

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^N **pms-NABILONE**

Nabilone

Capsules: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg

Norme reconnue

Antiémétique

PHARMASCIENCE INC.

6111 Avenue Royalmount, Suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

Date de préparation :

29 février 2012

Numéro de contrôle : 138763

^N pms-NABILONE

Capsules de nabilone

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antiémétique

ACTION

pms-NABILONE (nabilone) est un cannabinoïde synthétique aux propriétés antiémétiques. Son efficacité à soulager certains patients de la nausée et du vomissement liés à la chimiothérapie anticancéreuse a été démontrée. Il s'accompagne d'effets sédatifs et psychotropes.

Après l'administration par voie orale, les niveaux plasmatiques de pointe du nabilone et de son métabolite, le carbinol, sont atteints en deux heures. Les concentrations plasmatiques conjuguées du nabilone et du carbinol représentent, tout au plus, de 10 % à 20 % de la concentration totale de radiocarbone dans le plasma. La demi-vie plasmatique du nabilone est d'environ deux heures, alors que celle du radiocarbone total est de l'ordre de 35 heures.

Parmi les deux voies métaboliques possibles, soit la réduction enzymatique stéréospécifique et l'oxydation enzymatique, cette dernière semble la plus importante chez l'humain.

Le médicament et ses métabolites sont éliminés principalement dans les selles (environ 65 %) et dans une moindre mesure dans l'urine (environ 20 %). La principale voie excrétrice est le système biliaire.

Études comparative de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité à une seule dose (1 x 1 mg), croisée a été effectuée avec des capsules pms-NABILONE à 1 mg (nabilone, Pharmascience inc.) contre les capsules CESAMET (nabilone) 1 mg (Valeant Canada Lté) chez 18 volontaires sains de sexe masculin en état de jeûne. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| Nabilone (1 x 1 mg capsule) De données mesurées Sans correction apportée aux puissances Moyenne Géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance 90% |
| ASC _T (pg·h/mL) | 3163,1 3226,6 (29,4) | 2868,1 2956,4 (26,3) | 110,29 | 101,85-119,42 |
| ASC _I (pg·h/mL) | 3290,7 3352,7 (28,5) | 2970,1 3057,5 (25,8) | 110,79 | 102,60-119,65 |
| C _{max} (pg/mL) | 1942,1 2028,1 (37,1) | 1563,8 1623,3 (28,9) | 124,19 | 105,85-145,71 |
| T _{max} § (h) | 1,17 | 1,25 | | |
| T _{1/2} ¶ (h) | 2,65 (32,2) | 2,30 (37,3) | | |

* pms-NABILONE, Pharmascience Inc., Montréal, Québec, Canada

† Cesamet®, Valeant Canada Ltée/Ltd., Montréal, Québec, Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

¶ Exprimé sous forme de moyenne (CV%) seulement

INDICATIONS

Adultes : > 18 ans

pms-NABILONE (nabilone) est indiqué pour le traitement de la nausée et du vomissement aigus liés à la chimiothérapie anticancéreuse.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies et son utilisation chez ces patients n'est donc pas recommandée.

Gériatrie (> 65 ans) :

pms-NABILONE doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées. (Voir PRÉCAUTIONS)

CONTRE-INDICATIONS

Le nabilone est contre-indiqué pour les patients particulièrement sensibles à la marijuana ou à d'autres cannabinoïdes, de même que pour les patients ayant des antécédents de réactions psychotiques.

MISES EN GARDE

Le nabilone doit être prescrit avec une extrême précaution aux patients atteints d'un dysfonctionnement grave du foie ou ayant des antécédents de troubles affectifs non psychotiques.

Le nabilone est incompatible avec l'alcool, les sédatifs et les hypnotiques ou autres substances psychosmimétiques.

Le nabilone n'est pas recommandé pour les femmes enceintes et allaitantes ni pour les enfants, car aucune étude n'a porté sur l'innocuité du médicament chez ce type de patient.

