffrait d'une grave maladie pulmonaire concomitante et quatre présentaient des apnées du sommeil modérées à graves. On a relevé chez l'un des quatre patients souffrant d'apnée du sommeil une aggravation notable de l'indice apnée/hypopnée au cours du traitement, phénomène qui ne s'est pas accentué avec l'augmentation de la dose. Un autre patient a cessé le traitement en raison d'une hausse perçue du nombre d'apnées cliniques.

Des apnées du sommeil ont été signalées avec une forte incidence, pouvant atteindre 50 %, dans certaines cohortes de patients atteints de narcolepsie. L'administration de XYREM pourrait donner lieu à des apnées accrues et à une réduction de l'oxygénation. Une hausse significative du nombre d'apnées centrales et une désaturation en oxygène cliniquement significative sont également possibles chez les patients traités par XYREM qui présentent des apnées obstructives du sommeil.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Les effets de XYREM sur la fertilité chez l'humain n'ont pas été étudiés. Lors d'études menées chez des animaux, l'administration orale d'oxybate de sodium (0, 150, 350 ou 1000 mg/kg/jour) à des rats avant et pendant l'accouplement (mâles et femelles) et poursuivie en début de gestation (femelles) n'a causé aucun effet indésirable sur la fertilité. La plus forte dose équivalait environ à la dose maximale recommandée de XYREM chez l'humain (DMRH), soit 9 g par jour, calculée en fonction de la surface

corporelle (mg/m²) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes pour établir l'innocuité du produit pendant la grossesse ou pour déceler les risques possibles pour le développement de l'enfant à naître si la mère utilise XYREM. Les études concernant les effets d'un médicament sur la reproduction chez des animaux ne permettent pas toujours d'en prédire les effets chez l'humain. Par conséquent, XYREM ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient le risque possible pour le fœtus.

Lors des études menées chez des animaux, aucun indice net de toxicité sur le développement n'a été noté après l'administration orale d'oxybate de sodium à des rates (0, 150, 350 ou 1000 mg/kg/jour) ou des lapines (0, 300, 600 ou 1200 mg/kg/jour) gravides au cours de l'organogenèse. Les plus fortes doses d'oxybate de sodium testées chez les rates et les lapines équivalaient environ à une et trois fois la DMRH (9 g par jour) respectivement, calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m²) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Toutefois, l'administration orale d'oxybate de sodium (0, 150, 350 ou 1000 mg/kg/jour) à des rates durant la gestation et la lactation a entraîné un nombre plus élevé de petits mort-nés et une diminution de la viabilité et du gain pondéral postnatals des ratons à la plus forte dose. La dose sans effet pour la toxicité sur le développement prénatal et postnatal chez les rates est inférieure à la DMRH, en mg/m² (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Travail et accouchement

L'emploi de XYREM pendant le travail et l'accouchement n'est pas recommandé à moins que ce soit clairement nécessaire.

XYREM n'a pas été étudié dans le contexte du travail et de l'accouchement.

Le passage transplacentaire est rapide, et on a détecté du gamma-hydroxybutyrate (GHB) chez les nouveau-nés à l'accouchement après administration intraveineuse de GHB aux mères.

Lorsqu'on a utilisé une préparation injectable d'oxybate de sodium en anesthésie obstétrique, les nouveau-nés affichaient des paramètres cardiovasculaires et respiratoires stables, mais étaient très somnolents, d'où une légère baisse de l'indice d'Apgar. Une chute de la fréquence des contractions utérines a été observée 20 minutes après l'injection.

Les effets subséquents de l'oxybate de sodium sur la croissance, le développement et la maturation chez l'humain ne sont pas connus.

7.1.2 Allaitement

Le GHB passe dans le lait maternel après administration orale d'oxybate de sodium. L'administration de XYREM à une femme qui allaite commande la prudence.

Les données concernant le risque pour le nourrisson ainsi que les données sur la production de lait chez la mère ne sont pas suffisantes. Il faut soupeser les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la

santé de l'enfant en regard du besoin clinique de XYREM pour la mère et des effets néfastes possibles sur le nourrisson dérivant de XYREM ou de la condition maternelle sous-jacente.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et, par conséquent, n'a pas autorisé l'indication en pédiatrie.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il existe peu de cas d'administration d'oxybate de sodium à des patients de plus de 65 ans. Généralement, la dose initiale sélectionnée pour les patients âgés se situera au bas de la plage thérapeutique pour tenir compte de la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'autres maladies ou de la polypharmacie qui sont plus fréquentes dans cette population (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Il faut surveiller de près chez les sujets âgés l'apparition d'une altération dans les fonctions motrices ou cognitives pendant leur utilisation de XYREM.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 448 patients atteints de narcolepsie ont été exposés à l'oxybate de sodium dans le cadre d'essais cliniques. Les effets indésirables le plus fréquemment observés ont été les suivants : céphalées 25 %, nausées 21 %, étourdissements 17 %, douleur (sans précision) 16 %, somnolence 13 %, pharyngite 11 %, infection 10 %, infection virale 10 %, syndrome pseudogrippal 9 %, blessure accidentelle 9 %, diarrhée 8 %, incontinence urinaire 8 %, vomissements 8 %, rhinite 8 %, asthénie 8 %, sinusite 7 %, nervosité 7 %, dorsalgie 7 %, confusion 7 %, somnambulisme 7 %, dépression 6 %, dyspepsie 6 %, douleur abdominale 6 %, rêves anormaux 6 %, insomnie 5 %.

Deux décès sont survenus lors de ces essais cliniques, tous deux attribuables à un surdosage intentionnel mettant en cause plusieurs substances, y compris l'oxybate de sodium dans l'un des cas.

Dans le cadre de ces essais, 13 % des patients ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables. Les motifs les plus fréquents d'abandon (>1 %) ont été les nausées (2 %) et les céphalées (1 %).

Environ 6 % des patients ayant pris de l'oxybate de sodium lors de trois essais cliniques contrôlés (n = 147) se sont retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable, contre 1 % des sujets ayant reçu un placebo (n = 79). Les motifs d'arrêt du traitement plus fréquents chez les patients recevant l'oxybate de sodium que chez les patients sous placebo étaient les nausées (3 %), la somnolence (2 %) et la confusion (1 %). L'amnésie, l'asthénie, les douleurs thoraciques, les étourdissements, la dyspnée, l'incontinence fécale, les hallucinations, les céphalées, l'hyperkinésie, les réactions paranoïdes, les pensées anormales, les vertiges et les vomissements ont chacun causé l'abandon du traitement chez un des sujets de l'étude.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Par conséquent, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés dans la pratique; en outre, il ne faut pas comparer ces taux à ceux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre

médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés des essais cliniques pourraient s'avérer utiles pour repérer les effets indésirables liés à un médicament et pour l'approximation des taux en situation réelle.

Le tableau 4 présente les effets indésirables signalés le plus fréquemment lors des essais cliniques contrôlés portant sur l'utilisation de l'oxybate de sodium.

Tableau 4 – Effets indésirables les plus courants (incidence d'au moins 5 %) lors d'essais cliniques contrôlés

Effet indésirable Terminologie COSTART	Placebo (n = 79)	Oxybate de sodium (n = 147)
Étourdissements	3 %	23 %
Céphalées	15 %	20 %
Nausées	5 %	16 %
Somnolence	9 %	12 %
Douleur (sans précision)	4 %	12 %
Trouble du sommeil	3 %	9 %
Confusion	1 %	7 %
Infection	1 %	7 %
Dyspepsie	6 %	6 %
Vomissements	1 %	6 %
Incontinence urinaire	0 %	5 %
Nervosité	8 %	5 %

Le tableau 5 affiche l'incidence d'effets indésirables survenus en cours de traitement dans le cadre de l'étude 1 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Seuls figurent les effets s'étant présentés au moins deux fois dans le groupe de traitement considéré et dont l'incidence dans au moins un groupe posologique est plus élevée que celle dans le groupe sous placebo.

