

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NMARINOL[®]

dronabinol (delta-9-tétrahydrocannabinol; Δ^9 -THC)

Capsules de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg

Antiémétique



Numéro de contrôle de la présentation :
112007

Date de rédaction :
3 décembre 2002

Date de révision :
Le 4 mai 2007

Table des matières

<u>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</u>	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
<u>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</u>	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
TOXICOLOGIE	23
<u>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</u>	30

^NMARINOL[®]

dronabinol (delta-9-tétrahydrocannabinol; Δ^9 -THC)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Capsule de 2,5 mg	Huile de sésame
	Capsule de 5 mg	Oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, huile de sésame
	Capsule de 10 mg	Oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, huile de sésame

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

MARINOL (dronabinol) peut être utile pour :

- le traitement de l'anorexie liée au sida associé à une diminution de la masse corporelle;
- le traitement des nausées et vomissements sévères causés par la chimiothérapie.

MARINOL est un psychotrope pouvant induire une dépendance physique et psychologique, et conduire à l'abus. Le principe actif THC est soumis à la Loi réglementant certaines drogues et autres substances et ne peut, de ce fait, être utilisé ou prescrit que pour ses indications reconnues.

Utilisation à long terme de MARINOL :

MARINOL n'a pas été systématiquement évalué pendant plus de six semaines dans le cadre d'essais cliniques contrôlés sur l'anorexie liée au sida associé à une perte pondérale. Le médecin qui décide de prescrire MARINOL pendant une période prolongée, dans le cadre de cette indication, doit périodiquement réévaluer l'utilité à long terme de ce médicament pour le patient.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les données provenant d'études cliniques et de l'expérience clinique indiquent que les patients âgés sont généralement plus sensibles aux effets psychoactifs des médicaments; une brève discussion à ce sujet se trouve dans certaines sections (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie; **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

Comme l'innocuité et l'efficacité de MARINOL n'ont pas été établies chez les adolescents ou les enfants âgés de moins de 18 ans, MARINOL ne devrait donc pas être utilisé chez les adolescents ou les enfants (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

MARINOL (dronabinol) est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une allergie avérée ou présumée à la marijuana, à d'autres cannabinoïdes ou à l'huile de sésame;
- les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale significative;
- les patients présentant une maladie cardiovasculaire grave comme une cardiopathie ischémique, des arythmies, une hypertension mal maîtrisée ou une insuffisance cardiaque grave;
- les patients ayant des antécédents de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques;
- les enfants âgés de moins de 18 ans;
- les femmes en âge de procréer ne prenant pas de contraceptif fiable ou les hommes ayant l'intention d'avoir un enfant (voir *Femmes en âge de procréer*);
- les femmes enceintes ou qui allaitent (voir *Femmes en âge de procréer*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le THC, principe actif de MARINOL, peut produire un état de dépendance physique et psychologique et conduire à l'abus.

Le THC a des effets complexes sur le système nerveux central, dont certains sont appelés « réactions de type intoxication ». Ces effets peuvent causer une altération de l'humeur, un affaiblissement des facultés cognitives et de la mémoire, une diminution de la maîtrise des pulsions et impulsions, et une altération de la perception de la réalité, en particulier le sens du temps. Les cannabinoïdes ont été liés à des épisodes d'évanouissement. La fréquence des « réactions de type intoxication » (sensation d'ivresse, perturbation de l'attention, étourdissements, somnolence, désorientation, dissociation, humeur euphorique, etc.), lesquelles semblent liées à la dose, augmente parallèlement aux posologies élevées, en plus d'être sujette à une importante variabilité entre les patients. Ces réactions s'atténuent généralement lorsqu'on réduit la dose, qu'on augmente l'intervalle posologique ou qu'on interrompt la prise du médicament. Étant donné le potentiel d'altération de l'état mental du patient, le THC doit être administré uniquement de la manière indiquée et les ordonnances doivent s'en tenir à la quantité nécessaire pour couvrir l'intervalle entre les visites.

Cesser l'administration du médicament si le patient présente une réaction psychotique et le placer sous étroite surveillance dans un cadre approprié jusqu'à ce qu'il retrouve son équilibre mental. Avertir les patients qu'ils doivent éviter de conduire un véhicule ou de participer à des activités exigeant du jugement et de la coordination motrice.

Parmi les effets cardiovasculaires des cannabinoïdes, notons la tachycardie et les variations transitoires de la tension artérielle, y compris des épisodes d'hypotension orthostatique. L'utilisation de MARINOL n'est pas recommandée chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente comme une cardiopathie ischémique, des arythmies, une hypertension mal maîtrisée ou une insuffisance cardiaque grave.

Les publications sur les cannabinoïdes sont équivoques quant aux effets du THC sur le seuil épileptogène. En attendant de disposer de renseignements plus précis, la prudence est de mise dans le traitement des patients présentant des antécédents d'épilepsie ou de crises récurrentes.

Généralités

Il faut évaluer minutieusement le rapport risque/avantage de MARINOL en raison de la variété des réactions entre les patients quant à la réponse et à la tolérance aux effets de MARINOL.

Les précautions supplémentaires suivantes sont citées par ordre alphabétique.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir **TOXICOLOGIE** pour connaître les données sur l'animal.

Cardiovasculaire

MARINOL n'est pas recommandé chez les patients présentant des troubles cardiaques à cause du risque d'hypotension occasionnelle, de la possibilité d'hypertension, de syncope ou de tachycardie (voir CONTRE-INDICATIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

ABUS DU MÉDICAMENT ET DÉPENDANCE À SON ENDROIT

Administrer MARINOL avec prudence chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie, y compris d'abus d'alcool ou de dépendance à cette substance, car ces patients peuvent également présenter une prédisposition à l'abus de MARINOL. L'usage abusif de plusieurs substances est un phénomène fréquent, et la marijuana, qui renferme le même composé actif, est une substance d'abus fréquent.

MARINOL, qui fait partie des composés psychoactifs retrouvés dans le cannabis, est un médicament dont on peut abuser et qui est réglementé (Annexe II) par la Loi réglementant certaines drogues et autres substances. On a fait état d'une dépendance à la fois psychologique et physiologique chez des sujets sains recevant du dronabinol, mais cette dépendance est rare et survient surtout après l'administration de doses élevées pendant une période prolongée.

L'abus chronique de cannabis a été associé à des baisses de la motivation, de la fonction cognitive, du jugement et de la perception. La cause de ces troubles est inconnue, mais pourrait être associée au processus complexe de la dépendance plutôt qu'à l'effet isolé du médicament. Aucun de ces troubles psychologiques, sociaux ou neurologiques n'a été associé à l'administration de MARINOL à des fins thérapeutiques.

Dans une étude ouverte, menée auprès de patients atteints du sida qui avaient reçu MARINOL pendant un maximum de cinq mois, on n'a observé aucun cas d'abus, de diversion ou de modification systématique de la personnalité ou du fonctionnement social, et ce, malgré l'inclusion d'un nombre considérable de patients ayant des antécédents de toxicomanie.

Le syndrome de sevrage a été signalé après l'arrêt soudain du dronabinol chez des volontaires ayant reçu des posologies de 210 mg/jour pendant 12 à 16 jours consécutifs. Dans les 12 heures suivant l'arrêt de la prise du médicament, ces volontaires ont présenté des symptômes tels que l'irritabilité, l'insomnie ou l'agitation. Dans les 24 heures approximatives ayant suivi l'arrêt de la prise du dronabinol, les symptômes de privation se sont intensifiés et comprenaient des « bouffées vasomotrices », des sueurs, une rhinorrhée, des selles molles, le hoquet et de l'anorexie.

Les symptômes de privation ont graduellement disparu dans les 48 heures suivantes. Des modifications électro-encéphalographiques typiques des effets résultant de la privation (hyperexcitation) ont été notées chez les patients ayant soudainement cessé la prise du médicament. Des patients se sont également plaints de troubles du sommeil pendant plusieurs semaines après avoir cessé de prendre des posologies élevées de dronabinol.

Neurologique

Il faut aviser les patients suivant un traitement par MARINOL du risque d'une dépression additive du système nerveux central si MARINOL est pris en concomitance avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC comme les benzodiazépines et les barbituriques.

Il faut spécifiquement avertir les patients recevant un traitement par MARINOL de ne pas conduire de véhicule, utiliser une machine ou effectuer d'activité dangereuse tant que leur tolérance au médicament et leur habileté à effectuer ces tâches sécuritairement n'ont pas été établies.

Psychiatrique

MARINOL ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de manie, de dépression ou de schizophrénie, car il risque d'exacerber ces affections (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Éviter autant que possible de prescrire MARINOL à des patients recevant un traitement concomitant par des sédatifs, des hypnotiques ou d'autres agents psychoactifs, en raison du potentiel d'effets additifs ou synergiques sur le SNC.