PRÉCAUTIONS

Le nabilone détériore souvent les habiletés mentales et/ou physiques requises pour l'exécution de tâches à risque, telles la conduite automobile ou l'opération de machinerie; le patient doit en être clairement averti et se voir interdire la conduite d'une voiture ou toute autre activité dangereuse tant que persisteront les effets secondaires du nabilone.

Les effets secondaires psychotropes peuvent persister de 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement.

Étant donné que le nabilone élève la fréquence cardiaque en décubitus et en station debout et cause une hypotension orthostatique, des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration du médicament à des personnes âgées ou atteintes d'hypertension ou de maladie cardiaque.

Interactions médicamenteuses : Les interactions entre le nabilone et le diazépam, le sécobarbital de sodium, l'alcool et la codéine ont été évaluées. Les effets déprimeurs de ces agents sont cumulatifs. Les fonctions psychomotrices sont particulièrement touchées par l'interaction avec le diazépam.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants de moins de 18 ans n'a pas été établies. L'utilisation du nabilone chez ces patients est donc non recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires les plus fréquents du nabilone et leur incidence observée dans le cadre d'essais cliniques sont les suivants : somnolence (66,0 %), vertige (58,8 %), agitation psychologique (38,8 %), sécheresse de la bouche (21,6 %), dépression (14,0 %), ataxie (12,8 %), vision brouillée (12,8 %), perturbation des sensations (12,4 %), anorexie (7,6 %), asthénie (7,6 %), céphalée (7,2 %), hypotension orthostatique (5,2 %), euphorie (4,0 %) et hallucinations (2;0 %).

Les effets secondaires suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients traités au nabilone dans le cadre d'essais cliniques : tachycardie, tremblements, syncope, cauchemars, distorsion de la perception du temps, confusion, dissociation, dysphorie, réactions psychotiques et crises.

Effets secondaires signalés ponctuellement : Les réactions suivantes, listées par système physiologique en ordre décroissant de fréquence, ont été signalées depuis que le nabilone a été mis en marche. Tous les épisodes sont inclus, sans égard à l'évaluation des causes.

Système sanguin et hématopoïétique : Leucopénie

Système cardiovasculaire : Hypotension et tachycardie

Yeux et oreilles : Troubles de la vision

Système gastro-intestinal : Sécheresse de la bouche, nausée, vomissements et constipation

Système nerveux : Hallucinations, dépression du SNC, stimulation du SNC, ataxie, stupeur, vertige, convulsions et paresthésie péri-buccale

Effets psychiatriques : Somnolence, confusion, euphorie, dépression, dysphorie, dépersonnalisation, anxiété, psychose et labilité émotionnelle

États divers et mal définis : Étourdissements, céphalée, insomnie, raisonnement anormal, douleurs thoraciques, absence d'effet et oedème facial

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Signes avant-coureurs et symptômes : Les signes avant-coureurs et les symptômes résultant d'un surdosage sont des épisodes psychotiques pouvant comporter des hallucinations, de l'anxiété, une dépression respiratoire et le coma (des cas de surdosage de plus de 10 mg/jour n'ont pas été signalés à ce jour).

Traitement : On peut considérer qu'un surdosage s'est produit, même à la dose prescrite, si des symptômes psychiatriques incommodants sont apparus. Dans ce cas, le patient doit être gardé sous observation dans un milieu calme et des mesures de soutien, y compris rassurer le patient,

doivent être prises. L'administration du médicament doit être suspendue jusqu'à ce que le patient revienne à son état psychique normal. L'administration de routine peut alors être reprise, si cela est indiqué cliniquement. Dans ce cas, une dose initiale plus faible est conseillée.

