

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

 XYWAV®

oxybates de calcium, de magnésium, de potassium et de sodium en solution
Solution orale, 0,5 g/mL de sels au total (oxybates de calcium, de magnésium, de potassium
et de sodium)

Dilution requise avant l'usage
Dépresseur du système nerveux central

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.
5^e étage, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin, Irlande D04 E5W7

Date d'autorisation :
le 24 juillet 2024

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

Numéro de contrôle de la présentation : 285449

XYWAV® est une marque déposée de Jazz Pharmaceuticals Inc. ou de ses sociétés affiliées.

TABLE DES MATIÈRES

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

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 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	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement	16
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	16
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	17
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	20

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	21
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	24
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.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
	renseignements sur le médicament pour le PATIENT.....	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

XYWAV (oxybates de calcium, de magnésium, de potassium et de sodium – solution orale) est indiqué pour :

- le traitement de la cataplexie chez les patients atteints de narcolepsie.

L'emploi de XYWAV 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 :

XYWAV 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 XYWAV, les patients doivent être inscrits au programme et satisfaire à tous les critères d'admissibilité au programme. Pour obtenir des renseignements concernant le programme, veuillez composer le numéro sans frais 1 866 599-7365 ou envoyer un message par courriel à l'adresse XSP@innomar-strategies.com (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 XYWAV en gériatrie est limitée (voir [4.2.2 Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées \(≥ 65 ans\)](#); [7.1.4 Populations particulières, Personnes âgées \[≥ 65 ans\]](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

XYWAV 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 hypnotiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologiques](#); [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](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

- **XYWAV est un dépresseur du système nerveux central (SNC) présentant des risques d'abus. Éviter l'emploi de XYWAV en association avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC, ou pour des indications autres que la cataplexie chez les patients atteints de narcolepsie.**
- Une dépression respiratoire et une obnubilation cliniquement importantes pourraient survenir chez les patients traités par XYWAV aux doses recommandées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).
- L'ingrédient actif de XYWAV est l'oxybate, ou gamma-hydroxybutyrate (GHB), une substance dont le risque d'abus est connu. L'abus ou le mésusage du GHB, seul ou avec d'autres dépresseurs du SNC, est associé à des effets indésirables sur le SNC, y compris des convulsions, une dépression respiratoire, une baisse 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, XYWAV 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

XYWAV ne doit être prescrit que par des professionnels de la santé qui répondent aux exigences suivantes :

- i) avoir de l'expérience dans le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie;
 - ii) être inscrit(e) au Programme de distribution contrôlée.
- Le principe actif de XYWAV est l'oxybate, également appelé gamma-hydroxybutyrate (GHB). Étant donné le risque d'abus connu associé au GHB, les médecins doivent vérifier les antécédents des patients concernant l'usage de drogues (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 XYWAV (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).
 - Le traitement par XYWAV 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](#)).
 - XYWAV 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 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 XYWAV et de divalproex sodique risque d'augmenter l'exposition au GHB. Une réduction d'au moins 20 % de la dose initiale de XYWAV est recommandée s'il est

coadministré avec le divalproex sodique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [9.4 Interactions médicament-médicaments](#)).

- XYWAV est un liquide pour usage oral et doit être dilué avant l'ingestion (voir [4.3 Reconstitution](#)).
- XYWAV contient la même fraction active (oxybate) que l'oxybate de sodium mais sa teneur en sodium est moins élevée d'environ 92 %. Voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) pour la teneur précise en cations.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

4.2.1 Instauration du traitement

- **Adultes (≥ 18 ans) :**

La posologie de XYWAV doit être ajustée pour obtenir l'effet optimal. La dose nocturne initiale recommandée est de 4,5 grammes (g), fractionnée en deux prises orales : 2,25 g au coucher et 2,25 g 2,5 à 4 heures plus tard (Tableau 1).

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 d'une semaine est recommandé entre chaque modification posologique. Toutefois, il pourrait s'avérer nécessaire d'individualiser le montant et le moment des augmentations de dose. On pourrait envisager d'accroître ou de réduire la fréquence des majorations.

XYWAV 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.

Si la situation clinique l'exige, la deuxième dose peut être prise plus de 4 heures après la première, pourvu qu'il reste suffisamment de temps de sommeil. De plus, un fractionnement inégal de la dose quotidienne (p. ex. augmentation de la première dose ou réduction de la seconde dose) sera peut-être nécessaire dans certains cas pour optimiser le traitement.

Si le patient cesse de prendre XYWAV pendant plus de 14 jours consécutifs, il faudra réinstaurer le traitement à la dose la moins élevée.

XYWAV doit être dilué avant l'administration (voir [4.3 Reconstitution](#)).

Tableau 1 : Schéma posologique oral recommandé de XYWAV pour adultes (g = grammes)

Dose nocturne totale	Prise au coucher	Prise 2,5 à 4 heures plus tard
4,5 g	2,25 g	2,25 g
6 g	3 g	3 g
7,5 g	3,75 g	3,75 g
9 g	4,5 g	4,5 g

Remarque : Un fractionnement inégal de la dose quotidienne pourrait être nécessaire dans certains cas pour optimiser le traitement.

4.2.2 Populations et états pathologiques particuliers

- **Transition de l'oxybate de sodium à XYWAV**

Il faut instaurer le traitement par XYWAV à la même dose que l'oxybate de sodium, gramme pour gramme, pour ensuite ajuster la dose au besoin en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité.

- **Insuffisance hépatique**

La dose initiale recommandée chez les personnes ayant une insuffisance hépatique est la moitié ($\frac{1}{2}$) de la dose quotidienne habituelle, fractionnée en deux prises orales (voir [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

- **Insuffisance rénale**

Aucune étude de XYWAV n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Il ne devrait pas être nécessaire d'ajuster la posologie en présence d'une atteinte rénale.

- **Enfants (< 18 ans)**

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

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Le nombre de sujets de 65 ans ou plus recrutés dans les études cliniques sur XYWAV n'était pas suffisant pour permettre de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

La règle générale en gériatrie est de sélectionner la dose avec prudence, en débutant habituellement à la limite inférieure de la gamme posologique, vu la fréquence plus élevée de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de comorbidité et de polypharmacie.

- **Coadministration de divalproex sodique**

Lorsqu'on prescrit du divalproex sodique à des patients qui prennent une dose stable de XYWAV, une réduction d'au moins 20 % de la dose de XYWAV est recommandée au début de l'utilisation concomitante (voir [9.4 Interactions médicament-médicaments](#)). Quand XYWAV est prescrit à des patients qui prennent déjà du divalproex sodique, il est recommandé de réduire la dose initiale de XYWAV. On pourra ensuite ajuster la posologie de XYWAV en fonction de la réponse clinique du patient et de la tolérabilité du traitement.

4.2.3 Arrêt du traitement

Les effets de la cessation du traitement par XYWAV n'ont pas été étudiés de façon systématique dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'arrêt brusque du traitement lors des essais cliniques a donné lieu à des symptômes évoquant le retour de la narcolepsie. Chez certains patients, la cessation du traitement est parfois suivie de crises de cataplexie plus fréquentes. Ce phénomène pourrait être attribuable à la variabilité normale de la maladie.

Bien que les essais cliniques n'aient pas clairement révélé la survenue d'un syndrome de sevrage lié à la prise de XYWAV aux doses thérapeutiques, l'arrêt de l'usage de GHB à des doses répétées et

fréquentes (18 g à 250 g par jour) excédant la gamme posologique recommandée a entraîné les manifestations suivantes : insomnie, instabilité psychomotrice, céphalées, anxiété, étourdissements, fatigue et somnolence rebond, léthargie, nausées, tremblements, sudation, crampes musculaires, tachycardie, confusion, hallucinations et troubles psychotiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sevrage](#)).

4.3 Reconstitution

XYWAV est une solution orale d'oxybates et la concentration du mélange de sels est de 500 mg/mL. Chaque flacon de XYWAV 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 de XYWAV doit être diluée dans environ 60 mL (2 oz ou ¼ de tasse) d'eau. Les contenants fournis par la pharmacie à cette fin doivent ensuite être bien refermés avec leur couvercle à l'épreuve des enfants.

Pour mesurer les doses de XYWAV, les patients doivent strictement utiliser la seringue graduée (en grammes) fournie. Toutefois, le tableau 2 présente une échelle de conversion des grammes en mL pour les doses nocturnes totales de XYWAV, au cas où le patient en aurait besoin.

Tableau 2 – 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 la biodisponibilité de XYWAV (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 XYWAV, 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.

Les doses de XYWAV doivent être préparées avant le coucher. Chaque dose de XYWAV doit d'abord être diluée dans environ 60 mL ou ¼ de tasse 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 de pharmacie dans lesquels se trouvent les doses préparées doivent être bien refermés avec leur couvercle à l'épreuve des enfants. Ces solutions doivent être ingérées dans les 24 heures.

Les patients doivent prendre chaque dose de XYWAV au lit, s'allonger immédiatement après et rester couchés après chaque prise. XYWAV peut provoquer le sommeil brusquement sans sensation d'assoupissement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes](#)).

Les patients s'endorment souvent en 5 minutes et généralement en 15 minutes après l'ingestion de XYWAV, bien que la latence d'endormissement d'un patient puisse varier d'une nuit à l'autre.

Les patients auront peut-être besoin de régler le réveil pour prendre la deuxième dose au bon moment. Si la prise de la seconde dose est omise ou retardée, voir section [4.5 Dose omise](#).

4.5 Dose omise

Il ne faut jamais prendre une double dose de XYWAV.

Si la première prise de XYWAV est omise ou retardée, le patient doit prendre cette dose dès qu'il se rend compte de son oubli. Il pourra prendre une seconde dose 2,5 à 4 heures plus tard s'il lui reste assez d'heures pour dormir avant d'avoir à se réveiller. Autrement, il devra sauter la seconde dose.