Il faut aviser les patients prenant MARINOL des modifications pouvant affecter l'humeur, ainsi que des autres effets indésirables du médicament sur le comportement afin d'éviter qu'ils ne souffrent de panique si de telles manifestations devaient survenir. Les patients doivent demeurer sous la supervision d'un adulte responsable pendant l'utilisation initiale de MARINOL et lors des ajustements posologiques ultérieurs.

Femmes en âge de procréer

Des recherches indépendantes menées chez des espèces d'animaux de laboratoire ont révélé que les cannabinoïdes étaient associés à des signes de toxicité reproductive aux premiers stades de la gestation, en plus d'avoir des effets sur la spermatogenèse. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent prendre des précautions contraceptives fiables pendant la durée du traitement, ainsi que pendant les trois mois suivant la fin du traitement. Les hommes dont la partenaire est en âge de procréer doivent s'assurer de prendre des précautions contraceptives fiables pour la durée du traitement, ainsi que pendant les trois mois suivant la fin du traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de MARINOL durant la grossesse n'a pas été établie.

Des études reproductives sur le delta-9-tétrahydrocannabinol ont été effectuées sur des souris qui en ont reçu 15 à 450 mg/m², soit l'équivalent de 0,2 à 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) qui est de 90 mg/m²/jour chez les patients atteints d'un cancer, ou de 1 à 30 fois la DMRH qui est de 15 mg/m²/jour chez ceux atteints du sida; des études ont également été réalisées sur des rats qui en ont reçu 74 à 295 mg/m² (l'équivalent de 0,8 à 3 fois la DMRH qui est de 90 mg/m²/jour chez les patients atteints d'un cancer, ou de 5 à 20 fois la DMRH qui est de 15 mg/m²/jour chez les patients atteints du sida). Ces études n'ont révélé aucune indication de tératogénicité du delta-9-tétrahydrocannabinol. À raison de ces posologies administrées aux souris et aux rats, le delta-9-tétrahydrocannabinol a diminué le gain pondéral maternel et le nombre de petits viables, et augmenté la mortalité fœtale et les résorptions précoces. Ces effets étaient dépendants de la dose et moins apparents aux doses inférieures, qui ont produit moins de toxicité maternelle. Les études animales ont indiqué que les cannabinoïdes peuvent avoir des

effets néfastes sur le développement fœtal. Il n'existe pas d'étude scientifiquement valable chez la femme enceinte. MARINOL est contre-indiqué pour les femmes enceintes. MARINOL ne doit pas non plus être utilisé chez les femmes ayant l'intention de tomber enceintes.

Femmes qui allaitent : Il semble que le delta-9-tétrahydrocannabinol soit concentré et sécrété dans le lait maternel et qu'il puisse être absorbé par le nourrisson. Les effets sur le nourrisson d'une exposition chronique à MARINOL et à ses métabolites étant inconnus, on recommande donc de ne pas prescrire MARINOL aux femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Pédiatrie : Les données animales ont indiqué que les cannabinoïdes interféraient avec le développement des rongeurs nouveau-nés et adolescents. MARINOL est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie : Les études cliniques sur MARINOL menées auprès de patients atteints du sida ou du cancer ne comprenaient pas assez de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondraient différemment des sujets plus jeunes.

Les autres expériences cliniques rapportées n'ont pas fait état de différences quant aux réponses entre les patients âgés et les plus jeunes. En général, la prudence est de mise dans le choix d'une dose pour un patient âgé : la dose initiale doit généralement être la plus basse de l'intervalle posologique à cause de la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque chez ces patients, de leur sensibilité accrue aux effets psychoactifs, de leurs maladies concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients atteints du sida lors des essais cliniques contrôlés par placebo concernaient le SNC et ont été signalés par 33 % des patients ayant reçu MARINOL. Environ 25 % des patients ont rapporté une manifestation indésirable mineure liée au SNC pendant les deux premières semaines du traitement, et environ 4 % des patients en ont rapporté une au cours des six semaines suivantes.

Les effets indésirables le plus souvent observés lors des études cliniques contrôlées d'antiémétiques sont la somnolence, les étourdissements et une altération transitoire de la fonction sensorielle et de la perception. Dans les études menées auprès de sidéens, ces effets sont l'euphorie, les étourdissements, la somnolence et des anomalies cognitives.

Un état d'euphorie (un « high ») lié à la dose de cannabinoïdes (rire facile, exaltation et impression de conscience supérieure) a été signalé chez des patients recevant MARINOL, tant dans les essais faisant appel à des antiémétiques (24 %) que dans ceux ayant recours à la dose plus faible d'un stimulant de l'appétit (8 %).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les tableaux suivants présentent les effets indésirables observés chez 474 patients traités par MARINOL qui ont participé à 11 études cliniques contrôlées. Les études sur la diminution de la masse corporelle liée au sida ont été faites à partir d'un groupe de 157 patients recevant MARINOL à raison de 2,5 mg deux fois par jour, et d'un second groupe de 67 patients recevant un placebo. Les données recueillies dans le cadre d'études de durée différente ont été regroupées en fonction de l'occurrence initiale de manifestations au cours des 28 premiers jours. Chez les sidéens ayant reçu le traitement sur une période maximale de cinq mois, les effets indésirables liés à MARINOL n'avaient pas de rapport avec la durée du traitement. Les études sur les nausées et vomissements liés à la chimiothérapie anticancéreuse regroupaient 317 patients recevant MARINOL et 68 autres recevant le placebo.

Fréquence des effets indésirables lors des études cliniques – Nausées liées à la chimiothérapie
(n = 317) et anorexie liée au sida (n = 157)

A. Lien probablement causal : Incidence > 1 %

Organisme entier :	Asthénie
Système nerveux :	Amnésie**, anxiété/nervosité, ataxie**, confusion, dépersonnalisation, étourdissements*, euphorie*, hallucinations**, réaction paranoïde*, somnolence*, anomalies cognitives*
Appareil digestif :	Douleur abdominale*, nausées*, vomissements
Appareil cardiovasculaire :	Palpitations, tachycardie, vasodilatation/bouffées vasomotrices au visage

*Incidence de 3 à 10 %

**Taux généralement plus élevés comme antiémétique

B. Lien probablement causal : Incidence < 1 %

Système nerveux :	Dépression, cauchemars, troubles de la parole, acouphène
Appareil digestif :	Diarrhée*, incontinence fécale
Appareil cardiovasculaire :	Hypotension*
Système musculo-squelettique :	Myalgies
Peau/annexes :	bouffées vasomotrices*
Sens particuliers :	troubles de la vision, conjonctivite*

*Incidence de 0,3 à 1 %

C. Lien causal inconnu : Incidence < 1 %

On ne connaît pas la signification clinique de l'association entre ces effets et les capsules MARINOL[®], mais ceux-ci sont censés être évocateurs pour le clinicien.

Organisme dans son ensemble :	Frissons, céphalées, malaises
Appareil digestif :	Anorexie, élévation des enzymes hépatiques
Appareil respiratoire :	Toux, rhinite, sinusite
Peau/annexes :	Transpiration

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

En plus des effets indésirables rapportés durant les études cliniques, les effets secondaires suivants ont été identifiés après la commercialisation du dronabinol. Ces effets ont été signalés volontairement. Il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable la fréquence de ces effets ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. On présume que la fréquence est < 1 % :

Troubles du système immunitaire :

Réactions d'hypersensibilité

Troubles du système nerveux :

Crises d'épilepsie et manifestations d'allure épileptique

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

Réactions allergiques cutanées (p. ex. éruption cutanée, prurit)

Troubles généraux et réactions au site d'administration :

Fatigue, sécheresse de la bouche, inefficacité du médicament

Blessure, intoxication et complications liées à une intervention :

Chutes

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves**

- La prudence est de mise lorsque MARINOL est pris en concomitance avec des sédatifs, des médicaments ayant des effets sédatifs et des hypnotiques, car cette association mener à des effets additifs.
- L'alcool risque d'interagir avec MARINOL et causer en particulier des troubles de la coordination, de la concentration et des capacités à réagir rapidement.

Aperçu

Dans des études menées auprès de sidéens ou de cancéreux, MARINOL (delta-9-tétrahydrocannabinol) a été administré en concomitance avec différents médicaments (p. ex., des agents cytotoxiques, des anti-infectieux, des analgésiques sédatifs ou opioïdes) sans entraîner d'interactions médicamenteuses significatives du point de vue clinique. Les cannabinoïdes peuvent néanmoins entrer en interaction avec d'autres médicaments par le biais de mécanismes autant métaboliques que pharmacodynamiques. Le delta-9-tétrahydrocannabinol se lie fortement aux protéines plasmatiques et peut donc y déplacer d'autres médicaments liés aux protéines. Bien qu'un tel déplacement n'ait pas été confirmé *in vivo*, il convient de surveiller les patients au cas où un ajustement posologique s'imposerait chez ceux traités par MARINOL et recevant d'autres médicaments se liant fortement aux protéines. Par ailleurs, certaines publications font état d'interactions médicamenteuses avec la marijuana fumée. Il faut tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avec MARINOL.