Tableau 5 - Incidence (%) d'effets indésirables en cours de traitement lors de l'étude 1

Système ou appareil Terminologie COSTART	Placebo (n = 34)	Dose d'oxybate de sodium		
		3 g (n = 34)	6 g (n = 33)	9 g (n = 35)
<i>Organisme entier</i>				

Système ou appareil Terminologie COSTART	Placebo (n = 34)	Dose d'oxybate de sodium		
		3 g (n = 34)	6 g (n = 33)	9 g (n = 35)
Asthénie	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)
Syndrome pseudogrippal	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Céphalées	7 (21 %)	3 (9 %)	5 (15 %)	11 (31 %)
Infection	1 (3 %)	3 (9 %)	5 (15 %)	0 (0 %)
Infection virale	1 (3 %)	1 (3 %)	3 (9 %)	0 (0 %)
Douleur	2 (6 %)	3 (9 %)	4 (12 %)	7 (20 %)
Appareil digestif				
Diarrhée	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	2 (6 %)
Dyspepsie	2 (6 %)	0 (0 %)	3 (9 %)	2 (6 %)
Nausées	2 (6 %)	2 (6 %)	5 (15 %)	12 (34 %)
Nausées et vomissements	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	2 (6 %)
Vomissements	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	4 (11 %)
Appareil locomoteur				
Myasthénie	0 (0 %)	2 (6 %)	1 (3 %)	0 (0 %)
Système nerveux				
Amnésie	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Anxiété	1 (3 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Confusion	1 (3 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	5 (14 %)
Étourdissements	2 (6 %)	8 (24 %)	10 (30 %)	12 (34 %)
Rêves anormaux	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (9 %)	1 (3 %)
Hypertension	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)
Hypo-esthésie	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Trouble du sommeil	1 (3 %)	2 (6 %)	4 (12 %)	5 (14 %)
Somnolence	4 (12 %)	5 (15 %)	4 (12 %)	5 (14 %)
Pensées anormales	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Peau				
Transpiration accrue	0 (0 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	4 (11 %)
Organes sensoriels				

Système ou appareil Terminologie COSTART	Placebo (n = 34)	Dose d'oxybate de sodium		
		3 g (n = 34)	6 g (n = 33)	9 g (n = 35)
Amblyopie	1 (3 %)	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Acouphènes	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Appareil génito-urinaire				
Dysménorrhée	1 (3 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Incontinence urinaire	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	5 (14 %)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Au cours des essais cliniques, on a administré de l'oxybate de sodium à 448 patients narcoleptiques et à 125 volontaires en santé. Au total, 150 patients ont reçu la dose maximale recommandée, soit 9 g/nuite, et 223 patients ont reçu l'oxybate de sodium pendant au moins une année. Afin d'établir la fréquence des effets indésirables, on a regroupé les données concernant tous les sujets ayant reçu l'oxybate de sodium, indépendamment de la dose. Tous les effets indésirables signalés par au moins deux personnes figurent dans la liste ci-après, à l'exception de ceux déjà signalés ailleurs, de ceux décrits en termes trop généraux pour être utiles ou de ceux peu susceptibles d'être attribuables au médicament. Les effets énumérés ne sont pas nécessairement liés au traitement par l'oxybate de sodium.

Organisme entier : > 1 % : frissons, réaction allergique; 1 % - 0,1 % : ballonnement, raideur de la nuque, sensation de gueule de bois.

Système cardiovasculaire : 1 % - 0,1 % : syncope.

Appareil digestif : > 1 % : anorexie, constipation; 1 % - 0,1 % : aphtes buccaux, stomatite.

Système hématopoïétique et lymphatique : 1 % - 0,1 % : anémie, ecchymose, leucocytose, lymphadénopathie, polyglobulie.

Métabolisme et nutrition : > 1 % : augmentation du taux de phosphatase alcaline, gain pondéral, hypercholestérolémie, hypocalcémie, œdème; 1 % - 0,1 % : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de créatinine, bilirubinémie, déshydratation, hyperglycémie, hypernatrémie, hyperuricémie, soif.

Appareil locomoteur : > 1 % : arthrite, crampes aux jambes, myalgie.

Système nerveux : > 1 % : agitation, ataxie, convulsions, stupeur, tremblements; 1 % - 0,1 % : akathisie, apathie, baisse de la libido, coma, dépersonnalisation, euphorie, hypertonie, myoclonie, névralgie, paralysie.

Appareil respiratoire : > 1 % : dyspnée; 1 % - 0,1 % : apnée, épistaxis, hoquet.

Peau et annexes cutanées : > 1 % : acné, alopecie, éruption; 1 % - 0,1 % : dermite de contact, urticaire.

Organes sensoriels : 1 % - 0,1 % : perte du goût.

Appareil génito-urinaire : > 1 % : cystite, hématurie, métrorragie, pollakiurie, protéinurie; 1 % - 0,1 % : miction impérieuse.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus des effets indésirables signalés lors des études cliniques et énumérés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été relevés depuis l'homologation de la solution orale XYREM (oxybate de sodium). Comme ils ont été signalés volontairement, à partir d'une population dont on ne connaît pas la taille exacte, on ne peut en estimer la fréquence de façon fiable. Les effets indésirables ayant été signalés après la commercialisation du médicament comprennent l'agressivité, l'arthralgie, l'attaque de panique, l'augmentation de la libido, la bouche sèche, les cauchemars, les chutes*, la diminution de l'appétit, la diminution du poids, la fatigue, l'hostilité, l'hypersensibilité, la nycturie, l'œdème de Quincke, la paranoïa, les problèmes de mémoire, la psychose, la rétention d'eau et la vision trouble.

*L'endormissement soudain, notamment en position debout ou en se levant du lit, a entraîné des chutes compliquées par des blessures qui ont nécessité une hospitalisation dans certains cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- XYREM est contre-indiqué en association avec de l'alcool ou des sédatifs-hypnotiques.
- La coadministration d'autres déprimeurs du SNC risque de potentialiser les effets déprimeurs centraux de XYREM (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.4 Interactions médicament-médicaments](#); [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Dans le cadre d'études en bonne et due forme menées auprès d'adultes sains, on a évalué les interactions entre l'oxybate de sodium et trois médicaments couramment utilisés chez les patients narcoleptiques, notamment le tartrate de zolpidem, le chlorhydrate de protriptyline et le modafinil. Des études ont également été menées chez des adultes sains âgés de 18 à 50 ans pour évaluer les interactions médicamenteuses entre l'oxybate de sodium, le divalproex sodique, le diclofénac et l'ibuprofène.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains groupés indiquent que l'oxybate de sodium n'inhibe pas de manière notable l'activité des isoenzymes humaines CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A jusqu'à une concentration de 3 mM (378 mcg/mL), qui dépasse considérablement les concentrations atteintes avec les doses recommandées.

9.3 Interactions médicament-comportement

La coadministration d'alcool (éthanol) et de XYREM pourrait potentialiser les effets déprimeurs centraux de XYREM. Par conséquent, il faut conseiller aux patients d'éviter de consommer toute boisson alcoolisée pendant l'utilisation de l'oxybate de sodium (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation concomitante de XYREM avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris, mais sans s'y limiter, les opioïdes, les benzodiazépines, les barbituriques, la kétamine, les relaxants musculaires, le cannabis et d'autres agents sédatifs, accroîtrait le risque de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde, de syncope et de décès. Il faut déconseiller aux patients d'utiliser d'autres déprimeurs du

SNC pendant l'utilisation de XYREM.

9.4 Interactions médicament-médicaments

Tableau 6 – Interactions médicament-médicaments établies ou possibles

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
dépresseurs du SNC (p. ex., benzodiazépines, barbituriques, médicaments en Z, GHB, analgésiques opioïdes, antidépresseurs sédatifs, antipsychotiques sédatifs, anesthésiques généraux, relaxants musculaires, alcool)	É, T, EC	Pourraient potentialiser les effets dépressifs centraux de l'oxybate de sodium	L'utilisation concomitante de XYREM et de sédatifs-hypnotiques ou d'autres dépressifs du SNC, y compris l'alcool, est déconseillée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS ; 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » ; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).
divalproex sodique (anticonvulsivant)	EC	Augmentation de 25 % de l'exposition systémique moyenne (ASC); C _{max} semblable; altération plus marquée de l'attention et de la mémoire à court terme avec les deux médicaments combinés qu'avec chaque médicament administré seul	Une réduction d'au moins 20 % de la dose initiale est recommandée si on prescrit du divalproex sodique à un patient prenant déjà XYREM. Dans le cas des patients prenant déjà le divalproex sodique, il est recommandé aux prescripteurs d'utiliser une dose initiale de XYREM moins élevée lors de son introduction. Surveiller de près la réponse du patient et ajuster la dose en conséquence si la coadministration de XYREM et de divalproex sodique est justifiée.
topiramate (anticonvulsivant)	É	Sa coadministration avec l'oxybate de sodium a été associée à l'observation clinique de cas de coma et d'élévation du taux plasmatique de GHB.	Surveiller de près la réponse du patient et ajuster la dose en conséquence si la coadministration de XYREM et de topiramate est justifiée.