Si la seconde prise prescrite est omise ou retardée, le patient doit sauter cette dose, à moins qu'il lui reste assez d'heures pour dormir avant d'avoir à se réveiller.

Il faut conseiller aux patients d'éviter d'entreprendre toute activité dangereuse ou exigeant une parfaite vigilance mentale si la durée du sommeil suivant la dernière prise du médicament a été trop courte (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)).

5 SURDOSAGE

Dans les essais cliniques de l'oxybate de sodium (qui renferme la même fraction active que XYWAV) auprès d'adultes, deux cas de surdosage ont été signalés. Dans le premier cas, une dose estimée à 150 g, soit plus de 15 fois la quantité maximale recommandée, a provoqué une absence de réactivité, avec de brèves périodes d'apnée, ainsi qu'une incontinence urinaire et fécale. L'épisode n'a pas eu de séquelles. Dans le second cas, le décès a été signalé à la suite de l'ingestion d'une dose excessive d'oxybate de sodium avec plusieurs autres substances.

Aucun cas de surdosage (plus de 9 g) n'a été signalé lors des essais cliniques de XYWAV. Mais par mégarde, un sujet particulier a pris une double dose (9 g) comme dose initiale au coucher, plutôt que la dose de 4,5 g requise, présentant par la suite un état confusionnel et une hallucination visuelle.

Signes et symptômes

Les données concernant les signes et les symptômes associés à une surdose de XYWAV proviennent principalement de cas d'utilisation illicite du GHB. L'ingestion concomitante de drogues et d'alcool est courante dans ces circonstances. Cette coadministration de substances, ainsi que la dose ingérée, le temps écoulé depuis l'ingestion, la prise concomitante d'autres produits pharmacologiques et le moment de l'ingestion, notamment à jeun ou après un repas, peuvent influencer la nature et la sévérité des manifestations cliniques d'une surdose. Les patients ont présenté divers degrés d'altération de la conscience, pouvant évoluer 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 diminution des capacités psychomotrices ont été observés. Aucun changement pupillaire typique n'a été décrit pour orienter le diagnostic; le réflexe pupillaire est maintenu. Des cas de vision trouble ont été signalés. Un coma plus profond et une acidose ont été observés aux doses plus élevées. 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.

Prise en charge

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 et 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 XYWAV. 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, ces mesures pourraient ne pas être justifiées.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	<p>Solution 0,5 g/mL de sels au total (oxybates de calcium, de magnésium, de potassium et de sodium)</p> <p>Chaque mL de solution contient : 0,5 g de sels au total, soit 0,234 g d'oxybate de calcium, 0,096 g d'oxybate de magnésium, 0,13 g d'oxybate de potassium et 0,04 g d'oxybate de sodium (équivalant à 0,413 g d'oxybate au total).</p>	<p>Eau purifiée USP Sucralose NF</p>

XYWAV est une solution orale claire à légèrement opalescente. Le produit est inodore et a un goût légèrement salé. Il est offert dans un flacon ovale ambré en polyéthylène de 180 mL, avec adaptateur à pression et muni d'un couvercle à l'épreuve des enfants. Le pharmacien remet chaque flacon de XYWAV au patient, accompagné d'un distributeur gradué de 10 mL (seringue en plastique), de deux contenants de pharmacie avec couvercle à l'épreuve des enfants, et d'un feuillet de renseignements sur le médicament.

Le tableau 4 indique la teneur approximative en cations de XYWAV.

Tableau 4 - Teneur approximative en cations de la dose nocturne totale de XYWAV (g = grammes)

Dose nocturne totale	Teneur en sodium de XYWAV/dose nocturne	Teneur en potassium de XYWAV/dose nocturne	Teneur en calcium de XYWAV/dose nocturne	Teneur en magnésium de XYWAV/dose nocturne
3 g	44 mg	214 mg	229 mg	61 mg
4,5 g	66 mg	321 mg	344 mg	91 mg
6 g	87 mg	428 mg	458 mg	121 mg
7,5 g	109 mg	535 mg	573 mg	152 mg
9 g	131 mg	642 mg	687 mg	182 mg

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

Programme de distribution contrôlée

XYWAV est offert uniquement par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée à cause des risques de dépression du système nerveux central, d'abus et de mésusage.

Les professionnels de la santé qui prescrivent XYWAV doivent être inscrits au programme de distribution contrôlée et y recevoir la formation pertinente.

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

XYWAV sera remis uniquement aux patients qui sont inscrits au programme de distribution contrôlée, avec documentation d'utilisation sécuritaire. L'inscription au programme permet de documenter la prestation au patient de renseignements sur la préparation, l'administration et le schéma posologique de XYWAV.

Abus et mésusage

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

La fraction active de XYWAV est l'oxybate, également appelé gamma-hydroxybutyrate (GHB), un dépresseur du SNC qui comporte un risque d'abus et de mésusage.

L'oxybate produit des effets dose-dépendants sur le système nerveux central, notamment des effets hypnotiques et de renforcement positif subjectif. Il agit rapidement, ce qui accroît le risque d'abus ou de mésusage.

L'abus de GHB, seul ou avec d'autres dépresseurs du SNC, est associé à des effets indésirables graves sur le SNC, notamment des convulsions, une dépression respiratoire, une baisse du niveau de conscience, le coma et la mort.

Une sédation rapide, alliée aux propriétés amnésiques du GHB, surtout en association avec de l'alcool, s'est avérée dangereuse pour les utilisateurs volontaires et involontaires (p. ex. les victimes

d'agression). Une certaine tolérance croisée avec l'éthanol a été signalée, où les doses de GHB ingérées étaient similaires à la gamme posologique pour le traitement des cataplexies.

Étant donné que des cas d'usage illicite ou d'abus du GHB et que son usage à d'autres fins ont été signalés, les professionnels de la santé doivent repérer les patients qui ont des antécédents d'usage de drogues et les surveiller de près. Les signes d'un usage préoccupant comprennent, sans s'y limiter, une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration, un comportement toxicophile et une simulation de cataplexie. Tout soupçon d'usage inapproprié commande l'arrêt du traitement par XYWAV.

Chutes

Les patients s'endorment souvent en 5 minutes après l'ingestion de XYWAV. L'endormissement soudain, y compris en position debout ou en se levant du lit, a entraîné des chutes compliquées par des blessures qui ont, dans certains cas, nécessité une hospitalisation. Il faut conseiller aux patients de rester au lit après l'ingestion de XYWAV.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les professionnels de la santé doivent conseiller aux patients d'éviter de faire fonctionner de la machinerie dangereuse, y compris des automobiles et des avions, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que XYWAV n'altère pas leur jugement, leur faculté de raisonnement ou leurs capacités motrices. Les patients doivent s'abstenir d'entreprendre toute occupation ou activité dangereuse qui exige une parfaite vigilance mentale ou coordination motrice, comme l'opération de machines, la conduite automobile ou le pilotage d'un avion, pendant au moins 6 heures après avoir pris XYWAV. Il y a lieu de demander aux patients, au début du traitement et périodiquement par la suite, s'ils ont eu des épisodes de dépression du SNC.

Dépendance/tolérance

Dépendance

Des cas de forte dépendance au GHB, avec besoin irrésistible de consommer, ont été signalés lorsque la drogue est prise à toute heure du jour et de la nuit. Les signes évocateurs de dépendance sont : 1) une augmentation croissante de la dose, 2) une consommation plus fréquente et 3) un usage soutenu malgré les conséquences néfastes.

Il y a eu des cas documentés de dépendance après usage illicite de GHB à des doses répétées et fréquentes excédant la gamme posologique thérapeutique.

Tolérance

La tolérance à XYWAV n'a pas été étudiée de façon systématique dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Il y a eu des cas de symptômes de tolérance à la suite d'un usage illicite à des doses nettement supérieures à la gamme posologique recommandée de XYWAV. Des études cliniques sur l'oxybate de sodium pour le traitement du sevrage alcoolique évoquent une possibilité de tolérance croisée avec l'alcool. L'innocuité et l'efficacité de XYWAV dans le traitement du sevrage alcoolique n'ont pas été établies.

Sevrage

Des cas de syndrome de sevrage allant de bénins à sévères ont été observés après l'arrêt de l'usage illicite de GHB à des doses répétées et fréquentes (18 g à 250 g par jour) excédant la gamme posologique recommandée. La cessation abrupte de la consommation de GHB a entraîné les manifestations suivantes : insomnie, instabilité psychomotrice, anxiété, psychose, léthargie, nausées, tremblements, sudation, crampes musculaires, tachycardie, céphalées, étourdissements, fatigue et somnolence rebond, confusion et, surtout dans les cas graves, hallucinations, agitation et délire. Ces symptômes se sont généralement dissipés en 3 à 14 jours. L'hospitalisation pourra être nécessaire en cas de syndrome de sevrage sévère.

Dans le cadre de l'étude clinique sur l'administration de XYWAV à des adultes atteints de narcolepsie-cataplexie aux doses recommandées, un patient (1/65) a signalé une insomnie après l'arrêt brusque de XYWAV durant la période de retrait randomisée à double insu. Dans l'essai clinique de l'oxybate de sodium (qui renferme la même fraction active que XYWAV) chez des patients atteints de narcolepsie-cataplexie aux doses recommandées, deux patients ont signalé de l'anxiété et un patient a souffert d'insomnie à l'arrêt brusque du traitement au terme de l'essai clinique; dans les deux cas d'anxiété, la fréquence des attaques de cataplexie avait augmenté de façon marquée dans le même intervalle.