Interactions médicament-médicament

Le Tableau 1 résume les études portant sur les interactions médicament-médicament liées aux cannabinoïdes qui ont fait l'objet de publications.

Tableau 1. Renseignements sur les interactions médicamenteuses liées au delta-9-tétrahydrocannabinol

Médicament concomitant	Effet(s) clinique(s)
Amitriptyline, amoxapine, désipramine, autres antidépresseurs tricycliques	Tachycardie, hypertension, somnolence additives
Amphétamines, cocaïne, autres agents sympathomimétiques	Hypertension, tachycardie, et possiblement cardiotoxicité additives
Antipyrine, barbituriques	Baisse de la clairance de ces agents, probablement par l'inhibition concurrentielle du métabolisme
Atropine, scopolamine, antihistaminiques, autres agents anticholinergiques	Tachycardie additive ou extra-additive, somnolence
Disulfirame	Une réaction hypomaniaque réversible a été rapportée chez un homme âgé de 28 ans, qui fumait de la marijuana; elle a été confirmée par une cessation de l'administration puis une réadministration.
Fluoxétine	Une femme âgée de 21 ans souffrant de dépression et de boulimie, qui a reçu 20 mg/jour de fluoxétine pendant 4 semaines, est devenue hypomaniaque après avoir fumé de la marijuana; les symptômes se sont résolus 4 jours plus tard.
Théophylline	Métabolisme accru de la théophylline rapporté chez des sujets ayant fumé de la marijuana; l'effet était similaire à celui observé chez les sujets fumant du tabac.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les effets pharmacologiques de MARINOL (dronabinol) sont liés à la dose et peuvent considérablement varier d'un patient à l'autre. Par conséquent, il est essentiel d'ajuster la posologie en fonction de chaque patient pour tirer le maximum de bienfaits du traitement par MARINOL.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes :

Anorexie liée au sida associé à une diminution de la masse corporelle :

Dans les essais cliniques, la majorité des patients a été traitée par 5 mg/jour de MARINOL, même si les posologies variaient de 2,5 à 20 mg/jour. Chez l'adulte :

1. Commencer par 2,5 mg à prendre avant le repas de midi et 2,5 mg à prendre avant le repas du soir. En cas de symptômes du SNC (sensation d'euphorie ou « high », étourdissements, confusion, somnolence), ceux-ci se résolvent habituellement en 1 à 3 jours avec la poursuite du traitement.
2. Si les symptômes liés au SNC sont intenses ou persistants, diminuer la posologie à 2,5 mg avant le repas du soir. Si, malgré cela, les symptômes sont toujours problématiques, le fait de ne prendre qu'une dose en soirée ou au coucher pourrait réduire leur intensité.
3. Si les effets indésirables sont minimes ou absents et qu'on recherche plus d'effet thérapeutique, augmenter la posologie à 2,5 mg avant le repas de midi et à 5 mg avant repas du soir, ou à 5 mg avant le repas de midi et à 5 mg avant le repas du soir. Bien que la majorité des patients répondent à 2,5 mg deux fois par jour, la prise de 10 mg deux fois par jour a été tolérée par environ la moitié des patients qui l'ont prise dans le cadre d'études de stimulation de l'appétit.

Faire preuve de prudence, car l'incidence et la gravité des effets indésirables liés à la dose augmentent notablement à des doses élevées.

Les effets pharmacologiques de MARINOL sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Traitement antiémétique des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse :

Les données provenant des essais cliniques ont démontré que MARINOL est particulièrement efficace à raison d'une dose initiale de 5 mg/m², prise de 1 à 3 heures avant l'administration de la chimiothérapie, puis toutes les 2 à 4 heures après la chimiothérapie, pour un total de 4 à 6 doses/jour. Si la dose de 5 mg/m² s'avère inefficace, l'augmenter par paliers de 2,5 mg/m², sans dépasser 15 mg/m²/dose, en l'absence d'effets indésirables importants.

D'après l'expérience pratique clinique, la posologie de 5 mg 3 ou 4 fois par jour serait adéquate chez la plupart des patients en termes d'efficacité et de tolérabilité. On peut ensuite augmenter graduellement la posologie lors d'un cycle de chimiothérapie ou des cycles subséquents, selon les résultats obtenus initialement. Il faut entamer le traitement à raison de la plus faible posologie recommandée pour ensuite l'ajuster en fonction de la réponse clinique. Faire preuve de prudence, car l'incidence et la gravité des effets indésirables liés à la dose augmentent notablement à ces doses élevées (voir le Tableau 4 et la section ESSAIS CLINIQUES). Les effets pharmacologiques de MARINOL sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Pédiatrie : Comme l'innocuité et l'efficacité de MARINOL n'ont pas été établies chez les adolescents ou les enfants âgés de moins de 18 ans, MARINOL ne devrait pas être utilisé chez les adolescents ou les enfants.

Gériatrie : La prudence est de mise lorsqu'on prescrit MARINOL à des patients âgés, car ces derniers sont généralement plus sensibles aux effets psychoactifs des médicaments. Dans les études sur les propriétés antiémétiques, aucune différence n'a été constatée quant à la tolérance ou à l'efficacité chez les patients âgés de plus de 55 ans. En général, la prudence est de mise dans le choix d'une dose pour un patient âgé : la dose initiale doit généralement être la plus basse de l'intervalle posologique à cause de la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque chez ces patients, de leur sensibilité accrue aux effets psychoactifs, de leurs maladies concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en souvient. Toutefois, s'il est bientôt l'heure de prendre la dose suivante, le patient doit sauter la dose oubliée et continuer à prendre son médicament selon le schéma posologique habituel. Il ne faut pas prendre deux doses en même temps.

SURDOSAGE

Les **signes et symptômes** d'une intoxication LÉGÈRE à MARINOL (delta-9-tétrahydrocannabinol) comprennent notamment : somnolence, euphorie, accroissement de l'acuité sensorielle, altération de la perception du temps, rubéfaction des conjonctives, sécheresse de la bouche et tachycardie. Ceux d'une intoxication MODÉRÉE sont : trouble de la mémoire, dépersonnalisation, altération de l'humeur, rétention urinaire et ralentissement de la motilité intestinale. Ceux d'une intoxication GRAVE : diminution de la coordination motrice, léthargie, trouble de l'élocution et hypotension orthostatique. Des patients en état d'appréhension peuvent éprouver des réactions de panique, alors que des convulsions peuvent se produire chez ceux aux prises avec des troubles préexistants de convulsions.

Chez l'humain, on estime que la dose létale par voie intraveineuse du delta-9-tétrahydrocannabinol est de 30 mg/kg (2 100 mg/70 kg). Lors des études sur le médicament utilisé comme antiémétique, des symptômes marqués sur le SNC ont été observés suivant l'administration par voie orale de doses de 0,4 mg/kg (28 mg/70 kg) de MARINOL.

Prise en charge : Recourir à une méthode de décontamination gastro-intestinale en cas d'ingestion récente potentiellement grave. Si la personne incommodée est inconsciente, assurer la perméabilité des voies respiratoires et le maintien d'une ventilation pulmonaire adéquate, et administrer par sonde nasogastrique du charbon activé (de 30 à 100 g chez les adultes, de 1 à 2 g/kg chez les nourrissons). On peut ajouter un soluté physiologique cathartique ou du sorbitol à la première dose de charbon activé. Placer les patients qui éprouvent des réactions dépressives, hallucinatoires ou psychotiques dans un milieu calme en leur prodiguant du soutien et de la rassurance. On peut traiter les signes extrêmes d'agitation par l'administration de benzodiazépines (de 5 à 10 mg *per os* de diazépam). On peut remédier aux cas d'hypotension en plaçant le patient dans la position de Trendelenburg et en lui administrant des liquides par voie i.v. L'administration de vasopresseurs est rarement nécessaire.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MARINOL (dronabinol) est une forme posologique orale contenant du dronabinol, un delta-9-tétrahydrocannabinol synthétique. Le delta-9-tétrahydrocannabinol est la principale composante psychotrope de *Cannabis sativa* (marijuana).

Le delta-9-tétrahydrocannabinol est un agoniste des récepteurs cannabinoïdes. Il existe deux types connus de récepteurs cannabinoïdes, les CB₁ et les CB₂. Les récepteurs CB₁ se retrouvent en grandes quantités dans le cortex cérébral, l'hippocampe, les noyaux gris centraux et le cervelet. On en retrouve de petites quantités dans l'hypothalamus et la moelle épinière. Les sièges de ces récepteurs nous permettent de prévoir les effets pharmacologiques du delta-9-tétrahydrocannabinol. Les récepteurs CB₁ ne se retrouvent pas dans les centres respiratoires du tronc cérébral. Quant aux récepteurs CB₂, ils se retrouvent en périphérie sur les cellules immunitaires.

Il a été démontré que les cannabinoïdes stimulaient l'appétit et atténuaient la nausée et les vomissements. Plus précisément, il a été démontré que l'endocannabinoïde anandamide stimulait la consommation d'aliments. Le delta-9-tétrahydrocannabinol se lie au même récepteur cannabinoïde, ce qui augmente l'appétit. En outre, il a été démontré que le delta-9-tétrahydrocannabinol et les autres cannabinoïdes diminuaient les vomissements en se liant aux récepteurs CB₁.