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
inhibiteurs de la GHB-déshydrogénase (p. ex., phénytoïne valproate, éthosuximide)	T, EC	La coadministration de ces agents avec l'oxybate de sodium inhibe le métabolisme et accroît l'exposition systémique à l'oxybate de sodium.	Faire preuve de prudence si l'emploi concomitant de XYREM et d'inhibiteurs de la GHB-déshydrogénase est envisagé. Surveiller de près la réponse du patient et ajuster la dose en conséquence.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Lors d'études d'interactions médicamenteuses effectuées chez des adultes sains, l'administration d'oxybate de sodium en association avec le chlorhydrate de protriptyline, le tartrate de zolpidem ou le modafinil n'a pas significativement modifié la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium ou des autres médicaments. On ne peut toutefois écarter la possibilité d'une interaction pharmacodynamique avec ces médicaments. Par ailleurs, les études d'interactions médicamenteuses menées auprès d'adultes sains n'ont pas révélé la moindre interaction pharmacocinétique ni des interactions pharmacodynamiques cliniquement significatives entre l'oxybate de sodium et le chlorhydrate de duloxétine.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la coadministration de l'oxybate de sodium avec le diclofénac ou l'ibuprofène.

9.5 Interactions médicament-aliments

L'administration d'oxybate de sodium immédiatement après un repas riche en matières grasses a retardé l'absorption (le T_{max} moyen est passé de 0,75 heure à 2 heures), a produit une baisse du pic plasmatique (C_{max}) de 58 % en moyenne et a réduit l'exposition systémique (ASC) de 37 %. On n'a pas étudié l'effet de doses uniques excédant 4,5 g. Le patient devrait cesser de manger au moins deux heures avant la première prise de XYREM, au coucher (voir [4.4 Administration](#)).

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies. Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de XYREM et de plantes médicinales que l'on croit capables de produire des effets dépresseurs sur le SNC, notamment les plantes médicinales utilisées comme aide-sommeil (la mélatonine, la valériane et le kava, par exemple) et celles servant d'antidépresseurs (le millepertuis, par exemple).

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mécanisme par lequel l'oxybate de sodium, également appelé gamma-hydroxybutyrate (GHB),

exerce ses effets anticataplectiques n'est pas connu. Le GHB est un dépresseur du système nerveux central (SNC) qui produit une sédation et une anesthésie proportionnelles à la dose. C'est aussi un composé endogène présent dans l'ensemble de l'organisme, mais on en ignore largement la fonction hors du SNC. Le GHB endogène semble répondre aux critères fixés pour être considéré comme un neurotransmetteur ou un neuromodulateur.

10.2 Pharmacodynamie

La réponse pharmacodynamique à l'administration d'oxybate de sodium (4,5 à 9 g/nuit), sur le plan de l'architecture du sommeil, a été étudiée chez 21 patients atteints de narcolepsie. On a observé, en fonction de la dose, un allongement des stades 3 et 4 (ondes lentes) du sommeil et une augmentation de la puissance spectrale de la bande delta, alliés à une amélioration de la continuité du sommeil représentée par une baisse, également liée à la dose, du nombre de réveils nocturnes, sans modification appréciable de la durée totale du sommeil. On a noté par ailleurs une réduction de la durée totale du sommeil paradoxal proportionnelle à la dose et un raccourcissement du sommeil de stade 1. Aucun changement important n'est apparu dans le sommeil de stade 2, ni dans la durée d'éveil après l'endormissement. La vigilance diurne a été mesurée au moyen du test de maintien de l'état de veille (*Maintenance of Wakefulness Test*); selon la dose administrée, on a observé une augmentation de la latence du sommeil et une diminution du pourcentage de patients qui s'endorment en sommeil paradoxal. Une baisse proportionnelle à la dose des résultats à l'échelle d'Epworth (*Epworth Sleepiness Score*) a également été relevée.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques de XYREM chez les patients atteints de narcolepsie

	C_{max} (mcg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (mcg*h/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vd/F (mL/kg)
Moyenne pour dose unique de 4,5 g (± ÉT)	90 (30,8)	0,75*	0,67 (0,17)	226 (74,6)	4,0 (1,1)	226 (65,4)

*La valeur signalée pour T_{max} est la médiane.

L'absorption de l'oxybate de sodium est rapide mais incomplète après l'administration par voie orale; elle est retardée et diminuée à la suite d'un repas riche en matières grasses. L'élimination de la substance, dont la demi-vie est de 0,5 à 1 heure, se fait essentiellement par le métabolisme. La pharmacocinétique est non linéaire, les taux sanguins étant multipliés par 3,7 lorsque la dose est doublée (de 4,5 à 9 g). La prise répétée ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques. Les paramètres pharmacocinétiques de XYREM observés chez les patients atteints de narcolepsie sont semblables aux propriétés pharmacocinétiques de XYREM observées chez des sujets en santé.

Absorption :

L'oxybate de sodium est absorbé rapidement quand il est administré par voie orale et la biodisponibilité absolue est d'environ 88 %. Les concentrations plasmatiques maximales (premier et deuxième pics plasmatiques) se sont établies respectivement à 78 et 142 µg/mL en moyenne après l'administration d'une dose quotidienne de 9 g fractionnée en deux prises équivalentes, à quatre heures d'intervalle. Le délai moyen avant l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) a varié de 0,5 à 1,25 heure lors de huit études pharmacocinétiques. Les taux plasmatiques d'oxybate de

sodium augmentaient plus que proportionnellement à l'augmentation de la dose à la suite de l'administration par voie orale.

On n'a pas étudié l'effet de doses uniques excédant 4,5 g. L'administration d'oxybate de sodium immédiatement après un repas riche en matières grasses a retardé l'absorption (le T_{max} moyen est passé de 0,75 heure à 2 heures), a produit une baisse du pic plasmatique (C_{max}) de 58 % en moyenne et a réduit l'exposition systémique (ASC) de 37 %.

Distribution :

L'oxybate de sodium est un composé hydrophile dont le volume de distribution apparent se situe en moyenne entre 190 et 384 mL/kg. À des concentrations allant de 3 à 300 µg/mL, moins de 1 % de l'oxybate de sodium est lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme :

Les études chez l'animal montrent que l'oxybate de sodium est éliminé principalement par métabolisme, avec production de dioxyde de carbone et d'eau par le cycle des acides tricarboxyliques (cycle de Krebs), et secondairement par β -oxydation. La voie principale fait intervenir une enzyme cytosolique liée au NADP⁺, la GHB-déshydrogénase, qui catalyse la transformation de l'oxybate de sodium en semialdéhyde succinique, lequel est ensuite métabolisé en acide succinique par la semialdéhyde succinique-déshydrogénase. L'acide succinique entre dans le cycle de Krebs, où il est métabolisé en dioxyde de carbone et en eau. Une seconde enzyme oxydoréductase mitochondriale, une transhydrogénase, catalyse également la transformation de l'oxybate de sodium en semialdéhyde succinique en présence de l' α -kétoglutarate. Une autre voie métabolique est la β -oxydation par le 3,4-dihydroxybutyrate, avec formation de dioxyde de carbone et d'eau. Aucun métabolite actif n'a été isolé.

Élimination :

La clairance du GHB se fait presque entièrement par biotransformation en dioxyde de carbone, qui est ensuite éliminé par la respiration. On retrouve en moyenne moins de 5 % du produit inchangé dans l'urine humaine 6 à 8 heures après l'administration. L'excrétion fécale est négligeable. La demi-vie du GHB est de 0,66 heure.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** En l'absence de données disponibles, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication en pédiatrie.
- **Personnes âgées :** La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 65 ans.
- **Sexe :** Une étude regroupant 36 volontaires adultes en santé – 18 femmes et 18 hommes – n'a mis en évidence aucune différence liée au sexe dans la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium après l'administration d'une dose orale unique de 4,5 g.