Endocrinien/métabolisme

L'utilisation de XYWAV entraînerait une perte de poids chez certains patients. Lors de l'essai clinique portant sur l'administration de XYWAV aux doses recommandées à des adultes atteints de narcolepsie-cataplexie, environ 26 % des patients du groupe n'ayant jamais reçu d'oxybate dans le passé ont présenté une perte de poids cliniquement significative (d'au moins 5 %) sur 14 semaines.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

La demi-vie d'élimination et l'exposition systémique à XYWAV sont plus élevées chez les patients présentant une dysfonction hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). La dose initiale de XYWAV chez ces patients doit être réduite à la moitié (½) de la dose quotidienne habituelle, fractionnée en deux prises orales (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Neurologique

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

XYWAV est un dépresseur du SNC. Une dépression respiratoire et une obnubilation cliniquement importantes sont survenues chez des sujets adultes prenant de l'oxybate de sodium aux doses recommandées dans le cadre des essais cliniques et pourraient se produire chez des patients traités par XYWAV aux doses recommandées. XYWAV est contre-indiqué en association avec de l'alcool et des hypnotiques (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#)).

XYWAV est susceptible de perturber la pulsion respiratoire, notamment 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 cas de convulsions, de coma et de mort, ont été signalés dans le cadre d'un surdosage d'oxybate et d'un usage illicite de GHB (voir [5 SURDOSAGE](#)).

L'usage concomitant de XYWAV et d'autres dépresseurs du SNC – analgésiques opioïdes, benzodiazépines, antipsychotiques ou antidépresseurs sédatifs, antiépileptiques sédatifs, anesthésiques généraux, myorelaxants, dépresseurs du SNC illicites et autres – peut accroître le risque de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde, de syncope et de mort.

S'il est nécessaire d'utiliser ces dépresseurs du SNC avec XYWAV, il faut envisager une réduction de la dose ou le retrait d'un ou plusieurs dépresseurs du SNC (y compris XYWAV). En outre, si un opioïde doit être administré brièvement (p. ex. en postopératoire ou périopératoire), l'interruption du traitement par XYWAV est à envisager.

Pendant l'essai clinique de XYWAV visant à évaluer le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie, bon nombre des sujets recevaient des stimulants du système nerveux central en plus de XYWAV (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Psychiatrique

Dépression et tendances suicidaires

Une dépression ainsi qu'un comportement et des idées suicidaires peuvent survenir chez des patients traités par XYWAV.

Lors de l'essai clinique de XYWAV (n = 201), des cas de dépression et d'humeur dépressive ont été signalés chez 3 et 4 % respectivement des patients pendant le traitement par XYWAV. Deux patients (1 %) ont cessé de prendre XYWAV à cause d'une dépression, mais aucune modification du traitement n'a été nécessaire dans la plupart des cas.

Au cours des essais cliniques de l'oxybate de sodium dans le traitement de la narcolepsie chez des adultes (n = 781), il y a eu deux suicides et deux tentatives de suicide dans le groupe recevant l'oxybate de sodium; trois de ces patients avaient des antécédents de trouble psychiatrique dépressif. Un des deux patients suicidés prenait l'oxybate de sodium en même temps que d'autres médicaments; dans l'autre cas, l'oxybate de sodium n'était pas en cause. Des symptômes dépressifs ont été signalés par 7 % des 781 patients sous l'oxybate de sodium, et quatre patients (< 1 %) ont arrêté le traitement pour ce motif. Aucune modification du traitement par l'oxybate de sodium n'a été nécessaire dans la plupart des cas.

La survenue d'une dépression chez les patients traités par XYWAV nécessite une évaluation immédiate. Il y a lieu de surveiller l'apparition de symptômes dépressifs chez les patients sous XYWAV qui ont des antécédents de trouble dépressif ou de tentative de suicide. L'utilisation de XYWAV n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une dépression majeure.

Autres manifestations indésirables d'ordre comportemental ou psychiatrique

D'après les essais cliniques de XYWAV, les études portant sur l'oxybate de sodium et les études de pharmacovigilance, l'utilisation de XYWAV peut provoquer d'autres effets indésirables de nature comportementale ou psychiatrique, notamment l'anxiété, la confusion, l'agitation, l'irritabilité, l'hostilité, l'agressivité, la paranoïa, une psychose et des hallucinations.

L'apparition ou la survenue plus fréquente d'événements comportementaux ou psychiatriques chez les patients qui prennent XYWAV est à surveiller de près.

Parasomnies

Il peut arriver que les patients traités par XYWAV présentent des parasomnies, notamment le somnambulisme, des rêves anormaux, un trouble de l'alimentation lié au sommeil, un événement anormal lié au sommeil, des cauchemars, un sommeil paradoxal anormal, la somniloquie et les terreurs nocturnes.

Les parasomnies, y compris le somnambulisme, peuvent occasionner des blessures graves. Les épisodes de somnambulisme doivent donc faire l'objet d'une évaluation complète et d'une intervention adaptée.

Respiratoire

XYWAV est susceptible de perturber la pulsion respiratoire. La prudence est de mise quand on prescrit XYWAV à des patients dont la fonction respiratoire est altérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)). Des cas de dépression respiratoire ont été signalés lors des essais cliniques portant sur l'oxybate de sodium. 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 de 64 ans atteint de narcolepsie 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 l'oxybate de sodium en raison de graves problèmes respiratoires et d'une augmentation des apnées obstructives du sommeil. Lors d'une étude visant à évaluer particulièrement les effets de dépression respiratoire produits par l'oxybate de sodium (n = 21), aucune modification proportionnelle à la dose dans la saturation en oxygène n'a été démontrée dans l'ensemble du groupe. Chez l'un des quatre sujets présentant des apnées du sommeil modérées à graves préexistantes, on a relevé une aggravation notable de l'indice apnée/hypopnée au cours du traitement.

Des apnées du sommeil ont été signalées avec une forte incidence dans certaines cohortes de patients atteints de narcolepsie. L'administration de XYWAV peut accroître les apnées et réduire l'oxygénation. Une augmentation substantielle du nombre d'apnées centrales et une désaturation en oxygène cliniquement significative pourraient se produire chez les patients atteints d'apnée obstructive du sommeil et traités par XYWAV.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité

Les effets de XYWAV sur la fertilité chez l'humain n'ont pas été étudiés. 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 XYWAV 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

Il n'existe pas d'études valables et soigneusement contrôlées chez la femme enceinte qui permettent d'établir l'utilisation sécuritaire de XYWAV pendant la grossesse ou de recenser les risques possibles pour le développement de l'enfant à naître chez la mère prenant XYWAV pendant la grossesse. Par ailleurs, les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain. XYWAV ne devrait donc être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient le risque possible pour le fœtus.

Lors des études menées avec 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), calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m²) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Toutefois, l'administration 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

XYWAV n'a pas été étudié dans le contexte du travail et de l'accouchement. L'emploi de XYWAV pendant le travail et l'accouchement n'est pas recommandé à moins que ce soit clairement nécessaire.

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. 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. 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 XYWAV 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 sopeser les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé de l'enfant en regard du besoin clinique de XYWAV pour la mère et des effets néfastes possibles sur le nourrisson dérivant de XYWAV 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)

L'expérience clinique avec XYWAV en gériatrie est limitée. La règle générale en gériatrie est de commencer le traitement à la limite inférieure de la gamme posologique, vu la fréquence plus élevée de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de comorbidité et de polypharmacie (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre de l'étude de retrait à double insu, randomisée et contrôlée par placebo, menée auprès de patients atteints de narcolepsie avec cataplexie (étude 1), les effets indésirables le plus souvent signalés chez les patients traités par XYWAV (incidence ≥ 5 % des patients recevant XYWAV) étaient les suivants : céphalées, nausées, étourdissements, diminution de l'appétit, parasomnie, anxiété, diarrhée, hyperhidrose et vomissements.

Dans l'étude 1, neuf des 201 patients (4 %) ont signalé des effets indésirables ayant motivé leur retrait de l'étude (anxiété, diminution de l'appétit, humeur dépressive, dépression, fatigue, céphalées, irritabilité, nausées, douleur dans un membre, parasomnie, somnolence et vomissements). L'effet indésirable qui a entraîné le plus haut taux d'abandon était les nausées (1,5 %). La majorité des effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement sont apparus au cours des quelques premières semaines suivant son instauration.

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.

L'innocuité de XYWAV a été évaluée dans le cadre d'une étude de retrait de 16 semaines à double insu, randomisée et contrôlée par placebo, chez des sujets présentant une narcolepsie avec cataplexie (étude 1). La période initiale de 16 semaines a été suivie d'une phase de prolongation ouverte de 24 semaines. L'étude 1 comportait une période d'ajustement optimal de la dose en mode ouvert, une période à dose stable et une période de retrait à double insu, randomisée et contrôlée par placebo. Au total, 201 patients de 18 à 70 ans ont reçu XYWAV à des doses individualisées pendant 14 semaines, puis ont été répartis de façon aléatoire entre XYWAV et un placebo apparié pendant 2 semaines de traitement. La durée moyenne d'exposition à XYWAV durant cette étude – période d'optimisation, plus période de retrait randomisée, plus phase de prolongation ouverte – était de 151 jours. Chez les patients qui sont restés sous traitement, les effets indésirables avaient tendance à survenir en début de traitement et à diminuer avec le temps.

Le tableau 5 résume les effets indésirables observés durant l'étude 1, notamment pendant la période d'ajustement optimal de la dose en mode ouvert et la période à dose stable ou pendant la

période de retrait à double insu et randomisée, et survenus chez au moins 2 % des sujets adultes traités par XYWAV.