Pharmacodynamique

Il a été démontré que le dronabinol exerçait une activité psychotrope et antiémétique. Le delta-9-tétrahydrocannabinol peut modifier l'humeur, affaiblir les facultés cognitives et la mémoire, diminuer la maîtrise des pulsions et impulsions, et modifier la perception de la réalité, en particulier le sens du temps. Ses effets sur l'appétit sont réversibles. Ces phénomènes semblent liés à la dose, leur fréquence augmentant avec des doses plus élevées et variant considérablement d'un patient à l'autre.

Les données chez l'animal ont montré que le delta-9-tétrahydrocannabinol avait divers effets sur le système nerveux central, lesquels sont généralement rapportés dans les publications, à savoir : l'analgésie, la réduction des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie anticancéreuse, la diminution de la pression intraoculaire, la stimulation de l'appétit en cas de syndromes atrophiques, le soulagement des spasmes musculaires et de la spasticité dans la sclérose en plaques, ainsi que la baisse du péristaltisme intestinal. Les autres effets du delta-9-tétrahydrocannabinol comprennent des modifications des capacités cognitives et de la mémoire, une dysphorie et (ou) une euphorie et une sédation.

L'activité sympathomimétique induite par le dronabinol peut donner lieu à de la tachycardie et (ou) à une injection des conjonctives. Ses effets sur la tension artérielle étant erratiques, hypotension orthostatique et (ou) syncope se sont produites à l'occasion chez certains sujets passant abruptement à la position debout.

Après l'administration par voie orale, le délai d'action du delta-9-tétrahydrocannabinol est d'environ 30 à 60 minutes, l'effet maximal étant atteint 2 à 4 heures après l'administration. La durée de ses effets psychoactifs varie de 4 à 6 heures, mais l'effet stimulant de l'appétit du delta-9-tétrahydrocannabinol peut subsister pendant 24 heures ou plus après son administration.

La tachyphylaxie et la tolérance qui se manifestent graduellement en réponse à certains effets pharmacologiques du delta-9-tétrahydrocannabinol et d'autres cannabinoïdes lors de l'usage chronique dénotent un effet indirect sur les neurones sympathiques. Dans une étude de la pharmacodynamique de l'exposition chronique au delta-9-tétrahydrocannabinol, des volontaires de sexe masculin sains (n = 12) ont reçu par voie orale 210 mg/jour, en doses fractionnées, de delta-9-tétrahydrocannabinol pendant 16 jours. Une tachycardie initiale provoquée par le delta-9-tétrahydrocannabinol a fait place successivement à un rythme sinusal normal, puis à de la bradycardie. Une baisse de la tension artérielle en décubitus, aggravée par le passage à la position debout, a également été observée initialement. Ces volontaires ont acquis une tolérance aux effets cardiovasculaires et aux effets indésirables subjectifs sur le SNC du delta-9-tétrahydrocannabinol dans les 12 jours suivant l'instauration du traitement.

La tachyphylaxie et la tolérance au médicament ne semblent toutefois pas résulter de l'effet stimulant de l'appétit de MARINOL. Dans des études menées auprès de patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida), l'effet stimulant de l'appétit de MARINOL, administré à raison de doses variant de 2,5 mg/jour à 20 mg/jour, a subsisté sur des périodes allant jusqu'à 5 mois lors des essais cliniques.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de MARINOL administré à raison de une ou plusieurs doses (deux fois par jour pendant 10 jours) et du 11-OH-delta-THC, à raison de capsules de 2,5, 5 et 10 mg, a été évaluée chez des volontaires en bonne santé de sexe masculin ou féminin. Les résultats de cette étude sont présentés aux Tableaux 2 et 3. On a observé une légère augmentation de la dose, proportionnellement à la C_{\max} moyenne et à la SSC (0-12), de dronabinol lorsque celle-ci augmentait au sein de l'intervalle posologique étudié. Une accumulation limitée (intervalle de 1,18 à 2,43) de dronabinol a été observée, quelle que soit la dose évaluée.

Tableau 2. Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de MARINOL chez des volontaires en bonne santé

Moyenne arithmétique (É.-T.)					
Dose	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$SSC_{0 \rightarrow \infty}$	CL/F (L/h)
Dose unique					
2,5 mg	0,65 (0,304)	2,00 (0,50-4,00)	1,31 (0,659)	2,32 (2,472)	1676,20 (698,7)
5 mg	1,83 (1,429)	1,00 (0,50-3,00)	1,43 (0,490)	3,45 (2,684)	2847,84 (2678,0)
10 mg	6,22 (2,652)	1,50 (0,50-3,00)	4,37 (4,768)	9,67 (3,904)	1254,27 (657,2)
Dose	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$SSC_{0 \rightarrow 12}$	CL/F (L/h)
Doses multiples					
2,5 mg	1,32 (0,617)	1,00 (0,50-4,00)	16,69 (21,723)	2,88 (1,566)	1074,27 (449,9)
5 mg	2,96 (1,807)	2,50 (0,50-4,00)	43,27 (27,986)	6,16 (1,847)	926,15 (444,5)
10 mg	7,88 (4,544)	1,50 (0,50-3,50)	87,04 (22,645)	15,17 (5,516)	754,56 (300,0)

Les différentes concentrations de MARINOL ne sont pas bioéquivalentes entre elles.

Tableau 3. Sommaire des paramètres pharmacocinétiques du 11-OH-THC chez des volontaires en bonne santé.

Moyenne arithmétique (É.-T.)

Dose	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _½ (h)	SSC _{0→∞}
Dose unique				
2,5 mg	1,19 (0,763)	3,00 (0,77-4,00)	5,11 (2,719)	4,28 (2,629)
5 mg	2,23 (1,500)	2,00 (1,00-3,00)	6,58 (4,403)	8,03 (4,526)
10 mg	7,51 (5,264)	2,00 (1,00-3,50)	8,51 (1,606)	25,74 (15,156)
Dose	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _½ (h)	SSC _{0→12}
Doses multiples				
2,5 mg	1,65 (0,752)	1,75 (0,50-4,00)	13,65 (9,232)	5,99 (2,459)
5 mg	3,84 (2,322)	2,50 (0,75-4,00)	14,38 (6,428)	12,59 (3,948)
10 mg	7,95 (3,167)	2,00 (0,75-3,50)	23,11 (11,289)	29,50 (9,909)

Les différentes concentrations de MARINOL ne sont pas bioéquivalentes entre elles.

Absorption et distribution : Le delta-9-tétrahydrocannabinol est presque entièrement absorbé (90 à 95 %) après la prise de doses uniques de MARINOL par voie orale. À cause des effets combinés du métabolisme de premier passage dans le foie et de la liposolubilité importante de MARINOL, seulement 10 à 20 % de la dose administrée se retrouve dans la circulation générale. Le volume de distribution apparent du delta-9-tétrahydrocannabinol est important, d'environ 10 L/kg, à cause de sa liposolubilité élevée. La liaison du dronabinol et de ses métabolites aux protéines plasmatiques est d'environ 97 %.

Il est possible de décrire la phase d'élimination du dronabinol à l'aide de deux modèles compartimentés. Vu l'importance de leur volume de distribution, le dronabinol et ses métabolites peuvent être excrétés, à raison de faibles concentrations, pendant de longues périodes.

Métabolisme : Le delta-9-tétrahydrocannabinol subit un important métabolisme de premier passage dans le foie, essentiellement par hydroxylation microsomique, ce qui donne lieu à des métabolites actifs et inactifs. Le delta-9-tétrahydrocannabinol et son principal métabolite actif, le 11-OH-delta-9-THC, sont présents en concentrations presque égales dans le plasma. Le pic des concentrations de la molécule mère et du métabolite est atteint environ 0,5 à 4 heures après la prise d'une dose orale, puis il y a diminution durant plusieurs jours. Les valeurs de la clairance moyenne sont d'environ 0,2 L/kg•h, mais sont très variables à cause de la complexité de la distribution des cannabinoïdes.

Excrétion : Le delta-9-tétrahydrocannabinol et les produits de sa biotransformation sont excrétés dans les fèces et l'urine. L'excrétion biliaire est une voie d'élimination majeure puisque près de la moitié d'une dose orale radiomarquée se retrouve dans les fèces en 72 heures, par rapport à 10 à 15 % de la dose retrouvée dans l'urine. Moins de 5 % de la dose administrée par voie orale est excrétée sous forme inchangée dans les fèces.

Après l'administration d'une dose unique, de faibles concentrations des métabolites du dronabinol ont été retrouvées pendant plus de cinq semaines dans l'urine et les fèces.