La base de données globale des essais cliniques était composée à 58 % de femmes. Aucune différence marquée liée au sexe n'a été décelée dans l'innocuité ou l'efficacité de XYREM. Le pourcentage global de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était plus élevé chez les femmes (80 %) que chez les hommes (69 %). L'incidence d'effets indésirables graves et l'incidence d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables étaient similaires chez les deux sexes.

- **Origine ethnique :** Le nombre de patients n'appartenant pas à la race blanche était trop faible

pour pouvoir évaluer les effets de la race sur la pharmacocinétique, l'innocuité ou l'efficacité du produit. Plus de 90 % des sujets ayant participé aux essais cliniques étaient de race blanche.

- **Insuffisance hépatique :** L'oxybate de sodium subit un métabolisme présystémique important (premier passage hépatique). On a comparé la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium chez 16 patients atteints de cirrhose, la moitié sans ascites (classe A de Child) et la moitié avec ascites (classe C de Child), à la pharmacocinétique chez 8 adultes en santé, après l'administration d'une dose orale unique de 25 mg/kg. L'ASC était deux fois plus élevée en présence de cirrhose, la clairance orale apparente passant de 9,1 mL/min/kg chez les sujets en santé à 4,5 mL/min/kg chez les patients de classe A et à 4,1 mL/min/kg chez les patients de classe C. La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination était significativement plus longue chez les deux groupes de patients cirrhotiques (59 et 32 minutes en moyenne, contre 22 minutes chez les sujets témoins). Il y a donc lieu de réduire de moitié la dose initiale de XYREM en présence d'une insuffisance hépatique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).
- **Insuffisance rénale:** Le rein n'intervenant pas de façon notable dans l'excrétion de l'oxybate de sodium, aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale; aucun effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'est attendu.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Il faut entreposer XYREM à une température de 15 à 30 °C.

Après dilution dans les contenants fournis par la pharmacie, la préparation doit être utilisée dans les 24 heures afin de limiter la prolifération bactérienne et la contamination.

Toute portion de XYREM inutilisée doit être rapportée à la pharmacie pour y être éliminée de façon adéquate. Ne pas jeter dans le réseau d'évacuation domestique.

Garder le produit hors de la portée des enfants, des animaux de compagnie et des personnes auxquelles le produit n'a pas été prescrit.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière concernant la manipulation n'est requise.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

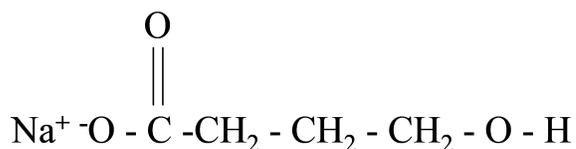
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : oxybate de sodium

Nom chimique : 4-hydroxybutyrate de sodium

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄H₇NaO₃, 126,09 grammes/mole

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'oxybate de sodium est une poudre cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc cassé. Entièrement soluble dans l'eau. Insoluble dans l'acétone et l'éthanol. Point de fusion : 146°-149 °C (après séchage à 105 °C pendant 45 minutes)

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques selon l'indication

Traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie

Tableau 8 - Résumé des caractéristiques démographiques des sujets participant aux essais cliniques sur le traitement des cataplexies associées à la narcolepsie

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
Étude 1	Étude multicentrique réalisée en groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo	Traitement de 4 semaines par XYREM (doses quotidiennes totales de 3, 6 ou 9 g) ou placebo	136	43,06 ans	Hommes : 57 Femmes : 79
Étude 2	Étude de sevrage multicentrique et randomisée réalisée en groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo	Poursuite du traitement par XYREM à la même posologie ou placebo	55	47,7 ans	Hommes : 23 Femmes : 32

L'efficacité anticataplectique de l'oxybate de sodium a été établie dans le cadre de deux essais randomisés, à double insu, contrôlés par placebo (études 1 et 2) regroupant des patients narcoleptiques dont respectivement 85 % et 80 % étaient traités par des stimulants du système nerveux central (SNC). Vu le taux élevé de patients recevant un stimulant en association, il n'a pas été possible d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de XYREM utilisé seul. Dans les deux études, le traitement a duré quatre semaines et les doses quotidiennes totales ont été de 3 à 9 g fractionnées en deux prises identiques. La première dose était administrée chaque soir au coucher, la deuxième 2,5 à 4 heures plus tard. Il n'y avait pas de délai à respecter entre la prise de nourriture et la prise du médicament.

L'étude 1 était une étude multicentrique réalisée en groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo à laquelle ont participé 136 patients narcoleptiques présentant des cataplexies modérées à graves (médiane de 21 crises par semaine) au début de l'étude. La prise de médicaments susceptibles d'avoir un effet sur les cataplexies a été suspendue avant la randomisation, mais les stimulants ont été poursuivis selon la même posologie. Les patients ont été répartis de manière aléatoire en groupes recevant soit un placebo, soit de l'oxybate de sodium à raison de 3 g/nuit, 6 g/nuit ou 9 g/nuit.

L'étude 2 était une étude de sevrage multicentrique et randomisée réalisée en groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo à laquelle ont participé 55 patients narcoleptiques qui avaient reçu en traitement ouvert de l'oxybate de sodium pendant 7 à 44 mois. Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient avoir présenté au moins cinq crises de cataplexie par semaine avant tout traitement anticataplectique. Les patients ont été répartis de manière aléatoire en groupes recevant un placebo ou poursuivant leur traitement par l'oxybate de sodium selon la même posologie. Cette étude a été réalisée dans le but d'évaluer le maintien de l'efficacité de l'oxybate de sodium après un traitement de longue durée.

Dans les deux essais cliniques, le critère principal d'efficacité était la fréquence des crises de cataplexie.

Tableau 9 - Résumé des résultats des essais cliniques démontrant l'efficacité de l'oxybate de sodium

Étude/Groupe de traitement g/nuit (n)	Valeurs au départ	Variation médiane par rapport au départ	Valeur p par rapport au placebo
CRISES DE CATAPLEXIE			
Étude 1		(n ^{bre} médian de crises/semaine)	
Placebo (33)	20,5	-4	—
3,0 (33)	20,0	-7	0,5541
6,0 (31)	23,0	-10	0,0451
9,0 (33)	23,5	-16	0,0016
Étude 2		(n ^{bre} médian de crises/deux semaines)	
Placebo (29)	4,0	21,0	—
Oxybate de sodium (26)	1,9	0	< 0,001

Dans l'étude 1, la fréquence des crises de cataplexie a diminué de manière statistiquement significative aux doses de 6 g/nuit et de 9 g/nuit. La dose de 3 g/nuit avait peu d'effet. Dans l'étude 2, on a observé

chez les patients ayant reçu le placebo une nette hausse de la fréquence des crises de cataplexie ($p < 0,001$) à la suite de l'arrêt du traitement ouvert de longue durée par l'oxybate de sodium, ce qui montre l'efficacité du produit à long terme. Dans l'étude 2, la réponse a été numériquement similaire pour les doses de 6 à 9 g/jour mais aucun effet n'a été observé à des doses inférieures à 6 g/jour, ce qui donne à penser que l'efficacité serait faible à ces doses.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : La toxicité aiguë de l'oxybate de sodium, administré principalement par voie parentérale, a été étudiée chez la souris, le rat, le lapin et le chien. La létalité signalée (dose létale 50 % [DL 50]) chez le rat varie de 1 700 mg/kg par injection intrapéritonéale à 9 990 mg/kg par voie orale.

Lors de deux études toxicologiques comprenant l'administration orale de doses répétées d'oxybate de sodium à des rats sur une période maximale de 26 semaines, on a observé une hypoactivité passagère, une prostration, une perte de poids et une diminution de la consommation alimentaire, ainsi que des changements biochimiques (baisse des taux sériques d'albumine et de protéine totale) à la plus forte dose étudiée (1000 mg/kg/jour). La dose maximale sans effet nocif observé a été évaluée à 350 mg/kg/jour, l'exposition plasmatique (ASC) à l'oxybate de sodium étant inférieure à celle observée chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de XYREM (9 g/jour).

Chez des chiens ayant reçu de l'oxybate de sodium à raison d'au moins 350 mg/kg/jour par voie orale sur une période maximale de 52 semaines, on a relevé des signes cliniques (vomissements, selles molles, tremblements, perte d'appétit et amaigrissement, hypoactivité, salivation et prostration) et une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. L'examen histopathologique des tissus a révélé une atrophie ou des anomalies au niveau des glandes salivaires et muqueuses. La dose maximale sans effet nocif observé a été évaluée à 150 mg/kg/jour, l'exposition plasmatique (ASC) à l'oxybate de sodium étant inférieure à celle observée chez l'humain à la DMRH.