Tableau 5 : Effets indésirables^a chez \geq 2 % des sujets adultes traités par XYWAV pendant la période d'ajustement optimal de la dose en mode ouvert et la période à dose stable ou pendant la période de retrait à double insu et randomisée^b			
Terme privilégié	Période d'ajustement optimal de la dose en mode ouvert et période à dose stable (max. de 14 semaines)	Période de retrait à double insu et randomisée (2 semaines)	
	XYWAV n = 201 n (%)	XYWAV n = 69 n (%)	Placebo n = 65 n (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	26 (12,9)	0	0
Diarrhée	11 (5,5)	1 (1,4)	0
Vomissement	10 (5,0)	0	0
Sécheresse buccale	8 (4,0)	0	0
Douleurs abdominales ^{a,1}	6 (3,0)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue ²	8 (4,0)	1 (1,4)	1 (1,5)
Infections et infestations			
Infection urinaire ^a	4 (2,0)	2 (2,9)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	15 (7,5)	0	1 (1,5)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Dorsalgie ^a	7 (3,5)	0	1 (1,5)
Spasmes musculaires	4 (2,0)	0	0
Troubles du système nerveux			
Céphalées	41 (20,4)	0	1 (1,5)

Étourdissements	21 (10,4)	0	0
Cataplexie ^a	19 (9,5)	1 (1,4)	5 (7,7)
Paresthésie	5 (2,5)	1 (1,4)	0
Tremblements	5 (2,5)	0	0
Somnolence ³	4 (2,0)	0	6 (9,2)
Troubles psychiatriques			
Parasomnie ⁴	12 (6,0)	0	4 (6,2)
Anxiété ⁵	10 (5,0)	0	1 (1,5)
Énurésie ⁶	8 (4,0)	0	0
Humeur dépressive	7 (3,5)	0	0
Irritabilité	6 (3,0)	0	0
Dépression	5 (2,5)	0	0
Insomnie ⁷	4 (2,0)	0	2 (3,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Douleur oropharyngée ^a	7 (3,5)	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Hyperhidrose ⁸	11 (5,5)	0	1 (1,5)
<p>^aLes effets indésirables survenus en cours de traitement, notamment les douleurs (douleurs abdominales, dorsalgie et douleur oropharyngée), la cataplexie et l'infection urinaire, sont inclus dans le tableau, qu'il y ait ou non un lien de causalité avec XYWAV.</p> <p>^bDurée de l'étude : 16 semaines au maximum. Les sujets qui prenaient l'oxybate de sodium ou un autre médicament anticataplectique, ou qui n'avaient jamais suivi un traitement anticataplectique avant leur admission à l'étude 1, ont entrepris le traitement par XYWAV selon les schémas posologiques suivants :</p> <p>Oxybate de sodium seulement : Les sujets sont passés de l'oxybate de sodium à XYWAV (dose identique). Un ajustement de la dose pour améliorer l'efficacité ou la tolérabilité était permis au bout de 2 semaines.</p> <p>Oxybate de sodium + autre anticataplectique : Les sujets sont passés de l'oxybate de sodium à XYWAV (dose identique). Au bout de 2 semaines, ils ont cessé graduellement, soit sur une période de 2 à 8 semaines, l'utilisation des anticataplectiques antérieurs. Un ajustement de la dose pour améliorer l'efficacité ou la tolérabilité de XYWAV était permis au bout de 2 semaines. * Les autres anticataplectiques comprenaient notamment des antidépresseurs tricycliques (ATC), des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et l'atomoxétine.</p> <p>Anticataplectique autre que l'oxybate de sodium : Après l'instauration graduelle du traitement par XYWAV sur une période d'au moins 2 semaines (dose initiale de 4,5 g/nuit), les sujets ont reçu des doses décroissantes de l'autre anticataplectique sur une période de 2 à 8 semaines pour cesser ce traitement antérieur. L'ajustement de la dose de XYWAV pour en établir la dose stable, efficace et tolérable s'est effectué pendant cette période de 8 semaines.</p>			

Aucun traitement anticataplectique antérieur (ni par l'oxybate de sodium ni par un autre anticataplectique) : Les sujets ont commencé à prendre XYWAV à la dose initiale de 4,5 g/nuit, puis la dose de XYWAV a été modifiée graduellement sur une période de 2 à 8 semaines jusqu'à l'atteinte d'une dose stable, tolérable et efficace.

Remarque : Les termes privilégiés suivants ont été regroupés et sont répertoriés par catégorie.

1. Le terme « douleurs abdominales » comprend les notions suivantes : douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes et malaise abdominal
2. Le terme « fatigue » comprend les notions suivantes : fatigue et asthénie
3. Le terme « somnolence » comprend les notions suivantes : somnolence et sédation
4. Le terme « parasomnie » comprend les notions suivantes : somnambulisme, paralysies du sommeil, rêves anormaux, éveil confusionnel, cauchemars, somniloquie, trouble de l'alimentation lié au sommeil, événement anormal lié au sommeil, hallucination hypnopompique, sommeil paradoxal anormal, terreurs nocturnes
5. Le terme « anxiété » comprend les notions suivantes : anxiété, nervosité, agitation, attaque de panique, tension et phobie sociale
6. Le terme « énurésie » comprend les notions suivantes : énurésie et incontinence urinaire
7. Le terme « insomnie » comprend les notions suivantes : insomnie, insomnie initiale, insomnie terminale et insomnie de maintien
8. Le terme « hyperhidrose » comprend les notions suivantes : hyperhidrose et sueurs nocturnes

Effets indésirables en cours de traitement observés au cours des essais cliniques de l'oxybate de sodium ($\geq 2\%$) mais non observés dans l'étude 1 à une fréquence $\geq 2\%$ et qui pourraient être pertinents pour XYWAV

Douleur, douleur dans un membre, dyspepsie, myasthénie, amblyopie, acouphène, dysménorrhée, incontinence urinaire, amnésie, confusion, hypo-esthésie, pensées anormales, distraction et désorientation.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les autres effets indésirables survenus chez 1 à $< 2\%$ des patients traités par XYWAV pendant l'étude 1, notamment pendant la période d'ajustement optimal de la dose en mode ouvert et la période à dose stable ou pendant la période de retrait à double insu et randomisée, sont énumérés ci-dessous.

Troubles cardiaques : palpitations

Troubles gastro-intestinaux : constipation, odontalgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème périphérique, pyrexie, sensation d'ébriété, syndrome de sevrage de drogue

Infections et infestations : bronchite, cystite, infection vaginale, infection des voies respiratoires, rhinite

Investigations : augmentation de la fréquence cardiaque, élévation de la créatine phosphokinase sanguine

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : accident routier, contusion, contusion osseuse, chute

Troubles du métabolisme et de la nutrition : augmentation de l'appétit, déshydratation, diabète de type 2, hypertriglycéridémie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur cervicale, douleur dans un membre, douleur thoracique, myalgie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertiges

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, alopecie

Troubles psychiatriques : état confusionnel, inertie du sommeil, instabilité psychomotrice, trouble cognitif

Troubles rénaux et urinaires : nycturie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale, dyspnée, rhinorrhée

Troubles du système immunitaire : allergie saisonnière

Troubles du système nerveux : dysgueusie

Troubles vasculaires : hypertension artérielle

Effets indésirables en cours de traitement observés au cours des essais cliniques de l'oxybate de sodium (1 à < 2 %) mais non observés dans l'étude 1 à une fréquence ≥ 1 % et qui pourraient être pertinents pour XYWAV

Troubles gastro-intestinaux : anorexie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème

Investigations : élévation de la phosphatase alcaline

Troubles du métabolisme et de la nutrition : gain pondéral, hypercholestérolémie, hypocalcémie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, crampes musculaires

Troubles des organes de reproduction et du sein : métrorragie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption

Troubles rénaux et urinaires : albuminurie, hématurie, pollakiurie

Troubles du système immunitaire : réaction allergique

Troubles du système nerveux : ataxie, convulsion, stupeur

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Expérience de pharmacovigilance avec l'oxybate de sodium

Les effets indésirables suivants ont été répertoriés après l'homologation de l'oxybate de sodium (qui renferme la même fraction active que XYWAV). Comme ces effets sont signalés volontairement par une population dont la taille précise n'est pas connue, il n'est pas toujours possible d'en déterminer la fréquence avec certitude ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Agressivité, arthralgie, augmentation de la libido, chute*, diminution de l'appétit, diminution du poids, gueule de bois, hallucination, hostilité, hypersensibilité, hypertension, nycturie, œdème de Quincke, paranoïa, psychose, rétention aqueuse, sécheresse buccale, troubles mnésiques et vision trouble.

* Un endormissement soudain chez des patients qui prenaient de l'oxybate de sodium, y compris en position debout ou au lever du lit, a occasionné des chutes compliquées de blessures, nécessitant l'hospitalisation dans certains cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

XYWAV est contre-indiqué en association avec de l'alcool ou des hypnotiques.

La coadministration d'autres déprimeurs du SNC risque de potentialiser les effets déprimeurs centraux de XYWAV (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.3 Interactions médicament-comportement](#); [9.4 Interactions médicament-médicaments](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions entre l'oxybate de sodium et trois médicaments fréquemment prescrits dans les cas de narcolepsie, soit le tartrate de zolpidem, le chlorhydrate de protriptyline et le modafinil, ont été évaluées dans le cadre d'études en bonne et due forme chez des adultes en santé. D'autres études d'interactions médicamenteuses menées auprès d'adultes en santé (de 18 à 50 ans) ont porté sur 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 µg/mL), qui dépasse considérablement les concentrations atteintes avec les doses recommandées.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'association d'alcool (éthanol) et de XYWAV pourrait potentialiser les effets déprimeurs centraux de XYWAV. Par conséquent, il faut conseiller aux patients d'éviter de consommer des boissons alcoolisées en même temps que XYWAV (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La coadministration de XYWAV avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris mais sans s'y limiter, les opioïdes, les benzodiazépines, les barbituriques, la kétamine, les myorelaxants, le cannabis et d'autres sédatifs, accroîtrait le risque de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde, de syncope et de décès. Il faut conseiller aux patients d'éviter d'utiliser d'autres déprimeurs du SNC en même temps que XYWAV.