Dans une étude sur les capsules MARINOL menée auprès de patients sidéens, on a évalué les rapports des concentrations urinaires cannabinoïdes/créatinine toutes les deux semaines pendant six semaines. Le rapport des concentrations urinaires de cannabinoïdes/créatinine était très corrélé avec la dose. Aucune augmentation du rapport cannabinoïdes/créatinine n'a été observée après les deux premières semaines de traitement, ce qui indique que l'état d'équilibre des concentrations de cannabinoïdes avait été atteint. Cette conclusion concorde avec les prévisions fondées sur la demi-vie terminale observée du dronabinol.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Le profil pharmacocinétique de MARINOL n'a pas fait l'objet d'études en pédiatrie.

Gériatrie : Le profil pharmacocinétique de MARINOL n'a pas fait l'objet d'études en gériatrie.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver MARINOL (delta-9-tétrahydrocannabinol) à une température entre 2° et 8 °C, à l'intérieur d'un flacon en polyéthylène haute densité hermétiquement fermé.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MARINOL (dronabinol) se présente sous forme de solution dans de l'huile de sésame à l'intérieur de capsules de gélatine molle contenant :

- 2,5 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (capsules blanches marquées UM), en flacons de 60 capsules;
- 5,0 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (capsules brunes marquées UM), en flacons de 60 capsules; et,
- 10,0 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (capsules orange marquées UM), en flacons de 60 capsules.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : oxyde de fer rouge (capsules de 5 et de 10 mg), oxyde de fer noir (capsules de 5 mg), oxyde de fer jaune (capsules de 10 mg), gélatine, glycérine, huile de sésame et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

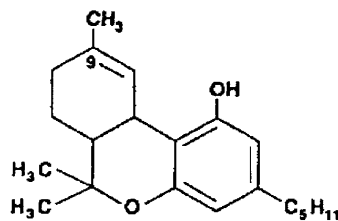
Le delta-9-tétrahydrocannabinol est l'une des principales substances psychoactives présentes dans la plante *Cannabis sativa*, L. (marijuana).

Nom propre : Dronabinol (delta-9-tétrahydrocannabinol synthétique)

Nom chimique : Triméthyl-6,6,9 pentyl-3 tétrahydro-6a,7,8,10a 6H-dibenzo[b,d]pyrannol-1

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{30}O_2$ 314,47

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Sous sa forme brute, le delta-9-tétrahydrocannabinol est une résine présentant une transparence ou une coloration ambrée, qui est gluante à la température ambiante et se durcit lorsqu'elle est réfrigérée.

Solubilité : Très liposoluble, elle est légèrement soluble dans des solutions aqueuses (à raison de quelques mg/mL).

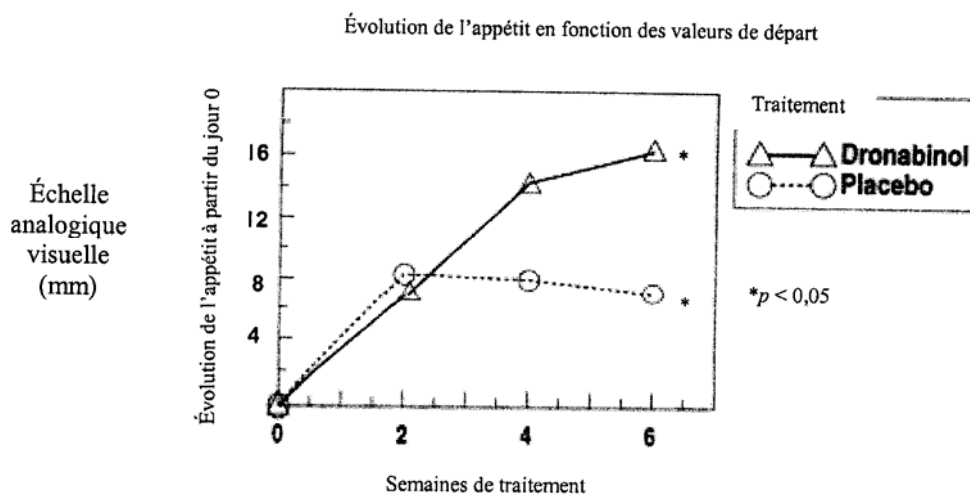
pK_a : La valeur pK_a du delta-9-tétrahydrocannabinol est de 10,6.

Coefficient de répartition : Son rapport de répartition octanol/eau est d'environ 6000:1 à un pH de 7.

ESSAIS CLINIQUES

Anorexie liée au sida associé à une diminution de la masse corporelle

On a évalué l'effet stimulant de l'appétit de MARINOL (dronabinol) dans le traitement de l'anorexie liée au sida associé à une diminution de la masse corporelle lors d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de 139 patients. Chez tous les patients, la posologie initiale de MARINOL a été de 5 mg/jour, administrée en doses de 2,5 mg une heure avant les repas de midi et du soir. Lors des études pilotes, l'administration de MARINOL tôt le matin a semblé être associée à une fréquence accrue d'effets indésirables, comparativement à une administration plus tardive au cours de la journée. L'effet de MARINOL sur l'appétit, le poids, l'humeur et les nausées a été évalué à des intervalles prévus durant la période de traitement de six semaines. Comme des effets secondaires (sensation d'euphorie ou « high », étourdissement, confusion, somnolence) ont été observés chez 13 des 72 patients (18 %) soumis à ce schéma posologique, on a ramené la posologie à 2,5 mg/jour, à raison de une dose unique administrée au moment du repas du soir ou au coucher. Le traitement par MARINOL, comparativement au placebo, a donné lieu à une amélioration statistiquement significative de l'appétit, comme en ont fait foi les valeurs obtenues à l'échelle analogique (voir figure). On a également observé une tendance à la hausse du poids corporel, une amélioration de l'humeur, ainsi qu'une diminution des nausées.



Traitement antiémétique des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie anticancéreuse

Le traitement par MARINOL (dronabinol) des vomissements provoqués par la chimiothérapie a été évalué chez 454 patients cancéreux ayant reçu un total de 750 cycles de traitement pour diverses néoplasies. L'effet antiémétique de MARINOL s'est révélé le plus marqué chez les patients sous traitement cytotoxique par MOPP dans les cas de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. MARINOL a été administré à raison de posologies variant de 2,5 mg/jour à 40 mg/jour, à raison de doses fractionnées égales toutes les quatre à six heures (quatre fois par jour). L'augmentation de la dose de MARINOL à un palier supérieur à 7 mg/m² a donné lieu à une fréquence accrue d'événements indésirables, sans surcroît de bienfaits antiémétiques.

Tableau 4. Dose de MARINOL : Fréquence de la réponse et manifestations indésirables*
N = 750 cycles de traitement

Dose de MARINOL	Fréquence de la réponse (%)			Fréquence des manifestations indésirables (%)		
	Complète	Partielle	Médiocre	Aucune	Non dysphorique	Dysphorique
< 7 mg/m ²	36	32	32	23	65	12
> 7 mg/m ²	33	31	36	13	58	28

*Les manifestations non dysphoriques comprenaient la somnolence, la tachycardie, etc.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Propriétés pharmacologiques chez l'animal

La plupart des effets pharmacologiques décrits dans les publications scientifiques sont ceux du Δ^9 -THC pur, bien que d'autres cannabinoïdes psychoactifs aient également été utilisés.

Chez la plupart des espèces animales, le Δ^9 -THC produit une diminution de l'activité spontanée, de l'hypothermie, de l'ataxie et une hypersensibilité aux stimuli tactiles et auditifs. À des doses accrues, l'intensité de ces effets devient plus prononcée. Chez la souris et le rat, le Δ^9 -THC présente une activité anticonvulsive et faiblement antinociceptive. Chez l'animal, il y a atténuation du comportement agressif en l'absence de stress, mais intensification en présence de ce dernier. La consommation d'eau et de nourriture diminue dans bien des cas, et une perte pondérale s'ensuit. Cette dernière observation diffère de ce que l'on constate chez l'humain, sans doute en raison des doses plus élevées administrées aux animaux.

Le Δ^9 -THC n'a pas d'effet de renforcement dans le paradigme de l'auto-administration chez le singe. Le composé possède des propriétés aux stimuli discriminants et il est interchangeable avec le Δ^8 -THC et les métabolites 11-hydroxy. Le Δ^9 -THC perturbe divers schémas de renforcement du comportement, ainsi que l'apprentissage du cheminement en labyrinthe. Ces effets chez l'animal concordent avec l'effet perturbateur observé chez l'humain en ce qui concerne respectivement l'estimation du temps et la mémoire à court terme.

Les études visant à évaluer les interactions potentielles entre le Δ^9 -THC et plusieurs neurotransmetteurs, notamment l'ACh, le NE, le ΔA et le 5-HT, ont donné lieu à des résultats contradictoires, même si, selon certaines observations, ces neurotransmetteurs ne joueraient pas un rôle de premier plan dans l'action des cannabinoïdes sur le SNC. Les effets du Δ^9 -THC sur le cerveau se produisent toutefois à raison de concentrations nanomolaires et ils sont stéréospécifiques. De telles propriétés sont caractéristiques des substances qui agissent au niveau des sites récepteurs ou à proximité de ceux-ci. On n'a pas encore isolé les récepteurs spécifiques au Δ^9 -THC.