Lorsque des épisodes psychotiques surviennent, le patient doit être traité de la manière la plus conservatrice possible. Dans le cas d'épisodes psychotiques moyens et d'anxiété, un soutien verbal et un réconfort peuvent suffire. Dans les cas plus graves, une médication antipsychotique peut être utile. Cependant, l'efficacité des antipsychotiques dans le soulagement des psychoses induites par les cannabinoïdes n'a pas été étudiée de manière systématique. Leur emploi se fonde sur un nombre restreint de cas où des surdoses de cannabis ont été traitées avec des agents antipsychotiques. Compte tenu des interactions potentielles avec d'autres médicaments (c.-a-d. effets déprimeurs cumulatifs sur le SNC du nabilone et de la chlorpromazine), les patients ainsi traités doivent être surveillés de près.

On doit protéger la voie aérienne du patient et maintenir la ventilation et la perfusion. Les signes vitaux du patient, les gaz sanguins, les électrolytes sériques etc. doivent être méticuleusement mesurés et maintenus dans les limites acceptables. L'absorption du médicament dans le tractus gastro-intestinal peut être réduite par l'administration orale de charbon active qui, dans bien des cas, est plus efficace que le vomissement ou un lavage. Il est recommandé d'utiliser le charbon au lieu ou en complément de la vidange gastrique. L'administration répétée de charbon pendant un certain temps peut accélérer l'élimination de plusieurs médicaments. Il est important de protéger la voie aérienne du patient lors de la vidange gastrique ou de l'administration de charbon.

L'utilisation de diurèse forcée, de dialyse péritonéale, d'hémodialyse, d'hémoperfusion de charbon ou de cholestyramine n'a pas été signalée. Sous un fonctionnement rénal normal, la plupart de la dose de nabilone est éliminée par le système biliaire.

Le traitement de la dépression respiratoire et du coma consiste en une thérapie symptomatique et de soutien. Des précautions particulières doivent être prises à l'égard des risques d'hypothermie. Si le patient montre des signes d'hypotension, l'emploi de fluides, d'agents inotropes et/ou de vasoconstricteurs est à envisager.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes :

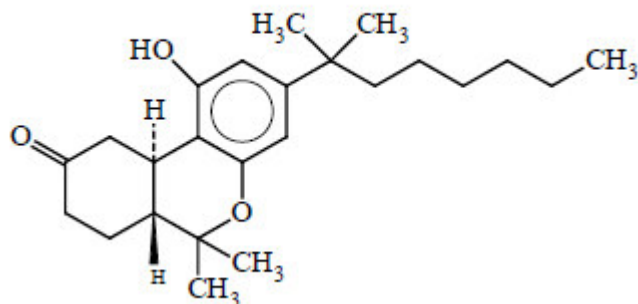
La dose habituelle chez l'adulte est de 1 mg ou 2 mg de pms-NABILONE (nabilone), deux fois par jour. La première dose doit être prise la nuit précédant la première administration du médicament de chimiothérapie. La deuxième dose est généralement administrée de 1 à 3 heures avant la chimiothérapie. Au besoin, l'administration de pms-NABILONE peut se

poursuivre jusqu'à 24 heures après l'administration du médicament de chimiothérapie. La dose maximale quotidienne est de 6 mg en plusieurs administrations.

Afin de permettre des ajustements dans les doses en dedans des zones thérapeutiques, des capsules de 0,25 mg et de 0,5 mg de pms-NABILONE sont disponibles. Ces ajustements peuvent s'avérer nécessaires pour les besoins individuels des patients en ce qui a trait à la réaction et à la tolérance au traitement. Le surdosage peut se produire même à des doses prescrites si des symptômes psychiatriques troublants sont présents. Dans ces cas, le patient devra être mis sous observation dans un environnement paisible et des mesures de soutien, comme du réconfort, devront être utilisées. Les doses subséquentes devront être retenues jusqu'à ce que les patients reviennent à leur état psychique initial; la posologie habituelle pourrait être réinstaurée si l'indication clinique est maintenue. Dans de tels cas, une plus petite dose de départ est suggérée.

pms-NABILONE est un médicament en capsules contenant du nabilone et doit être administré par voie orale uniquement.