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 dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium	L'utilisation concomitante de XYWAV et de sédatifs-hypnotiques ou d'autres dépresseurs 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 XYWAV. Dans le cas des patients prenant déjà le divalproex sodique, il est recommandé aux prescripteurs d'utiliser une dose initiale de XYWAV moins élevée lors de son introduction. Surveiller de près la réponse du patient et ajuster la dose en conséquence si la coadministration de XYWAV 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 XYWAV et de topiramate est justifiée.
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 XYWAV 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

Les études d'interactions médicamenteuses réalisées chez des adultes en santé n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique entre l'oxybate de sodium et le chlorhydrate de protriptyline, le tartrate de zolpidem et le modafinil. Il n'y a pas eu non plus d'interactions pharmacocinétiques avec le fomépizole, un inhibiteur de l'éthanol-déshydrogénase. Cependant, la possibilité d'interactions pharmacodynamiques ne peut être exclue. La variation du pH gastrique causée par l'oméprazole n'a pas modifié de façon notable la pharmacocinétique du GHB. De plus, les études d'interactions médicamenteuses menées chez des adultes en santé n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique ni d'interaction pharmacodynamique cliniquement significative 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 de XYWAV immédiatement après un repas riche en lipides a entraîné une réduction moyenne respective de 33 % et de 16 % dans le pic plasmatique (C_{max}) et l'ASC du GHB. Le patient devrait cesser de manger au moins deux heures avant la première prise de XYWAV, 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 XYWAV 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 mode d'action exact de XYWAV dans le traitement de la narcolepsie n'a pas été élucidé. XYWAV est composé d'oxybate de calcium, d'oxybate de magnésium, d'oxybate de potassium et d'oxybate de sodium (gamma-hydroxybutyrate [GHB]). Le GHB est une substance endogène et un métabolite du GABA, neurotransmetteur du SNC. On a postulé que XYWAV exercerait ses effets thérapeutiques en partie par son action sur les récepteurs GABAergiques.

10.2 Pharmacodynamie

XYWAV est un dépresseur du SNC. Le GHB produit une sédation et une anesthésie proportionnelles à la dose chez des animaux de laboratoire. Il est actif lorsqu'il est administré par voie orale ou par injection intraveineuse ou intrapéritonéale. Le sommeil provoqué par le GHB a été évalué le plus souvent sur le plan comportemental chez l'animal en fonction de sa capacité de provoquer l'abolition du réflexe de

redressement. Cet effet a été démontré chez plusieurs espèces de rongeurs et de non-rongeurs. Les concentrations cérébrales de GHB associées à l'abolition du réflexe de redressement après administration par voie générale sont 500 à 1000 fois plus élevées que les taux endogènes. Le GHB a un début d'action rapide et une brève durée d'action, qui varient selon la dose et la voie d'administration.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du GHB est non linéaire et est semblable après une dose unique et des doses multiples. Quand le produit est administré à jeun, l'ASC de XYWAV est équivalente à celle de l'oxybate de sodium et la C_{max} de XYWAV est environ 20 % plus faible. Après un repas (800 à 1000 calories; 50 % de lipides), l'exposition à XYWAV équivaut à l'exposition à l'oxybate de sodium. La différence d'exposition entre des sujets à jeun et des sujets nourris est plus faible pour XYWAV que pour l'oxybate de sodium (voir Tableau 7).

Tableau 7. Pharmacocinétique de XYWAV et de l'oxybate de sodium chez des sujets à jeun et des sujets nourris

	Oxybate de sodium Sujets à jeun (n = 42)	XYWAV Sujets à jeun (n = 42)	Oxybate de sodium Sujets nourris (n = 42)	XYWAV Sujets nourris (n = 42)
C_{max} (mcg/mL)*	123 (22)	94,6 (21)	69,7 (26)	64,8 (27)
T_{max} (h) [†]	0,52 (0,33-1,5)	1,0 (0,33-3,0)	0,88 (0,33-3,0)	1,0 (0,33-2,5)
ASC _t (mcg·h/mL)*	255 (36)	242 (39)	208 (41)	206 (43)

ASC_t = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (0-8 heures); C_{max} = concentration plasmatique maximale; t_{max} = délai d'obtention de la concentration maximale

* Moyenne (CV exprimé en %)

[†] Médiane (plage)

Absorption

Après administration orale de XYWAV, le délai moyen avant l'atteinte du pic plasmatique (t_{max}) était d'environ 1,3 heure chez des adultes en santé à jeun.

Après l'administration orale d'une dose unique de 2,25 g ou de 4,5 g de XYWAV à deux groupes de sujets différents, le taux plasmatique de GHB a augmenté plus que proportionnellement à la dose, la C_{max} et l'ASC devenant respectivement environ 2 et 2,9 fois plus élevées. Des doses uniques supérieures à 4,5 g n'ont pas été étudiées chez des sujets en santé ou des patients narcoleptiques.

Effet de la nourriture

L'administration de XYWAV immédiatement après un repas riche en matières grasses a produit une baisse moyenne de 33 % du pic plasmatique (C_{max}) de GHB et une réduction moyenne de l'exposition

systémique (ASC) de 16 %. Le patient devrait cesser de manger au moins deux heures avant la première prise de XYWAV, au coucher (voir [4.4 Administration](#)).

Distribution

Le GHB a un volume de distribution apparent moyen de 190 à 384 mL/kg. Aux concentrations de GHB de 3 à 300 µg/mL, moins de 1 % est lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Les études chez l'animal montrent que le GHB 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 du GHB 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 CO₂, 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. Le GHB a une demi-vie d'élimination 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** : L'expérience avec XYWAV en gériatrie est limitée.
- **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 le profil pharmacocinétique du GHB après l'administration d'une dose orale unique de 4,5 g d'oxybate de sodium.
- **Origine ethnique** : Il n'y a pas suffisamment de données pour permettre d'évaluer s'il y a des différences pharmacocinétiques selon la race.
- **Insuffisance hépatique** : On a comparé la pharmacocinétique du GHB 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 du GHB chez 8 sujets ayant une fonction hépatique normale, après administration d'une dose orale unique de 25 mg/kg d'oxybate de sodium. 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 témoins). Il y a donc lieu de réduire la dose initiale de XYWAV en présence d'une insuffisance hépatique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude pharmacocinétique n'a porté sur des insuffisants rénaux.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 15 à 30° C.

Une fois le flacon ouvert, le produit doit être utilisé dans un délai de 95 jours.

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 XYWAV 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 il 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

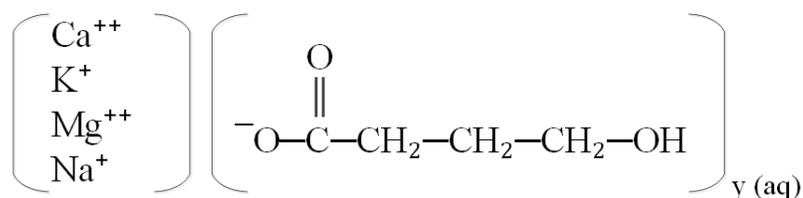
Dénomination commune : oxybate de calcium, oxybate de magnésium, oxybate de potassium et oxybate de sodium

Nom chimique: gamma-hydroxybutyrate (GHB) de calcium, de magnésium, de potassium et de sodium

Formule moléculaire : Chaque mL de XYWAV contient 0,234 g d'oxybate de calcium $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)_2]$, 0,096 g d'oxybate de magnésium $[\text{Mg}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)_2]$, 0,13 g d'oxybate de potassium $[\text{K}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)]$ et 0,04 g d'oxybate de sodium $[\text{Na}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)]$ sous forme dissociée.

Masse moléculaire : oxybate de calcium : 246,3; oxybate de magnésium : 230,5; oxybate de potassium : 142,2; oxybate de sodium : 126,1.

Formule développée :



$y = 1$ pour Na^+ et K^+ ; $y = 2$ pour Mg^{2+} et Ca^{2+}

Propriétés physicochimiques : Solution orale claire à légèrement opalescente.

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 inclus dans les essais cliniques concernant le traitement des cataplexies chez les patients atteints de 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 de retrait à double insu randomisée et contrôlée par placebo, auprès d'adultes atteints de narcolepsie avec	XYWAV : dose orale initiale de 4,5 g/nuit augmentée par paliers de 1 ou 1,5 g/nuit/semaine jusqu'à une dose	201 134 ont été répartis de façon aléatoire, selon un rapport de 1:1, entre le	37 ans (18 à 70 ans)	Hommes : 39 % Femmes : 61 %

	cataplexie (antécédents à l'inclusion d'au moins 14 attaques de cataplexie au cours d'une période typique de deux semaines avant tout traitement pour les symptômes de narcolepsie)	tolérable. Étude en deux volets : l'étude principale (16 semaines), suivie d'une prolongation facultative de 24 semaines en mode ouvert	groupe XYWAV (poursuite du traitement) (n = 69) et le groupe placebo (n = 65) durant la période de retrait randomisée à double insu de deux semaines		
--	---	--	--	--	--

L'efficacité de XYWAV dans le traitement de la cataplexie chez des adultes narcoleptiques a été établie dans le cadre d'une étude de retrait à double insu randomisée et contrôlée par placebo (étude 1). L'étude comprenait deux volets : l'étude principale et une prolongation ouverte facultative de 24 semaines. L'étude principale comportait une période ouverte d'ajustement posologique optimal d'une durée de 12 semaines, une période à dose stable de deux semaines et une période de retrait randomisée à double insu de deux semaines.

L'étude 1 regroupait 201 sujets de 18 à 70 ans présentant une narcolepsie avec cataplexie et ayant des antécédents à l'inclusion d'au moins 14 attaques de cataplexie au cours d'une période typique de deux semaines avant tout traitement pour les symptômes de narcolepsie. Des 201 sujets, 134 ont été randomisés selon un rapport de 1:1 soit pour poursuivre le traitement par XYWAV ou pour passer au placebo dans le cadre de la période de retrait randomisée à double insu de deux semaines. Dans la population de l'analyse de l'innocuité, l'âge médian global était de 36,0 ans (plage : 18 à 70 ans). La majorité des sujets étaient de sexe féminin (61 %) et la plupart étaient de race blanche (88 %).