La tolérance aux effets du Δ^9 -THC et d'autres cannabinoïdes psychoactifs atteint un degré remarquable. Une telle tolérance a été confirmée dans un grand nombre de laboratoires et se produit chez la plupart des espèces, l'humain y compris. On a noté une tolérance croisée avec les autres cannabinoïdes, mais pas avec les stupéfiants.

L'exposition chronique à des doses assez élevées de Δ^9 -THC donne lieu à une réduction proportionnelle à la dose de la fonction ovarienne, fait baisser les concentrations de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH), et entraîne des cycles anovulatoires. On a également fait état d'une baisse des taux de testostérone, d'un ralentissement de la spermatogenèse et d'une régression des cellules de Leydig.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Souche	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	Référence
Souris	Swiss Webster (M)	i.v.	60	Harris (1971)
		i.p.	168	Dewey <i>et al.</i> (1972)
		p.o.	1 900	
Rat	Sprague Dawley (M)	i.v.	100	Harris (1971)
		i.p.	430	Dewey <i>et al.</i> (1972)
		p.o.	> 2 000	
	Fisher (M)	p.o.	1 910	Thompson <i>et al.</i> (1973)
	(F)	p.o.	1 040	
Singe		p.o.	> 1 313	Thompson <i>et al.</i> (1973)
Chien		p.o.	> 3 000	Thompson <i>et al.</i> (1973)

Les effets toxiques aigus du Δ^9 -THC sont peu marqués. Le composé entraîne les effets suivants : diminution de l'activité, ataxie, catatonie, hypothermie, hypersensibilité tactile, diminution de la fréquence respiratoire et soubresauts corporels généralisés. La mort semble être le résultat de l'arrêt respiratoire.

Toxicité subaiguë

- On a administré par voie orale du Δ^9 -THC à des rats, à raison de doses allant de 62,5 à 1 000 mg/kg sur une période de cinq jours. Les signes cliniques étaient analogues à ceux observés lors des études de la toxicité aiguë du composé. À raison de 250 mg/kg, le Δ^9 -THC a été bien toléré. Une tolérance aux effets du Δ^9 -THC s'est rapidement constituée, comme en ont fait foi les symptômes moins graves et le rétablissement plus rapide. On a vu apparaître des cas de réduction du gain pondéral et de modification du poids des organes (augmentation du poids des surrénales et du foie, diminution du poids de la rate) dans tous les groupes traités. Des cas d'hypocellularité médullaire et d'atrophie des centres germinatifs spléniques ont également été observés aux doses > 500 mg/kg.
- Sur une période de sept jours, des singes ont reçu par voie orale des doses allant jusqu'à 5 g/kg de Δ^9 -THC. Les signes de pharmacotoxicité observés étaient semblables à ceux notés chez les rats. De plus, des cas d'anorexie et de constipation se sont également présentés. On n'a relevé aucune mortalité même à la dose la plus élevée, bien qu'on doute que de telles quantités aient été ingérées puisque les doses croissantes n'ont donné lieu à aucune intensification des signes de pharmacotoxicité. Des cas d'hypocellularité médullaire ont aussi été observés chez des sujets de cette espèce.

Toxicité chronique

- Des rats ont reçu par voie orale des doses de 50, 250, 400 et 500 mg/kg/jour de Δ^9 -THC pendant 119 jours. Vingt rats/sexe ont reçu les deux doses les plus faibles et 30 rats/sexe ont reçu les deux doses les plus élevées. À toutes les doses, on a noté des signes de pharmacotoxicité. Au début, ils comprenaient : inhibition du comportement, hypothermie, sédation, ataxie, hypersensibilité tactile, hypopnée et diminution du gain pondéral. Durant l'étude, la stimulation a succédé à la dépression du SNC, comme en ont fait foi des signes d'hyperactivité, d'irritabilité, d'agressivité (comportement combatif), des tremblements et des convulsions. Tremblements et convulsions se sont produits aux doses plus élevées, ces événements étant liés à la dose et à la durée du traitement. Aucune tolérance aux convulsions n'est apparue. Des diminutions de gain pondéral ont été observées tout au long de l'étude. Les analyses biochimiques ont mis en évidence des hausses des SGOT, des SGPT et de la glycémie, tandis que les examens hématologiques faisaient état d'augmentations de la numération érythrocytaire et des valeurs de l'hématocrite. On a noté des augmentations de poids des surrénales chez les animaux des groupes traités par le Δ^9 -THC, quelle que soit la dose. On a par ailleurs relevé des diminutions du poids du pancréas, de l'hypophyse et de l'utérus, mais uniquement dans les groupes qui avaient reçu les doses de 400 ou de 500 mg/kg. Les transformations histopathologiques incluaient l'hypocellularité médullaire et splénique, la nécrose et la vacuolisation des corticosurrénales. Ces transformations ont été observées à la dose de 250 mg/kg ainsi qu'aux doses plus élevées.
- Des doses de 2, 10 et 50 mg/kg/jour de Δ^9 -THC ont par ailleurs été administrées à des rats sur une période de 180 jours. Toutefois, à cause du nombre restreint d'animaux de l'étude (4/sexe/groupe), les chercheurs n'ont pu en tirer de résultats probants.

Cancérogénicité

Des études de cancérogénicité ont été menées chez la souris et le rat dans le cadre du Programme national américain de toxicologie (NTP). Aucun indice de cancérogénicité n'a été observé chez les rats qui avaient reçu par voie orale pendant deux ans des doses de delta-9-tétrahydrocannabinol allant jusqu'à 50 mg/kg/jour, soit 125 fois la dose maximale recommandée pour un humain pesant 50 kg. L'administration à des souris des deux sexes, sur une période de deux années, de 125 mg/kg/jour de delta-9-tétrahydrocannabinol (soit 312 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) a donné lieu à une incidence accrue d'adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes, phénomène qui n'a pas été observé chez les souris soumises à des doses de 250 ou de 500 mg/kg/jour (soit respectivement 625 et 1250 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Ce constat chez la souris a été qualifié « d'équivoque » par les chercheurs du NTP, étant donné l'absence de rapport entre la réponse au traitement et la dose reçue, compte tenu de l'augmentation marginale de néoplasmes qui était peut-être elle-même liée au médicament à l'étude. On ne connaît pas présentement la signification de ces résultats chez l'humain.

Le delta-9-tétrahydrocannabinol n'était pas génotoxique d'après les tests d'Ames, le test *in vitro* des aberrations chromosomiques effectué sur des cellules ovariennes de hamster chinois et des tests *in vivo* du micronoyau effectués sur des souris. Il produit toutefois une faible réponse positive dans le test des échanges des chromatides sœurs effectué sur des cellules ovariennes de hamster chinois.

Études de la reproduction

- Des rats et des rates (10 et 20, respectivement, par groupe) ont reçu par gavage des doses de 0, 0,5, 1,5 et 5 mg/kg de Δ^9 -THC. Chez les mâles, on a administré le traitement dans les 60 jours précédant l'accouplement. Quant aux femelles, elles ont reçu le traitement pendant les deux semaines précédant l'accouplement, ainsi que pendant les périodes de gestation et de lactation. Le traitement a eu peu d'effet sur le corps jaune, les sites d'implantation, la résorption et les fœtus viables. Au jour 12 de la lactation et au sevrage, on a noté une diminution liée à la dose de la survie des ratons chez les groupes des mères qui avaient reçu les doses de 1,5 et de 5 mg/kg.
- On a mené des études de tératologie chez le rat et le lapin. Les rats ont reçu des doses de 0, 5, 15 et 50 mg/kg de Δ^9 -THC, tandis que les lapins en ont reçu 0, 0,5, 1,5, 5 et 15 mg/kg. Trois fœtus du groupe de lapins soumis à la dose élevée ont présenté des anomalies externes (talipomanus), alors que le tiers d'entre eux accusaient des anomalies multiples (acrânie, spina-bifida). Le poids et le taux de survie des jeunes étaient dans les limites de la normale pour tous les groupes.
- D'autres études de reproduction et de tératologie ont été menées chez des rats et des souris qui avaient reçu des doses de Δ^9 -THC allant de 12,5 à 50 mg/kg et de 150 à 600 mg/kg, respectivement. Dans ces études, le Δ^9 -THC a fait augmenter le nombre de résorptions précoces et le taux de mortalité fœtale, et diminuer le nombre de petits viables. Aucun effet tératogène n'est ressorti de ces études.
- À 240 mg/kg, le Δ^9 -THC s'est révélé tératogène chez la souris, ayant provoqué des anomalies bucco-faciales (fente palatine, bec-de-lièvre et paupières béantes).
- Chez les jeunes rats mâles, 77 jours de traitement par le Δ^9 -THC (avec des doses allant de 5 à 25 mg/kg/jour) a donné lieu aux transformations suivantes : diminution du poids de la prostate, des épидидymes et de la vésicule séminale; et réduction du volume du liquide séminal. À 25 mg/kg, le Δ^9 -THC a donné lieu à une région de faible densité de cellules de Leydig au niveau de l'interstitium du testicule, un ralentissement de la spermatogenèse et une diminution du nombre de cellules germinales en cours de développement dans les canalicules séminifères. Ces transformations n'ont toutefois pas influé sur le dénombrement des spermatozoïdes, les taux sériques de testostérone, l'accouplement et le poids des ratons.