FORMULE DÉVELOPPÉE ET CARACTÉRISTIQUES CHIMIQUES



| | |
|------------------------------|--|
| <i>Formule moléculaire :</i> | C ₂₄ H ₃₆ O ₃ |
| <i>Masse moléculaire :</i> | 372 g/mol |
| <i>U.S.A.N :</i> | Nabilone |
| <i>Nom chimique :</i> | trans(+)-3-(1,1-diméthylheptyl)-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-9H-dibenzo(b,d),pyran-9-one |
| <i>Description :</i> | Poudre cristalline blanche |

Composition

Chaque capsule de pms-NABILONE à 1 mg contient 1 mg de nabilone et les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n°2, gélatine, amidon prégélifié, dioxyde de titane, povidone, oxyde de fer rouge.

Chaque capsule de pms-NABILONE à 0,5 mg contient 0,5 mg de nabilone et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, povidone, gélatine, dioxyde de titane, D&C rouge n° 33, D&C jaune n° 10, AD&C rouge n° 40.

Chaque capsule de pms-NABILONE à 0,25 mg contient 0,25 mg de nabilone et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, povidone, gélatine, dioxyde de titane, D&C jaune n° 10, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Conserver à température ambiante, entre 15°C et 30°C.

FORMES POSOLOGIQUES

Capsules de pms-NABILONE:

1 mg: chaque capsule de gélatine dure de taille n° 2, avec une coiffe opaque bleue et un corps blanc, porte l'inscription « NB » sur la coiffe et « 1 » sur le corps, contient 1 mg de nabilone. Disponible en bouteilles de 50 et 100 capsules.

0,5 mg: chaque capsule de gélatine dure de taille n° 4, avec une coiffe opaque rouge et un corps blanc, porte l'inscription « NB » sur la coiffe et « 0.5 » sur le corps, contient 0,5 mg de nabilone. Disponible en bouteilles de 50 et 100 capsules.

0,25 mg: chaque capsule de gélatine dure de taille n° 4, avec une coiffe opaque verte et un corps blanc, porte l'inscription « NB » sur la coiffe et « 0.25 » sur le corps, contient 0,25 mg de nabilone. Disponible en bouteilles de 50 capsules.

En vertu de la loi, pms-NABILONE est considéré comme un narcotique et assujetti aux contrôles en vigueur pour ce type de substance.

PHARMACOLOGIE

Le nabilone a une activité sur les systèmes nerveux, endocrinien et cardiovasculaire des animaux, mais il n'est pas certain que cette activité permette de prévoir l'effet du nabilone en clinique.

Le nabilone provoque une ataxie et une hypoactivité; en administration orale, il est deux fois plus actif que le THC Δ^9 . Chez les lapins et les singes rhésus, des doses de 0,064 et de 0,01 mg/kg, respectivement, ont provoqué une baisse modérée de la tension artérielle. Des doses massives de 3 mg/kg ont provoqué des épisodes alternes d'hypotension et d'hypertension, à long terme chez les singes rhésus. Des doses de 0,064 mg/kg administrées à des chiens ont provoqué une légère augmentation de la tension artérielle après un certain délai.

Des études éthologiques standard ont permis d'évaluer les effets psychotropes du nabilone. On a observé un ralentissement de l'activité chez le rat, une réduction de la réactivité des rats présentant une lésion septale, un ralentissement de l'autostimulation, une réduction de la prise d'aliments et un accroissement de la sensibilité au toucher. La plupart des études de conditionnement opérant ont signalés une baisse de la réponse.

Le nabilone s'est révélé un antagoniste efficace de la carmustine et de la méchloréthamine en doses émétiques chez le chat. Le naloxone a contrecarré l'action antiémétique du nabilone dans le vomissement induit par l'apomorphine ou le deslanoside chez le chat.

Le nabilone est rapidement absorbé et fortement métabolisé chez le rat, le chien, le singe et l'humain.

Deux voies métaboliques principales semblent entrer en jeu dans la biotransformation du nabilone. L'une est la réduction enzymatique stéréospécifique du nabilone accompagnée de la production de deux métabolites, le (2R, 1S)-carbinol et le (3S)-carbinol. Une seconde voie enzymatique plausible est l'oxydation enzymatique de la chaîne latérale aliphatique du nabilone, sans réduction préalable du groupe caractéristique 9-kéto, produisant des analogues hydroxyliques et carboxyliques.