Génotoxicité : Le test de mutation génique *in vitro* sur des souches bactériennes (test d'Ames), le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules de mammifères et le test du micronoyau *in vivo* chez le rat ont été négatifs pour l'oxybate de sodium.

Cancérogénicité : L'administration d'oxybate de sodium à des rats à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour pendant 83 semaines (mâles) ou 104 semaines (femelles) n'a pas entraîné d'augmentation des tumeurs. Étant donné que le taux de survie des mâles à la dose de 1000 mg/kg/jour a diminué pendant la seconde moitié de la deuxième année de l'étude, l'administration du médicament à l'essai a été interrompue chez les mâles à compter de la semaine 83 de l'étude. L'exposition plasmatique (ASC) à la plus forte dose étudiée était le double de celle observée chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 9 g par jour.

Les résultats des études de cancérogénicité d'une durée de deux ans sur la souris et le rat avec le gamma-butyrolactone, un promédicament qui est rapidement et complètement métabolisé en oxybate de sodium *in vivo*, n'ont pas clairement indiqué d'activité cancérogène. Les valeurs de l'ASC plasmatique de l'oxybate de sodium obtenues aux doses les plus élevées administrées dans ces études étaient plus faibles que celles obtenues chez l'humain à la DMRH.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Une étude de segment I visant à évaluer les effets

du produit sur la fécondité a été réalisée en administrant des doses de 150, 350 et 1000 mg/kg/jour à compter de 28 jours (chez les mâles) et de 14 jours (chez les femelles) avant l'accouplement. Les femelles ont été traitées jusqu'au jour 7 de la gestation. Aucun effet sur la performance de reproduction globale n'a été observé pendant cette étude.

D'après les études de segment II menées en tératologie, l'oxybate de sodium n'était pas tératogénique. Aucun effet toxique sur le développement n'a été signalé chez des rats et des lapins recevant des doses maximales de 1000 et 1200 mg/kg/jour, respectivement.

Aux fins d'une étude de segment III portant sur les effets périnataux et postnataux, l'oxybate de sodium a été administré à des rates gravides à raison de 150, 350 et 1000 mg/kg/jour à partir du 6^e jour de la gestation jusqu'au 20^e jour de lactation. Quelle que soit la dose administrée, le traitement n'a eu aucun effet sur les paramètres concernant la gestation, les sites d'implantation et les naissances vivantes. Le taux de mortalité postnatale a augmenté à la dose de 1000 mg/kg/jour, et le taux de croissance des rejets survivants a été plus faible. L'évaluation du comportement et de la maturation, notamment de la fécondité, après le sevrage n'a révélé aucun effet lié au médicament. Dans le cadre de cette étude, la dose sans effet a été de 350 mg/kg/jour.

Toxicité juvénile : Dans une étude où l'oxybate de sodium a été administré par voie orale à raison de 0, 100, 300 ou 900 mg/kg/jour à des rats durant la période juvénile de développement (jours 21 à 90 après la naissance), les deux doses les plus élevées ont été associées à de la mortalité. La mort est survenue durant la première semaine d'administration et s'accompagnait de signes cliniques (dont une baisse de l'activité et de la fréquence respiratoire), ce qui cadre avec les effets pharmacologiques du médicament. L'administration d'oxybate de sodium n'a eu aucun effet délétère sur la maturité sexuelle, les paramètres neurocomportementaux (habituation au stimulus provoquant le réflexe de sursaut acoustique, apprentissage et mémoire spatiale, activité locomotrice), le cycle œstral, l'accouplement et la fertilité, l'ophtalmologie, l'histopathologie clinique, les examens des ovaires et de l'utérus, les numérations de spermatozoïdes, les poids des organes, les paramètres de croissance osseuse (longueur et densité des fémurs), les examens macroscopique et microscopique et la neurohistopathologie jusqu'à concurrence de 900 mg/kg/jour. La dose maximale sans effet nocif observé a été évaluée à 100 mg/kg/jour pour la toxicité générale et à ≥ 900 mg/kg/jour pour la croissance et le développement. **L'emploi de XYREM n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir [1.1 Enfants](#); [7.1.3 Enfants \(< 18 ans\)](#)).**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

 **XYREM®**

oxybate de sodium – solution

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **XYREM** et lors de chaque renouvellement de l'ordonnance. L'information présentée est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements au sujet de **XYREM**.

Mises en garde et précautions importantes

Abus et mauvais usage :

Le principal ingrédient actif de XYREM est l'oxybate, aussi appelé acide gamma-hydroxybutyrique (GHB), un médicament dont le risque d'abus est connu. L'abus ou le mauvais usage du GHB, qu'il soit pris seul ou avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), peut causer de graves problèmes médicaux, notamment des convulsions, la difficulté à respirer (une dépression respiratoire), une baisse du niveau de conscience, le coma et la mort. **NE PRENEZ PAS XYREM avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC**, y compris les dépresseurs du SNC énumérés ci-dessous :

- opioïdes,
- benzodiazépines,
- barbituriques,
- kétamine,
- relaxants musculaires,
- cannabis et
- autres calmants.

En raison des risques décrits ci-dessus, vous devez être inscrit(e) à un programme pour recevoir XYREM. Pendant votre traitement par XYREM, votre professionnel de la santé vérifiera régulièrement votre état de santé. Toutefois, avisez votre professionnel de la santé si vous remarquez tout effet secondaire. Si vous avez des questions au sujet de XYREM, adressez-vous à votre professionnel de la santé ou appelez le programme au numéro sans frais 1 866 599-7365.

Dépression du SNC :

XYREM est un dépresseur du SNC. Les dépresseurs du SNC ralentissent l'activité du cerveau, décontractent les muscles et peuvent ralentir la respiration. La prise de XYREM pourrait provoquer une dépression respiratoire (difficulté à respirer) et une baisse de la vivacité d'esprit, parfois appelée obnubilation.

Consultez le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » pour en savoir davantage concernant cet effet et d'autres effets secondaires graves.

Pour quoi XYREM est-il utilisé?

XYREM est utilisé pour traiter la cataplexie (soudaine faiblesse ou paralysie des muscles) chez les adultes atteints de narcolepsie (un type de trouble du sommeil).

Comment XYREM agit-il?

Le moyen exact par lequel XYREM agit pour réduire le nombre de crises de cataplexie n'est pas connu.

Quels sont les ingrédients de XYREM?

Ingrédient médicinal : oxybate de sodium

Ingrédients non médicinaux : acide malique et eau purifiée

XYREM est offert sous la forme posologique suivante :

Solution orale : 500 mg/mL d'oxybate de sodium

N'utilisez pas XYREM si :

- vous êtes allergique à l'oxybate de sodium ou à l'un des autres ingrédients de XYREM;
- vous prenez ou prévoyez prendre des médicaments qui provoquent la somnolence (d'autres somnifères ou des sédatifs, par exemple);
- vous consommez ou prévoyez consommer de l'alcool. **Évitez toute consommation d'alcool** pendant que vous prenez XYREM.
- vous avez une maladie rare appelée déficit en semialdéhyde succinique-déshydrogénase.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XYREM afin d'aider à prévenir les effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament. Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez actuellement ou avez déjà eu une dépression. XYREM pourrait augmenter le risque de dépression. L'emploi de XYREM est déconseillé si vous avez une dépression majeure.
- vous avez des problèmes de foie, car il faudra peut-être réduire la dose de XYREM prescrite;
- vous présentez des problèmes respiratoires ou pulmonaires;
- vous présentez des problèmes de ronflement ou des apnées du sommeil (un trouble du sommeil qui cause de brèves interruptions dans la respiration ou une respiration superficielle pendant le sommeil). Le cas échéant, le risque d'effets secondaires graves serait plus élevé.
- vous suivez un régime faible en sel;
- vous présentez une hypertension artérielle;
- vous avez le diabète;
- vous avez un taux de cholestérol élevé (hyperlipidémie);
- vous pensez présenter un surpoids;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. XYREM peut passer dans le lait maternel et pourrait nuire au bébé.
- vous avez des antécédents de problèmes liés à l'utilisation de substances;
- vous avez déjà eu des pensées suicidaires ou tenté de vous suicider;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes comportementaux ou psychiatriques, notamment :
 - des hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas),

- une paranoïa (méfiance ou susceptibilité excessive),
- une psychose (le fait d'être détaché du monde réel),
- un comportement agressif,
- de l'agitation,
- de l'anxiété.