Études particulières

Des études cytogéniques aiguës ont été effectuées sur la moelle osseuse de rats Sprague-Dawley. Ces études indiquent que le delta-9-THC, à la dose de 50 mg/kg, n'est responsable d'aucune variation significative dans la fréquence d'aberrations chromosomiques et l'indice mitotique. Le delta-9-THC dosé à 0,2 et à 1 mg/boîte de culture n'a pas produit de variation significative dans les taux de réversion de *S. typhimurium*.

RÉFÉRENCES

- Artim R and DiBella N: Tetrahydrocannabinol (THC) plus prochloroperazine (PCZ) for refractory nausea and vomiting (N/V). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983;2:84 (résumé C-330).
- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B *et al.* Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(2):89-97.
- Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B *et al.* Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(1):7-14.
- Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I, Simon RM et Rosenberg SA: Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving high-dose methotrexate. A prospective randomized evaluation. *Ann Intern Med* 1979;91:819-824.
- Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I et Rosenberg SA: A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. *Cancer* 1981;47:1746-1751.
- Citron ML, Herman TS, Vreeland F, Krasnow SH, Fossieck Jr BE, Harwood S, Franklin R et Cohen MH: Antiemetic efficacy of levonantradol compared to delta-9-tetrahydrocannabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Treat Reports* 1985;69:109-112.
- Colls BM, Ferry DG, Gray AJ, Harvey VJ and McQueens EG: The antiemetic activity of tetrahydrocannabinol versus metoclopramide and thiethylperazine in patients undergoing cancer chemotherapy. *N Zealand Med J* 1980;41:449-451.
- Compton DR, Rice KC, De Costa BR, Razdan RK, Melvin LS, Johnson MR *et al.* Cannabinoid structure-activity relationships: correlation of receptor binding and in vivo activities. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265(1):218-26.
- Darmani NA, Sim-Selley LJ, Martin BR *et al.* Antiemetic and motor-depressive actions of CP55,940 : cannabinoid CB1 receptor characterization, distribution, and G-protein activation. *Eur J Pharmacol* 2003;459:83-95.
- Darmani NA. Delta-9-tetrahydrocannabinoid CB1 receptors in the least shrew. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;69:239-249.
- Darmani NA. Delta-9-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB1 receptor antagonist/inverse agonist SR 141716A. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:198-203.

Darmani NA. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A reverses the antiemetic and motor depressant actions of WIN 55,212-2. *Eur J Pharmacol* 2001;430:49-58.

Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988;34(5):605-13.

Dewey WL, Harris LS and Kennedy JS: Some pharmacological and toxicological effects of 1-trans-delta 8-, and 1-trans-delta 9-tetrahydrocannabinol in laboratory rodents. *Arch Int Pharmacodyn* 1972;196:133-145.

DiMarzo V, Goparaju SK, Wang L *et al.* Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410:822-25.

Ekert H, Waters KD, Jurk IH, Mobilia J and Loughnan P: Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Med J Australia* 1979;2:657-659.

Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR, Rubin J, Creagan ET, O'Connell MJ et Schutt A: Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Intern Med* 1979;91:825-830.

Garb S, Beers Jr AL, Bograd M, McMahon RT, Mangalik A, Ashmann AC et Levine S: Two-pronged study of tetrahydrocannabinol (THC) prevention of vomiting from cancer chemotherapy. *IRCS Medical Science* 1980;8:203-204.

Gralla RJ, Tyson LB, Borden LA, Clark RA, Kelsen DP, Kris MG, Kalman LB and Groshen S: A review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Cancer Treat Reports* 1984;68:163-172.

Harris LS: Cannabis: A review of progress. Dans : Lipton MA, DiMascio A and Killam KF (éds) *Psychopharmacology: A generation of progress*. Raven Press, New York, pp 1565-1574, 1978.

Harris LS: General and behavioral pharmacology. *Pharmacol Rev* 1971;23:285-294.

Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR *et al.* Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:1932-1936.

Homesley HD, Gainey J, Jobson VW, Spur C, Welander CE, Muss HB and Kimball J: Failure of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine to control chemotherapy induced nausea and vomiting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1982;2:67 (résumé C-260).

Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA *et al.* International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:161-202.

Jaffe JH: Drug addiction and drug abuse. In: Goodman LS and Gilman A (éds). *The pharmacological basis of therapeutics*. MacMillan Publishing Co. Inc, pp 535-585, 1980.

Kluin-Nelemans JC, Nelemans FA, Meuwissen OJ and Maes RAA: Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic in patients treated with cancer chemotherapy: A double blind crossover trial against placebo. *Vet and Human Tox* 1979;21:338-340.

Laszlo J, Lucas VS. Delta-9-tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy. *JAMA* 1980;243(12):1241-1243.

Levitt M, Faiman C, Hawks R et Wilson A: Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and marijuana as chemotherapy antiemetics. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:91 (résumé C-354).

Levitt M, Wilson A, Bowman D, Faiman C, Kemel S, Krepert G, Schipper H, Weinerman B and Weinerman R: Dose vs response of tetrahydrocannabinol (THC) vs prochlorperazine (PCPZ) as chemotherapy antiemetics. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1981;22:422 (résumé C-352).

Lucas VS Jr and Laszlo J: Delta-9-tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy. *JAMA* 1980;243:1241-1243.

Martin BR. Identification of the endogenous cannabinoid system through integrative pharmacological approaches. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301(3):790-6.

McCabe M, Smith FP, Goldberg D, Macdonald J, Woolley PV, Warren R, Brodeur R and Schein PS: Comparative trial of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and prochlorperazine (PCZ) for cancer chemotherapy-related nausea and vomiting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1981;22:416 (résumé C-331).

Mendelson JH: Marijuana. Dans : Meltzer HY (ed) *Psychopharmacology: The third generation of progress*. Raven Press, New York, pp 1565-1571, 1987.

Meyer RE: Behavioral pharmacology of marijuana. In: Lipton MA, DiMascio A and Killam KF (éds). *Psychopharmacology: A generation of progress*. Raven Press, New York, p. 1639-1652, 1978.

Meyers F, Stanton W, Dow G and Rocchio G: Reduced adverse effects with optimal antiemetic dosage of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:94 (résumé C-366)

Monro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365(6441):61-5.

Nahas GG: Cannabis: toxicological properties and epidemiological aspects. *Med J Australia* 1986;145:82-87.

Orr LE, McKernan JF and Bloome B: Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol compared with placebo and prochlorperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis. *Arch Intern Med* 1980;140:1431-1433.

Ostenson R, Roffman R, Kopecky K, and Dunner D: Antiemetic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in patients receiving chemotherapy. *Compte rendu du 13^e Congrès internationaux sur le cancer*, Seattle, Washington, 1982 (résumé 04016).

Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem* 1999;6(8):635-64.

Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy Martinez S et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994;350(2-3):240-4.

Sallan MD, Cronin C, Zelen M and Zinberg NE: Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer. A randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *New Engl J Med* 1980;302:135-138.

Sallan SE, Zinberg MD and Frei III E: Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer therapy. *New Engl J Med* 1975;293(16):795-797.

Stanton W: Antiemetic efficacy and safety of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): Effect of dose and anticancer regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983;2:94 (résumé C-365).

Sweet DL, Miller NJ, Weddington W, Senay E and Sushelsky L: Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A pilot study. *J Clin Pharmacol* 1981;21:70S-75S.

Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH and Baude MC. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973;25:363-372.

Ungerleider JT Andrysiak T: Therapeutic issues of marijuana and THC (tetrahydrocannabinol). *Int J Addiction* 1985;20:691-699.

Ungerleider JT, Fairbanks LA, Andrysiak T, Sarna G, Goodnight J and Jamison K: THC or Compazine for the cancer chemotherapy patient - the UCLA study. Part II: Patient drug preference. *Am J Clin Oncol* 1985;8:142-147.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

**^NMARINOL[®]
dronabinol;
delta-9-tétrahydrocannabinol**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MARINOL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez le lire attentivement et le conserver avec votre médicament pour référence ultérieure. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MARINOL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MARINOL est destiné à aider :

- à regagner la perte de l'appétit associée à une perte de poids chez les patients aux prises avec le sida;
- à prévenir les nausées « sensations de haut-le-cœur » et les vomissements susceptibles de se produire au cours de la chimiothérapie anticancéreuse.