Au départ, les sujets prenaient, à dose stable 1) l'oxybate de sodium seulement, 2) l'oxybate de sodium et un autre anticataplectique, 3) un anticataplectique autre que l'oxybate de sodium ou 4) n'avaient jamais suivi de traitement anticataplectique. Les sujets qui étaient sous l'oxybate de sodium au départ sont passés à XYWAV (dose équivalente, gramme pour gramme) pendant un minimum de deux semaines, avec ajustement en fonction de la tolérabilité et de l'efficacité pendant huit semaines. Parmi les sujets qui ont fait la transition de l'oxybate de sodium à XYWAV, la majorité (41/59; 69 %) n'ont pas subi de modification posologique entre leur admission à l'étude et la période à dose stable, 27 % (16/59) ont eu une augmentation de dose et 3 % (2/59), une réduction de dose. Parmi les sujets dont la dose a été modifiée, les ajustements se situaient à l'intérieur d'un palier ($\leq 1,5$ g) dans la plupart des cas. Chez les sujets qui ne prenaient pas l'oxybate de sodium au départ, la dose initiale de XYWAV était de 4,5 g/nuit, augmentée par paliers de 1 ou 1,5 g/nuit/semaine jusqu'à la plus forte dose tolérable. Les sujets qui prenaient un anticataplectique autre que l'oxybate de sodium ont reçu des doses dégressives de l'anticataplectique sur une période de deux à huit semaines. Tous les sujets ont continué à recevoir XYWAV seulement, pour le traitement des symptômes de cataplexie pendant les deux dernières semaines de la période d'ajustement optimal de la dose.

La prise de stimulants du SNC était autorisée à l'inclusion, et environ 59 % des sujets ont continué de prendre une dose stable de stimulant durant la période à dose stable et la période de retrait randomisée à double insu.

La dose nocturne totale de XYWAV a été fractionnée en deux prises égales chez 90 % (62/69) des sujets. Un fractionnement inégal des doses a été utilisé chez 10 % (7/69) des sujets recevant XYWAV.

Le paramètre d'efficacité primaire était le changement du nombre de crises de cataplexie par semaine entre la période à dose stable et la période de retrait randomisée à double insu. Le principal paramètre secondaire était le changement du score à l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) entre la fin de la période à dose stable et la fin de la période de retrait randomisée à double insu.

L'efficacité a également été évaluée à l'aide des paramètres secondaires suivants : l'impression globale de changement selon le patient (PGIc) et l'impression clinique globale de changement (CGIc) pour obtenir l'impression globale des patients et des cliniciens concernant le changement des symptômes au terme de la période de retrait randomisée à double insu; changement de l'indice de qualité de vie liée à la santé (QVLS) entre la fin de la période à dose stable et la fin de la période de retrait randomisée à double insu, d'après le questionnaire abrégé sur la santé, deuxième version (SF-36v2).

Tableau 9. Résultats de l'étude 1 menée chez des adultes présentant des cataplexies associées à la narcolepsie

		PLACEBO (n = 65)			XYWAV (n = 69)			Différence thérapeutique ⁺ , (IC à 95 % ⁺), valeur p*
		Au départ (période à dose stable)	Période de retrait randomisée à double insu	Variation par rapport au départ	Au départ (période à dose stable)	Période de retrait randomisée à double insu	Variation par rapport au départ	
Paramètre primaire								
Nombre hebdomadaire moyen d'attaques de cataplexie	Moyenne (ÉT)	7,2 (14,4)	18,6 (32,8)	11,5 (24,8)	8,9 (16,8)	9,0 (16,9)	0,1 (5,8)	-3,308 (-6,044 à -1,500) < 0,0001
	Médiane	1,0	5,4	2,4	1,1	2,2	0,0	
	Q1; Q3	0,0; 4,5	1,5; 16,7	0,00; 11,6	0,0; 7,9	0,0; 10,5	-0,5; 1,8	
Principal paramètre secondaire								
Variation du score ESS	Moyenne (ÉT)	12,6 (5,5)	15,6 (4,9)	3,0 (4,7)	13,6 (5,3)	13,6 (4,7)	0,0 (2,9)	-2,00 (-4,00 à -1,00) < 0,0001
	Médiane	13,0	16,0	2,0	14,0	14,0	0,0	
	Q1; Q3	9,0; 17,0	13,0; 19,0	0,0; 5,0	10,0; 19,0	10,0; 17,0	-1,0; 1,0	
ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; Q1 = premier quartile; Q3 = troisième quartile L'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) comprend 8 questions servant à évaluer la probabilité d'assoupissement ou d'endormissement pendant les activités quotidiennes, perçue par le sujet. *Le décalage entre les 2 groupes de traitement et l'IC à 95 % asymptotique proviennent de l'estimation Hodges-Lehmann. *Basée sur une analyse de covariance hiérarchisée								

Le nombre hebdomadaire moyen d'attaques de cataplexie s'est aggravé de façon statistiquement significative chez les patients sous dose stable de XYWAV qui sont passés au placebo durant la période de retrait randomisée à double insu, comparativement aux patients ayant poursuivi le traitement par

XYWAV. Le score ESS s'est lui aussi aggravé de façon statistiquement significative chez les patients randomisés pour recevoir le placebo.

Autres paramètres secondaires

Au terme de la période de retrait randomisée à double insu, les patients assignés au placebo affichaient (nominalement) une aggravation de leurs symptômes de narcolepsie et une détérioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) par rapport aux patients assignés à la poursuite du traitement par XYWAV, selon l'échelle PGIC, l'échelle CGIC et le questionnaire SF-36v2.

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 d'oxybate de sodium recommandée chez l'humain (DMRH) de 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.

Études de transition portant sur XYWAV : Lors d'une étude pharmacocinétique de transition où une dose orale unique pouvant atteindre 150 mg/kg a été administrée à des beagles, l'exposition systémique à l'oxybate était semblable chez les chiens recevant le mélange d'oxybates et ceux recevant l'oxybate de sodium. Par ailleurs, les valeurs pour la demi-vie, la C_{max} et l' $ASCT_{dern}$ étaient semblables et aucune différence liée au sexe de l'animal n'a été relevée.

Lors d'une étude de toxicité de 91 jours, des beagles ont reçu des doses orales du mélange d'oxybates ou de l'oxybate de sodium atteignant 1000 mg/kg/jour (en deux prises quotidiennes de 500 mg/kg) ou 600 mg/kg/jour, respectivement, pendant une période maximale de 91 jours. Tous les résultats, notamment les effets cliniques pharmacologiquement attendus tels que salivation, selles glaireuses, molles et/ou aqueuses et/ou vomissement, les changements dans la pathologie clinique et les observations microscopiques, concordaient avec les résultats des études concernant la toxicité infrachronique et chronique de l'oxybate de sodium à doses répétées. L'exposition systémique

résultant de l'administration du mélange d'oxybates par gavage oral était équivalente à celle produite par l'oxybate de sodium administré à des doses semblables. Aucun nouveau problème d'innocuité exigeant des évaluations non cliniques supplémentaires n'a été mis en évidence avec le mélange d'oxybates. La dose maximale sans effet nocif observé a été évaluée à 1000 mg/kg/jour (en deux prises quotidiennes administrées à 12 heures d'intervalle pendant 73 jours consécutifs), l'exposition plasmatique (ASCT_{derm}) au mélange d'oxybates étant environ décuplée par rapport à celle observée chez l'humain à la DMRH de XYWAV.

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 dose maximale recommandée.

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 postnatals, 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 rejetons 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 XYWAV n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir [1.1 Enfants](#); [7.1.3 Enfants](#)).**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

 XYWAV®

oxybates de calcium, de magnésium, de potassium et de sodium en solution

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre XYWAV 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 XYWAV.

Mises en garde et précautions importantes

Abus et mésusage :

La principale composante active de XYWAV est l'oxybate, ou acide gamma-hydroxybutyrique (GHB), une substance reconnue pour son potentiel d'abus. L'abus ou le mauvais usage du GHB, seul ou avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), peut causer des problèmes médicaux graves, notamment des convulsions, une difficulté à respirer (dépression respiratoire), une baisse du niveau de conscience, le coma et la mort. **NE PRENEZ PAS XYWAV avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC.** Voici des exemples de dépresseurs du SNC :

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

En raison des risques décrits ci-dessus, vous devez être inscrit(e) à un programme pour recevoir XYWAV. Pendant votre traitement par XYWAV, 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 XYWAV, adressez-vous à votre professionnel de la santé ou appelez le programme au numéro sans frais 1 866 599-7365.

Dépression du SNC :

XYWAV est un dépresseur du SNC. Les dépresseurs du SNC ralentissent l'activité cérébrale, détendent les muscles et peuvent ralentir la respiration. La prise de XYWAV pourrait causer une difficulté à respirer (dépression respiratoire) et une baisse de la vigilance (obnubilation).

Pour quoi XYWAV est-il utilisé?

XYWAV 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 XYWAV agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de XYWAV?