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance et accoutumance : L'ingrédient actif de XYREM, le GHB, a souvent fait l'objet d'un usage illicite en raison de ses effets sédatifs. Dans les cas d'usage illicite, où le GHB est habituellement utilisé à des doses et fréquences élevées, une dépendance et un besoin impérieux de GHB ont été signalés. Des symptômes de sevrage aigus ont aussi été signalés après l'utilisation illicite répétée de GHB. Si vous avez des questions concernant l'abus, l'accoutumance ou la dépendance, adressez-vous à votre professionnel de la santé. Utilisez toujours XYREM tel que prescrit.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : XYREM peut avoir un effet sur votre vivacité d'esprit, votre jugement, votre capacité de réfléchir et vos mouvements. **Évitez** de conduire un véhicule ou d'entreprendre toute activité exigeant une vigilance particulière pendant au moins 6 heures après la prise de XYREM. Si vous prenez XYREM pour la première fois, attendez de connaître votre réponse au produit avant de conduire ou d'exécuter ce genre d'activités le lendemain.

Comportements inhabituels pendant le sommeil : XYREM peut provoquer des événements ou expériences involontaires pendant le sommeil, y compris le somnambulisme (où la personne se lève pendant la nuit pour déambuler tout en restant endormie). Signalez à votre professionnel de la santé la survenue de tout mouvement ou comportement anormal pendant votre sommeil.

Teneur élevée en sodium (sel) : XYREM contient une quantité élevée de sodium (sel). L'ingestion de quantités élevées de sel peut accroître le risque d'hypertension artérielle et de problèmes cardiaques majeurs (tels qu'une crise cardiaque, une insuffisance cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou le décès). Il est important de parler de votre apport en sel à votre professionnel de la santé. Il se peut que votre professionnel de la santé vérifie votre tension artérielle avant la mise en route du traitement par XYREM ainsi que pendant le traitement.

Signalez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

L'interaction entre XYREM et les dépresseurs du SNC (qui servent à ralentir l'activité de votre cerveau, à vous calmer et/ou à décontracter vos muscles) peut avoir des effets graves. **NE PRENEZ PAS XYREM** en même temps que les dépresseurs du SNC suivants :

- alcool ou médicaments contenant de l'alcool;
- somnifères ou calmants utilisés pour aider à dormir et à réduire l'anxiété;
- barbituriques utilisés pour détendre le corps et aider à dormir;
- benzodiazépines utilisées pour aider à dormir ou qui aident à réduire l'anxiété.

L'emploi des dépresseurs du SNC ci-dessous est également déconseillé pendant l'utilisation de XYREM :

- antidépresseurs sédatifs utilisés pour traiter la dépression;
- antiépileptiques sédatifs utilisés pour prévenir les crises convulsives;
- antipsychotiques sédatifs utilisés pour traiter les troubles de la santé mentale (la kétamine, par exemple);
- anesthésiques généraux utilisés pendant la chirurgie;
- dépresseurs du SNC illicites;
- relaxants musculaires utilisés pour traiter les spasmes musculaires et le mal de dos;
- médicaments utilisés pour aider à dormir (tels que la zopiclone, l'eszopiclone et le lemborexant);
- cannabis (la marijuana);
- analgésiques opioïdes utilisés pour soulager la douleur.

Consultez votre professionnel de la santé si vous prenez ou prévoyez prendre des dépresseurs du SNC.

Les produits suivants pourraient également interagir avec XYREM :

- un repas riche en matières grasses;
- les anticonvulsivants utilisés pour traiter certains types de troubles convulsifs (le divalproex sodique, l'éthosuximide, la phénytoïne, le topiramate et le valproate, par exemple);
- les produits à base de plantes médicinales comme le millepertuis ou les aide-sommeil (la mélatonine, la valériane et le kava, par exemple).

Comment prendre XYREM :

- L'équipe du programme vous enseignera comment utiliser XYREM de façon appropriée et sécuritaire.
- Prenez deux doses de XYREM chaque soir en suivant à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé. En position assise sur le lit, prenez la première dose au coucher et la deuxième 2,5 à 4 heures plus tard. Vous aurez peut-être besoin de régler le réveil pour vous assurer de prendre la deuxième dose.
- La nourriture diminue la quantité de XYREM absorbée par votre organisme. Assurez-vous de prendre votre dernier repas au moins 2 heures avant de prendre la première dose au coucher. Pour régulariser le moment des doses, essayez de laisser écouler le même intervalle de temps chaque soir entre votre dernier repas et la prise de XYREM.

- Allongez-vous et restez au lit après avoir pris la première et la deuxième dose de XYREM. XYREM peut provoquer un endormissement rapide. L'endormissement en position debout ou en se levant du lit a entraîné des chutes et des blessures qui ont nécessité une hospitalisation.
- Il vous faut préparer les deux doses de XYREM avant le coucher. Avant l'ingestion, chaque dose de XYREM doit être diluée avec un quart (¼) de tasse (environ 60 mL) d'eau ou une quantité suffisante pour remplir aux trois quarts (¾) les contenants fournis par la pharmacie dotés d'un couvercle à l'épreuve des enfants. La seconde dose doit être placée près de votre lit.

Mode d'emploi :

ATTENTION : Il faut absolument éviter de laisser XYREM dans un endroit facile d'accès pour les enfants, les animaux de compagnie ou les personnes auxquelles le produit n'a pas été prescrit.

Avant d'entreprendre votre traitement par XYREM, prenez connaissance des fournitures dont vous aurez besoin pour mélanger et prendre XYREM et de la marche à suivre pour la préparation et l'utilisation de XYREM.

Fournitures dont vous aurez besoin pour mélanger et prendre XYREM (voir aussi **Figure A**) :

- le flacon de XYREM;
- une seringue graduée pour mesurer et distribuer la dose de XYREM;
- deux (2) contenants de pharmacie **vides** avec couvercle à l'épreuve des enfants pour mélanger, entreposer et prendre les doses de XYREM;
- le feuillet de renseignements sur le médicament;
- une tasse graduée pour mesurer environ un quart (¼) de tasse (environ 60 mL) d'eau.

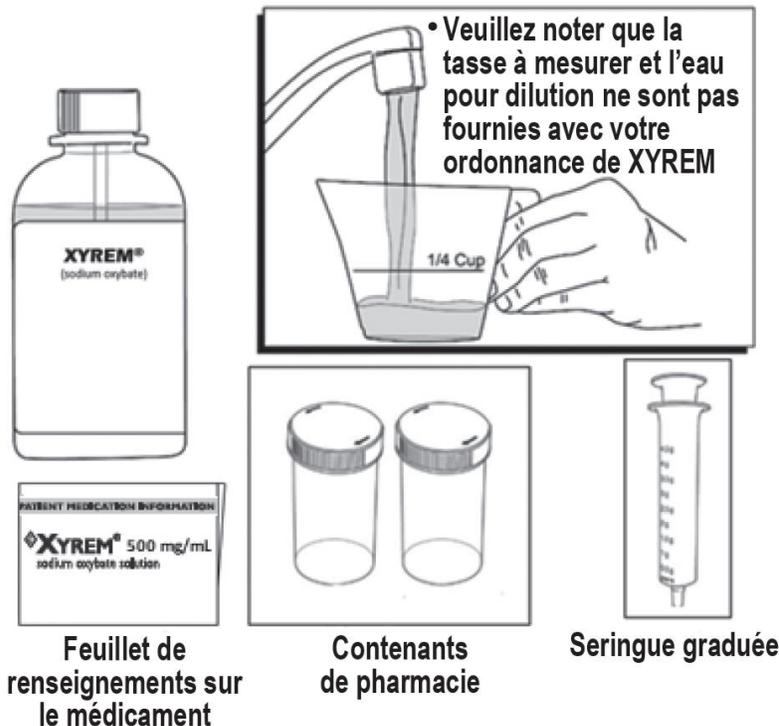


Figure A

Étape 1 : Organisation

- a. Sortez le flacon de XYREM et la seringue de l'emballage.
- b. Retirez la seringue de l'emballage en plastique. Utilisez seulement la seringue fournie avec le médicament.
- c. Versez dans une tasse à mesurer environ un quart ($\frac{1}{4}$) de tasse (environ 60 mL) d'eau.
- d. Ouvrez les deux contenants de pharmacie en appuyant sur le couvercle et en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche) (voir **Figure B**). **Assurez-vous que les contenants de pharmacie sont vides.**