Les effets de ce médicament :

MARINOL augmente l'appétit et diminue les nausées « malaise » et les vomissements.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez **pas** utiliser ce produit dans l'une des circonstances suivantes :

- vous présentez une allergie avérée ou présumée à la marijuana, à d'autres cannabinoïdes ou à l'huile de sésame;
- vous avez des problèmes importants de rein ou de foie;
- vous avez une maladie grave du cœur;
- vous avez des antécédents de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques;
- vous êtes un enfant ou un adolescent âgé de moins de 18 ans;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous êtes une femme risquant de tomber enceinte et ne prenant pas de contraceptif fiable;
- vous êtes un homme ayant l'intention d'avoir un enfant pendant le traitement par MARINOL.

L'ingrédient médicamenteux est :

MARINOL contient du delta-9-tétrahydrocannabinol « THC » qui est une forme synthétique de *Cannabis sativa* L. « marijuana », une substance naturelle.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

L'huile de sésame

Les autres ingrédients non médicinaux sont les suivants : gélatine, glycérine, oxyde de fer noir « capsules de 5 mg », oxyde de fer rouge « capsules de 5 et 10 mg », oxyde de fer jaune « capsules de 10 mg », et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :
capsules de 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le THC, composante active de MARINOL, exerce de nombreux effets sur le système nerveux central, par exemple, des modifications de l'humeur, une diminution des performances mentales et de la mémoire, ainsi qu'une altération de la perception de la réalité. Des symptômes tels les évanouissements et les difficultés physiques à accomplir des tâches complexes ont été constatés chez des patients prenant MARINOL. Par conséquent, vous devez éviter de conduire un véhicule, d'utiliser une machine ou de participer à des activités exigeant du jugement ou de la coordination motrice.

Pendant le traitement par MARINOL, vous ne devez pas boire d'alcool ou prendre d'autres médicaments qui pourraient agir sur le système nerveux central tels les sédatifs ou les hypnotiques avant d'avoir consulté votre médecin, car ces produits ont un effet additif sur certains des effets précités.

Ne fumez pas de marijuana durant le traitement par MARINOL, car cela risquerait de causer un surdosage.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MARINOL si :

- vous souffrez d'une réaction allergique;
- vous souffrez d'épilepsie;
- vous souffrez d'une maladie du foie, des reins ou du cœur;
- vous souffrez de schizophrénie ou de dépression;
- vos battements ou votre rythme cardiaque sont irréguliers, ou que votre pouls est rapide ou lent;
- vous souffrez d'hypertension;
- vous avez consommé ou consommez trop de drogues ou d'alcool;
- vous prenez d'autres médicaments vendus sur ordonnance, des médicaments en vente libre ou des produits naturels.

Vous et votre partenaire devez vous assurer de prendre des précautions contraceptives fiables pendant votre traitement, ainsi que pendant au moins trois mois après avoir cessé de prendre MARINOL.

L'utilisation de ce médicament à long terme risque de devenir abusive ou de causer une dépendance chez certaines personnes. Veuillez en parler à votre médecin.

Si vous consultez un autre médecin ou que vous allez dans un hôpital, avisez le personnel médical des médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments ou les produits pouvant interagir avec MARINOL comprennent : l'alcool, l'amitriptyline, l'amoxapine, les amphétamines, les antihistaminiques, l'antipyrine, l'atropine, les barbituriques, les benzodiazépines, la buspirone, les dépresseurs du SNC, le disulfirame, la cocaïne, la désipramine, la fluoxétine, le lithium, les relaxants musculaires, les opioïdes, la scopolamine, les somnifères, la théophylline et les antidépresseurs tricycliques.

La prudence est de mise lorsque vous prenez MARINOL avec des sédatifs ou des hypnotiques, car cette association risque d'accentuer l'effet du médicament.

Ne fumez pas et ne consommez pas d'autres formes de cannabis pendant le traitement par MARINOL, car cela risquerait de causer un surdosage.

L'alcool risque d'interagir avec MARINOL et causer en particulier des troubles de la coordination, de la concentration et des capacités à réagir rapidement.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

MARINOL doit être avalé entier pour agir efficacement. N'écrasez pas et ne mâchez pas les capsules.

Vous devez utiliser MARINOL de la manière exacte recommandée par votre médecin.

Votre médecin doit rédiger une nouvelle ordonnance chaque fois que vous avez besoin de plus de MARINOL. Il est important d'appeler votre médecin avant de prendre votre dernière capsule. Vous devriez également donner à votre pharmacien quelques jours de préavis lorsque vous avez besoin de plus de MARINOL.

Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour votre usage seulement. Ne le donnez à personne d'autre.

Dose initiale habituelle :

Une capsule blanche « de 2,5 mg » de MARINOL deux fois par jour, à prendre avant le repas de midi et avant celui du soir.

Ajustements posologiques :

Votre médecin pourra ajuster la posologie de votre médicament MARINOL, selon les besoins, pour en optimiser l'effet ou en réduire les effets secondaires, le cas échéant.

Surdose :

- Les signes d'une surdose **légère** comprennent la somnolence, l'euphorie, accroissement de l'acuité sensorielle, l'altération de la perception du temps, une rougeur des yeux, la sécheresse de la bouche et des battements rapides du cœur « tachycardie ».
- Une surdose **modérée** pourrait entraîner des problèmes de mémoire, une dépersonnalisation, une altération de l'humeur, une rétention urinaire et une constipation.

- Une surdose **grave** pourrait provoquer les effets suivants : diminution de la coordination motrice, léthargie, trouble de l'élocution et étourdissements après s'être levé rapidement « hypotension orthostatique ».
- Une surdose peut entraîner une brusque perte de conscience.

Si vous prenez accidentellement une dose supérieure à votre dose habituelle et que vous présentez des réactions graves d'intoxication, communiquez immédiatement avec l'urgence de l'hôpital le plus proche de chez vous ou avec votre médecin. Veuillez apporter tout médicament restant avec vous.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il est bientôt l'heure de prendre votre dose suivante, sautez la dose oubliée et continuez à prendre votre médicament selon le schéma posologique habituel. Ne prenez jamais deux doses en même temps.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Si vous remarquez des symptômes ou des problèmes inquiétants, arrêtez de prendre MARINOL et appelez immédiatement votre médecin.

Si vous avez des problèmes dans les premiers jours de votre traitement.

Au tout début de votre traitement par MARINOL, votre corps est plus sensible au médicament et vous pourriez éprouver des étourdissements, de la confusion, de la somnolence ou une sensation d'euphorie « un *high* ». Ces symptômes disparaissent habituellement au bout de 1 à 3 jours de traitement continu. Si ces symptômes sont désagréables ou qu'ils persistent, avertissez votre médecin immédiatement. Ce dernier pourra alors réduire la dose à une capsule, à prendre avant le repas du soir, plus tard en soirée ou même au coucher.

Que faire en cas de problèmes?

SI VOUS REMARQUEZ DES SYMPTÔMES OU DES PROBLÈMES INQUIÉTANTS, ARRÊTEZ DE PRENDRE MARINOL ET APPELEZ IMMÉDIATEMENT VOTRE MÉDECIN.

Lorsque vous prenez MARINOL, il se peut que vous éprouviez des sautes d'humeur ou d'autres effets tels qu'une sensation d'euphorie, des étourdissements, de la somnolence ou des anomalies de la pensée. Veillez à ce qu'une personne responsable soit à proximité lorsque vous prendrez votre première dose de MARINOL et après chaque ajustement posologique. MARINOL peut engendrer une dépendance physique et psychologique.

Il se peut également que vous ressentiez des effets secondaires peu fréquents comme une sensation de fatigue, une sécheresse de la bouche et des réactions allergiques (p. ex. éruption cutanée, démangeaison).

Vous ne devez pas fumer de marijuana durant votre traitement par MARINOL. Il est possible que cela cause un excès de delta-9-tétrahydrocannabinol « une surdose », plus particulièrement si vous prenez MARINOL et fumez de la marijuana en même temps.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Anxiété	√		
	Confusion	√		
	Étourdissements	√		
	Somnolence	√		
	Sensation anormale		√	
	Hallucinations			√
Peu fréquent	Palpitations			√
	Paranoïa			√
	Dépression		√	
	Hypotension			√
	Crise d'épilepsie		√	
	Chute		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de MARINOL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament au frais « entre 2 ° et 8 °C » dans son emballage original.

Veillez à ne pas congeler les capsules. La chaleur ou l'humidité risquent de décomposer MARINOL ou de faire coller les capsules ensemble. Conservez votre médicament à l'abri de la chaleur, de la lumière directe et des endroits humides comme la salle de bain, près de l'évier de la cuisine ou du four.

Tenez MARINOL hors de la portée des enfants. Dans le cas où un enfant mettrait une capsule de MARINOL dans sa bouche, ou en avalerait une, sortez-la si possible de sa bouche et communiquez immédiatement avec un centre antipoison ou un médecin.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone sans frais : 1 866 234-2345
Télécopieur sans frais : 1 866 678-6789
Par courriel : cadrmpp@hc-sc.gc.ca

Par la poste :
Centre national sur les effets indésirables
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa " Ontario » K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.solvaypharma.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Solvay Pharma, au 1 800 268-4276.

Solvay Pharma a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : Le 4 mai 2007