Ingrédients médicinaux : oxybate de calcium, oxybate de magnésium, oxybate de potassium et oxybate de sodium

Ingrédients non médicinaux : eau purifiée et sucralose

XYWAV est offert sous la forme posologique suivante :

Solution orale : 0,5 g/mL de sels au total (0,234 g d'oxybate de calcium, 0,096 g d'oxybate de magnésium, 0,13 g d'oxybate de potassium et 0,04 g d'oxybate de sodium)

N'utilisez pas XYWAV si :

- vous êtes allergique à l'oxybate de calcium, à l'oxybate de magnésium, à l'oxybate de potassium, à l'oxybate de sodium ou à l'un des autres ingrédients de XYWAV;
- 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 XYWAV.
- vous avez un trouble rare appelé déficit en semialdéhyde succinique-déshydrogénase.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XYWAV 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. XYWAV pourrait augmenter le risque de dépression. L'emploi de XYWAV est déconseillé si vous avez une dépression majeure.
- vous avez des problèmes de foie, car il faudra peut-être réduire votre dose de XYWAV;
- 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 êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. XYWAV peut passer dans le lait maternel et pourrait nuire au bébé.
- vous avez des antécédents de problèmes liés à l'usage d'une substance;
- vous avez déjà eu des pensées suicidaires ou tenté de vous suicider;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes comportementaux ou psychiatriques tels que :
 - hallucinations (voir ou entendre quelque chose ne correspondant pas à la réalité)
 - paranoïa (une méfiance excessive)
 - psychose (une perte de contact avec la réalité)
 - agressivité
 - agitation
 - anxiété.

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance et accoutumance : Les effets sédatifs du GHB, qui est l'ingrédient actif de XYWAV, ont donné lieu à un usage illégal du GHB. Lors de l'emploi illicite du GHB (habituellement à de fortes doses et à une fréquence élevée), on a signalé des cas de dépendance au GHB et d'envie irrésistible d'en consommer. On a aussi signalé des cas où les personnes ayant utilisé le GHB illégalement de façon répétée ont présenté des symptômes de sevrage aigus. Si vous avez des questions concernant l'abus, l'accoutumance ou la dépendance, adressez-vous à votre professionnel de la santé. Prenez toujours XYWAV exactement tel que prescrit.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : XYWAV peut avoir un effet sur votre vivacité d'esprit, votre jugement, votre pensée 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 XYWAV. Si vous prenez XYWAV 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 : XYWAV peut provoquer des effets ou des expériences indésirables pendant le sommeil, y compris le somnambulisme (où on sort du lit pour marcher, sans se réveiller). Si vous vous mettez à présenter des mouvements ou comportements anormaux pendant le sommeil, dites-le à votre médecin.

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 XYWAV et les dépresseurs du SNC (qui servent à ralentir l'activité de votre cerveau, à vous calmer ou à décontracter vos muscles) peut avoir des effets graves. **NE PRENEZ PAS** XYWAV 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 XYWAV :

- 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 (comme la zopiclone, l'eszopiclone et le lemborexant);
- cannabis (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 XYWAV :

- les anticonvulsivants utilisés pour prévenir ou traiter certains types de convulsions, notamment le divalproex sodique, l'éthosuximide, la phénytoïne, le topiramate et le valproate);
- 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 XYWAV :

- Le programme vous enseignera ce qu'il faut savoir concernant l'utilisation sécuritaire et appropriée de XYWAV.
- Prenez deux doses de XYWAV 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.
- Cessez de manger au moins deux heures avant la première prise de XYWAV, au coucher. Il est conseillé d'établir une routine en ce qui concerne l'heure du repas du soir pour faciliter l'utilisation appropriée de XYWAV.
- Allongez-vous et restez au lit après avoir pris la première et la deuxième dose de XYWAV. XYWAV 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 XYWAV avant le coucher. Avant l'ingestion, chaque dose de XYWAV doit être diluée avec un quart (¼) de tasse (environ 60 mL) d'eau dans les contenants vides fournis par la pharmacie, dont il faut ensuite bien fermer le couvercle à l'épreuve des enfants. La seconde dose doit être placée près de votre lit.

Mode d'emploi :

ATTENTION : Il faut absolument garder XYWAV hors de la portée des enfants, des animaux de compagnie et des personnes auxquelles il n'a pas été prescrit.

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

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

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

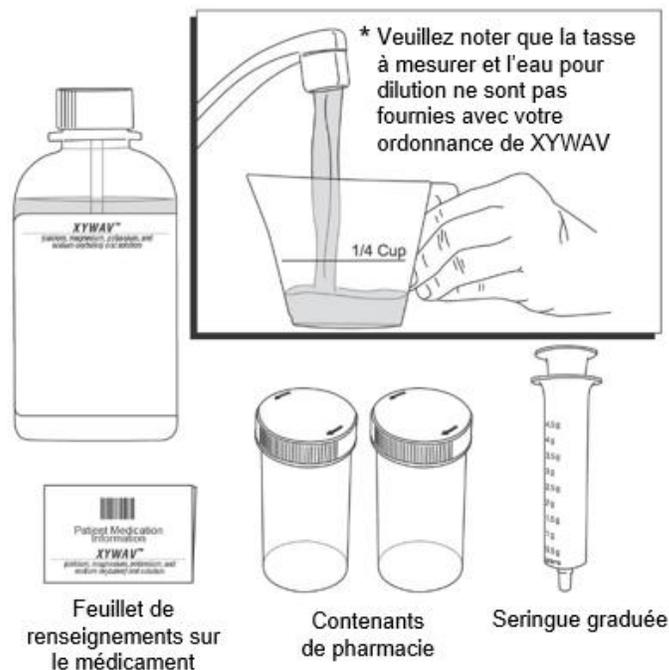


Figure A

Étape 1 : Organisation

- Retirez la seringue de l'emballage en plastique. Utilisez seulement la seringue fournie avec le médicament.
- Versez dans une tasse à mesurer environ un quart ($\frac{1}{4}$) de tasse (environ 60 mL) d'eau.
- 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.**

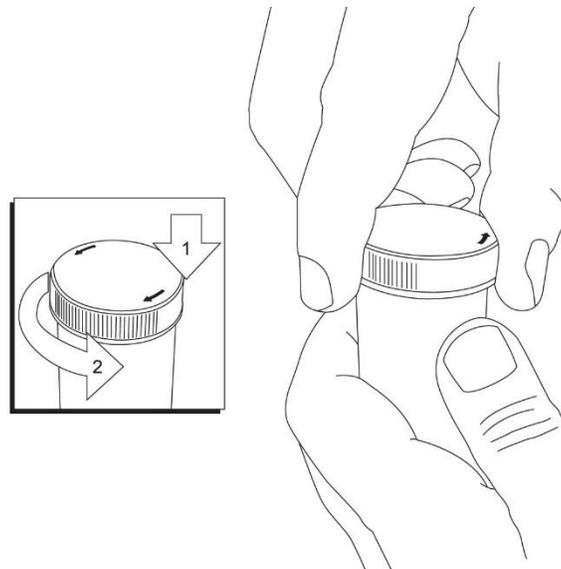


Figure B

- d. Enlevez la bande d’invulnérabilité du flacon de XYWAV en détachant la languette le long des perforations et retirez le couvercle du flacon en appuyant tout en tournant dans le sens contraire des aiguilles d’une montre (vers la gauche) (voir **Figure C**).

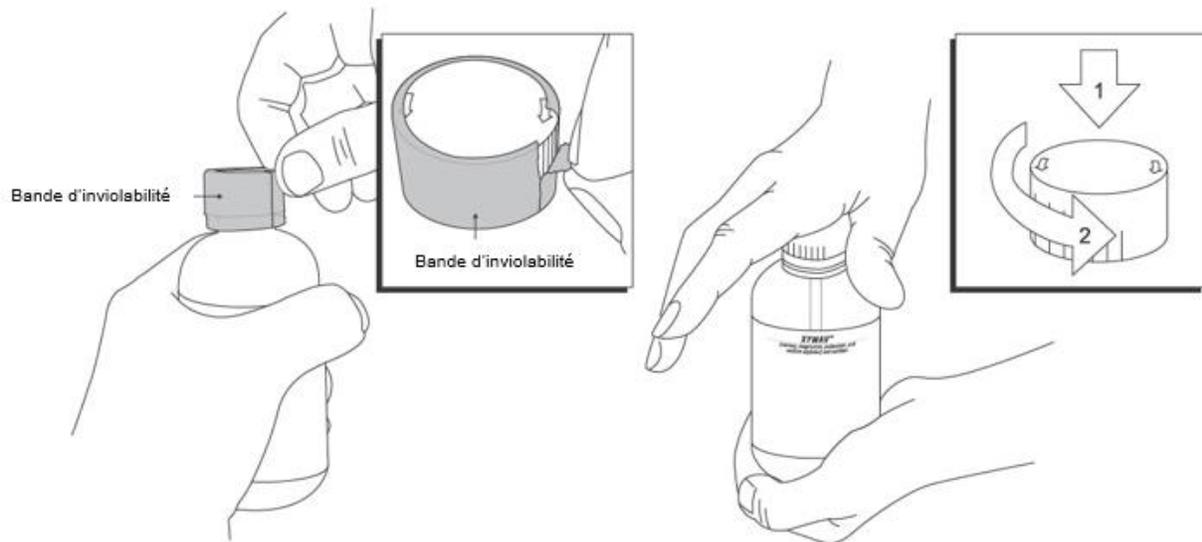


Figure C

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

Étape 2. Préparation de la première dose de XYWAV (avant le coucher)

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

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

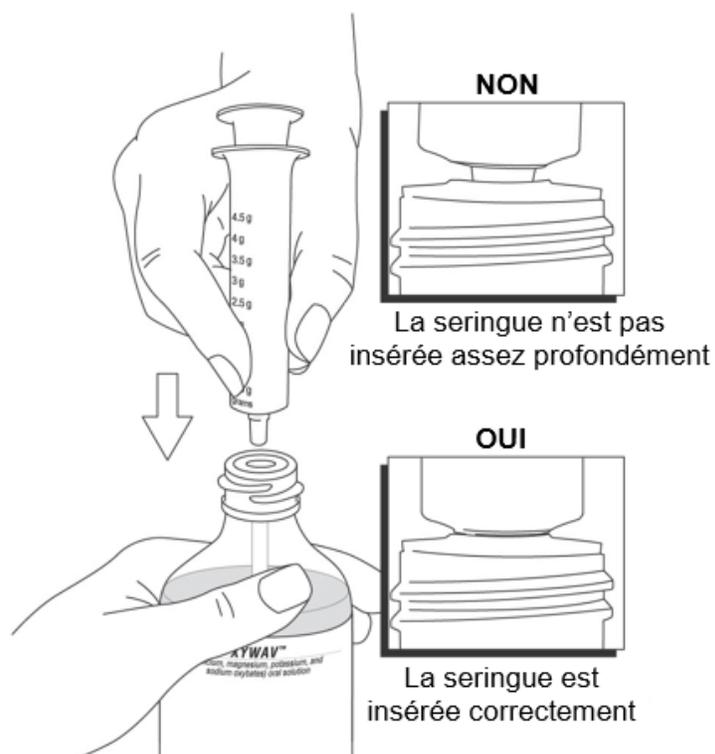


Figure D

- 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

Dose nocturne totale en grammes	Dose nocturne totale en 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.