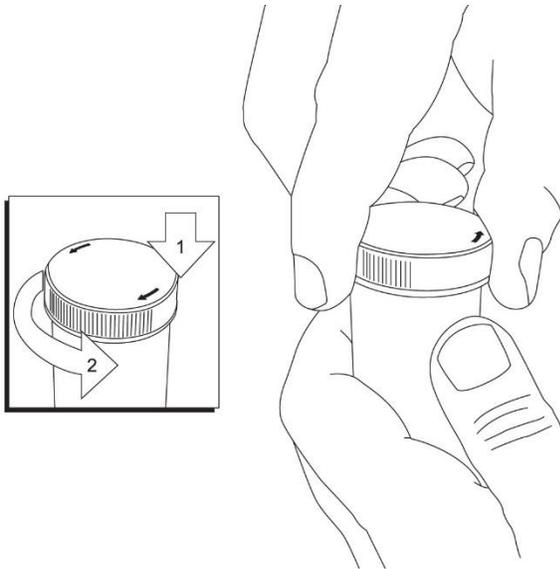


Figure B

- e. Ouvrez le flacon de XYREM en appuyant sur le couvercle à l'épreuve des enfants tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (voir **Figure C**).



Figure C

f. Une fois le couvercle enlevé, placez le flacon en position verticale sur une table.

Étape 2 : Préparation de la première dose de XYREM (avant le coucher)

Il faut préparer les deux doses de XYREM séparément. Pour préparer la première dose :

- a. Placez le flacon de XYREM sur une surface plane dure et tenez le flacon d'une main.
- b. De l'autre main, insérez fermement la seringue dans l'ouverture du flacon (voir **Figure D**).

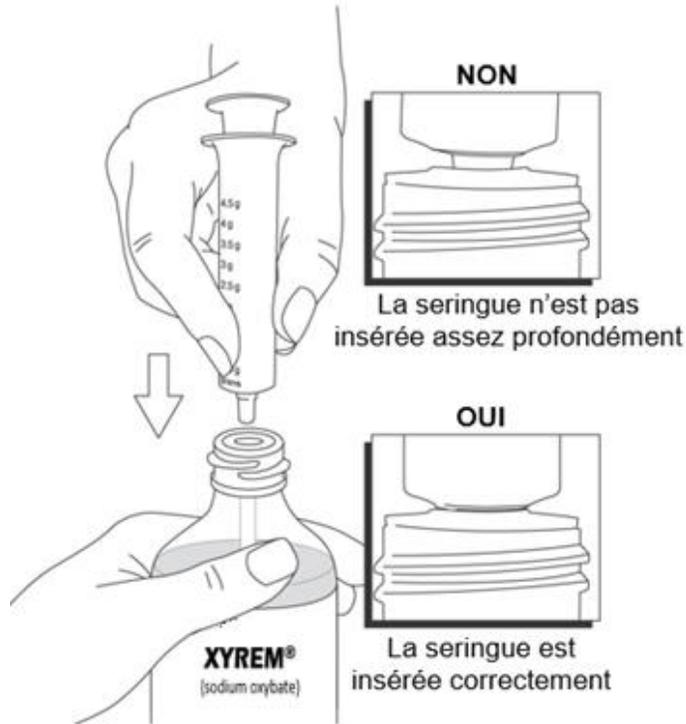


Figure D

- c. Repérez sur la seringue la quantité en grammes (g) qui correspond à la dose prescrite.

La seringue fournie est graduée en grammes seulement. Au cas où vous auriez besoin de savoir la dose en millilitres (mL), vous pouvez consulter les tableaux de conversion ci-dessous :

Dose unique en grammes (à prendre deux fois chaque nuit)	Dose unique en mL (à prendre deux fois chaque nuit)
1,5 gramme	3 mL
2,25 grammes	4,5 mL
3 grammes	6 mL
3,75 grammes	7,5 mL
4,5 grammes	9 mL

Dose nocturne totale en grammes	Dose nocturne totale en mL
3 grammes	6 mL
4,5 grammes	9 mL
6 grammes	12 mL
7,5 grammes	15 mL
9 grammes	18 mL

d. Tirez sur le piston jusqu'à ce que la solution monte dans la seringue et que le niveau de liquide soit aligné avec la marque correspondant à la dose prescrite (voir **Figure E**). Le médicament ne montera pas dans la seringue si vous ne tenez pas le flacon bien droit.

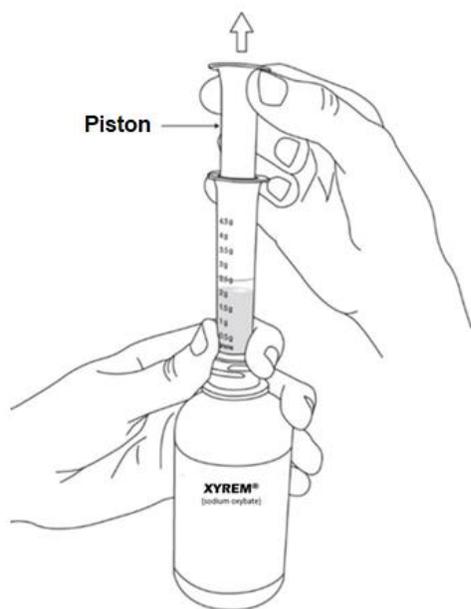


Figure E

Remarque : Si un espace d'air se forme entre le piston et le liquide lors de l'aspiration du médicament, alignez le **niveau de liquide** avec la marque correspondant à la dose prescrite (la **figure F** illustre comment prélever une dose de 2,25 g de XYREM).

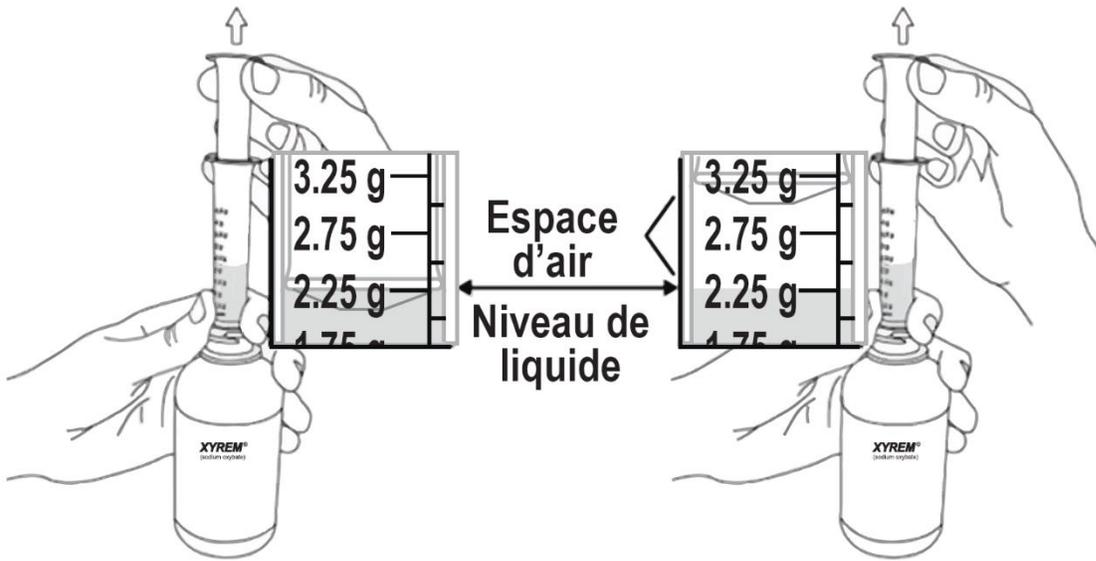


Figure F

- e. Après avoir prélevé la première dose, retirez la seringue de l'ouverture du flacon de XYREM.
- f. Videz la seringue de médicament dans l'un des contenants **vides** fournis en appuyant à fond sur le piston (voir Figure G).

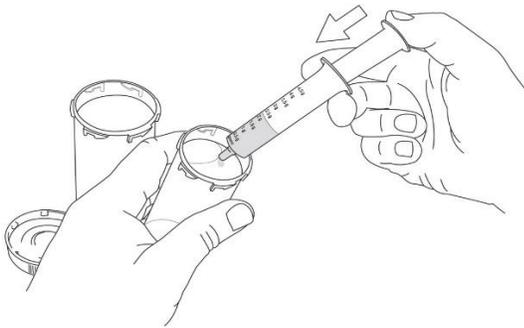


Figure G

- g. Utilisez la tasse à mesurer pour verser environ un quart ($\frac{1}{4}$) de tasse (environ 60 mL) d'eau dans le contenant de pharmacie avec la première dose de solution XYREM. **Ajoutez seulement de l'eau au contenant et non une quantité supplémentaire de XYREM.**

- h. Remettez en place le couvercle à l'épreuve des enfants et tournez-le dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) jusqu'à ce qu'il s'enclenche et se verrouille (voir **Figure H**).



Figure H

Étape 3 : Préparation de la seconde dose de XYREM (avant le coucher)

- Répétez l'**étape 2** en prélevant la quantité de médicament prescrite pour votre deuxième dose.
- Videz la seringue dans le second contenant de pharmacie.
- Ajoutez un quart ($\frac{1}{4}$) de tasse (environ 60 mL) d'eau dans le contenant de pharmacie avec la seconde dose de solution XYREM. **Ajoutez seulement de l'eau au contenant et non une quantité supplémentaire de XYREM.**
- Remettez en place le couvercle à l'épreuve des enfants et tournez-le dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) jusqu'à ce qu'il s'enclenche et se verrouille (voir **Figure H**).

Étape 4 : Rangement des doses préparées de XYREM et nettoyage de la seringue

- Remettez le couvercle sur le flacon de XYREM et rangez le flacon et les deux doses préparées de XYREM dans un endroit sûr, verrouillé au besoin.
- Les doses de XYREM préparées doivent être prises dans les 24 heures.
- Gardez le flacon de XYREM et les deux doses préparées hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
- Rincez la seringue avec de l'eau et faites gicler le liquide dans le drain de l'évier en appuyant à fond sur le piston.

Étape 5 : Prise de la première dose de XYREM

- Au coucher, avant de prendre la première dose de XYREM, mettez la deuxième dose dans un endroit sûr (verrouillé au besoin) près de votre lit. Vous devrez peut-être régler le réveil pour vous assurer de prendre votre seconde dose 2,5 à 4 heures plus tard.
- Enlevez le couvercle du contenant de pharmacie en appuyant sur le couvercle tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche).
- Buvez la première dose de XYREM au complet, en position assise sur le lit, refermez le

contenant et couchez-vous immédiatement.

- d. Vous devriez vous endormir rapidement. Certaines personnes s'endorment en 5 minutes et la plupart en 15 minutes. Certains patients mettent moins de temps à s'endormir, d'autres plus. Le temps d'endormissement peut varier d'une nuit à l'autre.

Étape 6 : Prise de la deuxième dose de XYREM

- a. Lorsque vous vous réveillez 2,5 à 4 heures plus tard pour votre seconde dose, ouvrez le deuxième contenant de pharmacie en appuyant sur le couvercle tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche).
- b. Si vous vous réveillez avant que l'alarme sonne et qu'il s'est écoulé au moins 2,5 heures depuis la première prise, éteignez l'alarme et prenez la deuxième dose de XYREM.
- c. Buvez la dose au complet, en position assise sur le lit, refermez le contenant et recouchez-vous immédiatement.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de XYREM qui convient dans votre cas. La dose prescrite dépendra de votre état, de votre âge, de votre santé et des autres médicaments que vous prenez, le cas échéant.

Vous devrez décrire à votre professionnel de la santé votre réponse au traitement par XYREM et il pourrait choisir d'ajuster votre dose toutes les deux semaines. Évitez de modifier la dose de XYREM ou de cesser le traitement à moins que votre professionnel de la santé vous ait dit de le faire.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de XYREM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, soit le 1 844 POISON-X (1 844 764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose omise :

En cas d'omission d'une dose, ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser.

- En cas d'omission ou de retard de la première dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de l'oubli. S'il reste assez de temps avant l'heure du lever, vous pouvez prendre une seconde dose 2,5 à 4 heures plus tard. Autrement, il faut sauter la seconde dose.
- Si vous avez pris la première dose mais oubliez de prendre la seconde dose ou y pensez en retard, il convient de prendre cette seconde dose seulement s'il reste assez de temps avant l'heure du lever. S'il ne reste pas assez de temps pour dormir avant l'heure où vous devez vous lever, sautez la deuxième dose.

Si la durée de votre sommeil n'a pas été suffisante depuis la dose la plus récente, évitez de conduire un véhicule ou de participer à des activités qui exigent de la vigilance.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XYREM?

Pendant votre utilisation de XYREM, vous pourriez présenter des effets secondaires autres que ceux figurant dans cette liste. Si c'est le cas, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de XYREM :

- acathisie (un trouble moteur qui rend difficile de ne pas bouger)
- acné
- anorexie (un trouble de l'alimentation caractérisé par un poids corporel peu élevé)
- blessures et chutes accidentelles
- bouche sèche
- confusion
- crampes dans les jambes
- crise de panique
- déshydratation ou soif
- diminution du poids
- douleur ou faiblesse musculaires
- ecchymoses (bleus)
- étourdissements
- frissons
- grossissement de l'abdomen
- hoquet
- incontinence nocturne. Afin de prévenir l'incontinence, assurez-vous d'aller aux toilettes avant de prendre la première dose de XYREM.
- infection, y compris une infection virale
- maux de tête
- mictions fréquentes
- nausées
- nervosité
- perte de cheveux
- perte de sensation complète ou partielle dans une partie du corps (hypoesthésie)
- rigidité du cou
- saignement en dehors du cycle menstruel
- sensation de gueule de bois
- symptômes grippaux
- transpiration accrue
- tremblements involontaires et rythmiques
- ulcérations ou lésions buccales
- vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANTS			
Changement du comportement ou de l'état mental : psychose, paranoïa, hallucinations, anxiété, irritabilité, hostilité, agressivité,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
agitation, troubles de la mémoire ou pensées anormales			
Crises convulsives : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables			✓
Dépression (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement de l'appétit ou du poids, dévalorisation de soi, culpabilité, regret, détresse ou désespoir, évitement des situations sociales, de la famille et des rencontres ou activités avec les amis, baisse de la libido (pulsion sexuelle) ou pensées de mort ou de suicide		✓	
Dépression du système nerveux central (SNC) (ralentissement de l'activité du cerveau) : dépression respiratoire (respiration lente, superficielle ou faible), faible pression sanguine, somnolence, perte de conscience ou coma			✓
Hypertension artérielle (haute pression sanguine)		✓	
Problèmes oculaires : vision floue dans un œil ou les deux yeux ou tout changement de la vue	✓		
Problèmes de sommeil : rêves anormaux, cauchemars, somnambulisme, apnée du sommeil (brèves interruptions de la respiration pendant le sommeil), insomnie (difficulté à s'endormir et à rester endormi) ou comportement confus en soirée ou pendant la nuit		✓	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression sanguine, nausées et vomissements, urticaire, éruption, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓

Si un symptôme ou un effet secondaire non mentionné ici vous incommode ou s'aggrave au point de vous empêcher d'exécuter vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur le signalement en ligne, par la poste ou par télécopieur, ou
- en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez toujours XYREM à la température ambiante (15 à 30 °C) dans son flacon d'origine.
- Après avoir préparé la solution de XYREM dans les contenants fournis, il faut la prendre dans les 24 heures, conformément aux instructions de votre professionnel de la santé.
- Gardez le produit et vos doses nocturnes en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie (sous clé si nécessaire).
- Rapportez toute portion inutilisée à la pharmacie afin que le produit soit éliminé de façon adéquate. Ne jetez pas le produit dans le réseau d'évacuation domestique.

Pour en savoir davantage au sujet de XYREM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les présents renseignements pour le patient, en visitant le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant www.jazzpharma.com, ou en téléphonant au programme au 1 866 599-7365.

Le présent dépliant a été rédigé par Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited.

Date d'autorisation : le 23 janvier 2025