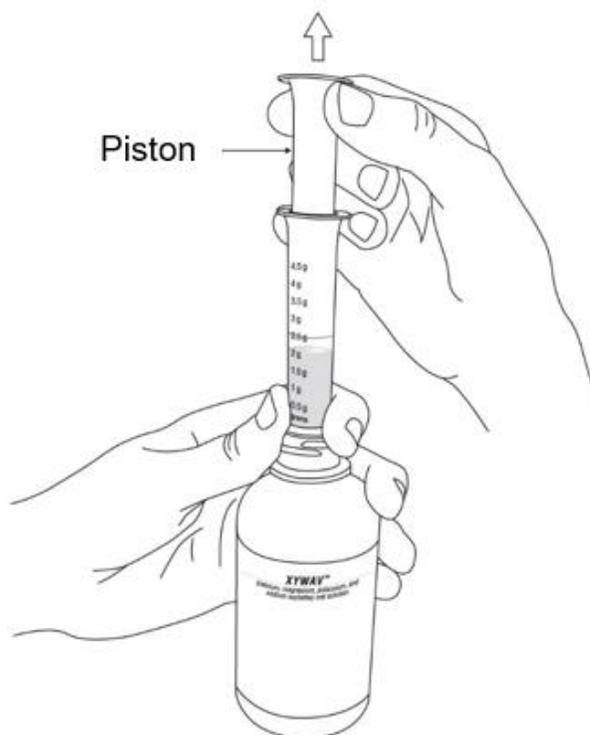


Figure E

Remarque : Même 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 XYWAV).

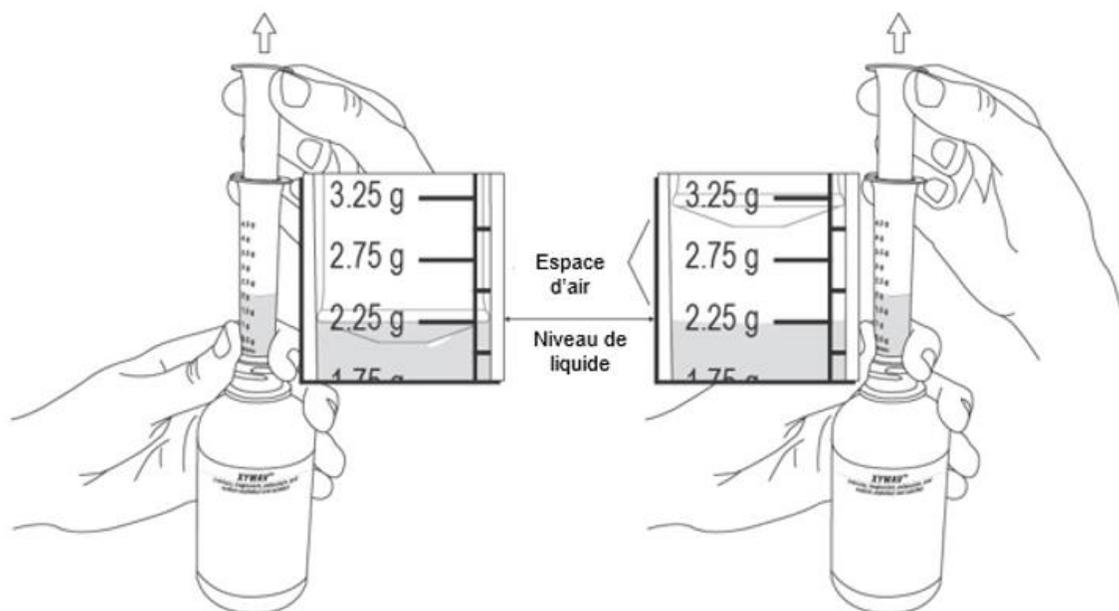


Figure F

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

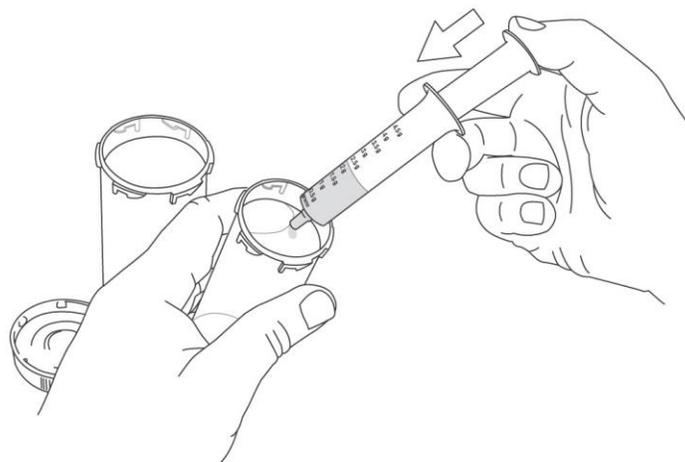


Figure G

- 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 XYWAV. **Ajoutez seulement de**

l'eau au contenant et non une quantité supplémentaire de XYWAV.

- 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 XYWAV (avant le coucher)

- a. Répétez l'**étape 2** en prélevant la quantité de médicament prescrite pour votre deuxième dose.
- b. Videz la seringue dans le second contenant de pharmacie.
- c. Ajoutez un quart ($\frac{1}{4}$) de tasse (environ 60 mL) d'eau dans le contenant de pharmacie avec la seconde dose de solution XYWAV. **Ajoutez seulement de l'eau au contenant et non une quantité supplémentaire de XYWAV.**
- d. 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 XYWAV et nettoyage de la seringue

- a. Remettez le couvercle sur le flacon de XYWAV et rangez le flacon et les deux doses préparées de XYWAV dans un endroit sûr, verrouillé au besoin.
- b. Une fois préparées, les doses de XYWAV doivent être ingérées dans les 24 heures.
- c. Gardez le flacon de XYWAV et les deux doses préparées hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
- d. 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 XYWAV

- a. Au coucher, avant de prendre la première dose de XYWAV, 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.
- b. 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).

- c. Buvez la première dose de XYWAV 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 XYWAV

- 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 XYWAV.
- 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 XYWAV 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 XYWAV et il pourrait choisir d'ajuster votre dose chaque semaine. Ne modifiez jamais la dose de XYWAV et ne cessez pas non plus de prendre XYWAV 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 XYWAV, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous avez omis une dose, ne prenez pas une double dose de XYWAV.

- Si la première prise de XYWAV est omise ou retardée, prenez cette dose dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Vous pourrez prendre une seconde dose 2,5 à 4 heures plus tard s'il vous reste assez d'heures pour dormir avant d'avoir à vous réveiller. Autrement, sautez la seconde dose.
- Si vous avez pris la première dose et que la seconde prise prescrite soit omise ou retardée, sautez cette seconde dose, à moins qu'il vous reste assez d'heures pour dormir avant d'avoir à vous réveiller.

Évitez de conduire ou d'entreprendre toute activité exigeant une parfaite vigilance mentale si la durée du sommeil après votre dernière dose de la nuit a été trop courte.

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

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

Les effets secondaires possibles de XYWAV comprennent les suivants :

- acné,
- acouphène (bourdonnement ou sifflement dans l'oreille),
- altération du goût,
- chutes,
- constipation,
- crampes musculaires, notamment dans les jambes,
- diarrhée,
- douleur corporelle,
- essoufflement,
- étourdissements,
- fièvre,
- maux de tête,
- palpitations,
- perte de cheveux,
- perte de coordination,
- sécheresse de la bouche.

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	
TRÈS COURANTS			
Problèmes de sommeil : rêves anormaux, cauchemars, somnambulisme, apnée du sommeil (brèves interruptions de la respiration pendant le sommeil), insomnie (difficulté à s'endormir ou à rester endormi) ou comportement confus en soirée ou pendant la nuit		√	
COURANTS			
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			√
Changement du comportement ou de l'état mental : psychose, paranoïa, hallucinations, anxiété, irritabilité, hostilité, agressivité, agitation, troubles de la mémoire, confusion, augmentation de la		√	

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	
libido (appétit sexuel) ou pensées anormales			
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			√
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 (appétit sexuel) ou pensées de mort ou de suicide		√	
Problèmes oculaires : vision floue dans un œil ou les deux yeux ou tout changement de la vue	√		
Crises convulsives : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables			√
Problèmes urinaires : douleur ou sensation de brûlure pendant la miction, mictions fréquentes, présence de sang dans l'urine, douleur pelvienne, urine à forte odeur, urine opaque, fuites d'urine dues à une incapacité de maîtriser l'activité de la vessie ou besoin de se lever plus souvent pendant la nuit pour uriner		√	

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-santé/medeffet-canada.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 XYWAV à la température ambiante (15 à 30 °C) dans son flacon d'origine. Une fois le flacon ouvert, utilisez le produit dans les 95 jours.
- Après avoir préparé la solution XYWAV dans les contenants fournis, il faut la prendre dans les 24 heures en suivant les directives du professionnel de la santé.
- 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.
- 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).

Pour en savoir davantage au sujet de XYWAV :

- 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 Ltd.

Date d'autorisation : Le 24 juillet 2024