Chez le chien, la réduction stéréospécifique semble être la principale voie métabolique et possiblement la seule. Cette hypothèse est appuyée par la concentration élevée du métabolite (3 S)-carbinol dans le plasma et le tissu cérébral, par rapport aux concentrations mesurées chez le singe.

Chez le chien, les niveaux plasmatiques de pointe du nabilone et du métabolite (3S)-carbinol sont atteints deux heures après l'administration orale. La concentration de carbinol est de 3 à 4 fois plus élevée que celle du nabilone et ces deux concentrations additionnées comptent pour presque tout le radiocarbène présent dans le plasma. La concentration de (3 S)-carbinol dans le tissu cérébral est de 2 à 4 fois supérieure à celle du plasma. La demi-vie plasmatique du nabilone est de 2 heures environ, alors que celle du radiocarbène et du métabolite est de plus de 30 heures. En outre, après l'administration répétée de nabilone, le (3S)-carbinol s'accumule dans le tissu cérébral chez le chien, mais non chez le singe. On croit que ces hautes concentrations de métabolites dans le plasma et le cerveau ont pu, à terme, jouer un rôle dans la toxicité du nabilone observée dans l'étude à long terme chez le chien.

La pharmacocinétique du nabilone chez le singe est différente de celle chez le chien, mais similaire à celle chez l'humain (voir la section MECANISME D'ACTION). De plus, les deux voies métaboliques semblent entrer en jeu chez le singe et l'humain, la plus importante étant l'oxydation enzymatique.

Action antiémétique du nabilone chez les animaux :

L'activité antiémétique du nabilone a été évaluée contre la carmustine (BCNU) et la méchloréthamine (HN2) chez le chat. Sans traitement préalable, des doses de carmustine de 10 à 20 mg/kg ont provoqué une incidence de vomissement de 50 pour cent (11 sur 22 essais) avec un temps de latence moyen de 145 minutes. Par contre, un traitement préalable au nabilone a prévenu l'induction du vomissement par la carmustine dans l'ensemble des 14 essais. La méchloréthamine en doses de 5 mg/kg a uniformément et promptement induit le vomissement à tous les essais, avec un temps de latence moyen de 15 minutes. Un traitement préalable au nabilone a réduit l'incidence du vomissement induit par la méchloréthamine dans seulement 2 des 8 essais, après un temps de latence moyen de 209 minutes.

Le nabilone atténue le vomissement induit par la cisplatine chez le pigeon. L'administration intramusculaire de doses d'aussi peu que 0,02 mg/kg de nabilone a réduit les épisodes de vomissement induit par l'administration intraveineuse d'une dose de 8 mg/kg de cisplatine. Le nabilone est approximativement 80 à 160 fois plus efficace que la prochlorperazine dans ce

modèle expérimental. La prochlorperazine en administration intraveineuse contrecarre efficacement le vomissement induit par l'apomorphine à des doses de 0,125, 0,25 et 0,5 mg/kg. L'administration intraveineuse de nabilone en doses de 0,008, 0,016 et 0,032 mg/kg, par contre, émit totalement inefficace pour contrecarrer le vomissement induit par l'apomorphine.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Une dose de 2 mg de nabilone marqué au carbone 14 (48 μCi) a été administrée oralement dans un véhicule à base de PVP à deux sujets à jeun. La concentration plasmatique de ^{14}C -nabilone a atteint approximativement 10 ng/ml en 1 à 2 heures, puis a décliné exponentiellement en fonction du temps. Après l'administration orale du complexe ^{14}C -nabilone-PVP, 60 % de la radioactivité totale a été récupérée dans les selles et 24 % dans l'urine, soit un taux de récupération de 84 %.

Des études d'administration intraveineuse ont été menées en dissolvant le nabilone dans de l'éthanol. Une dose i.v. de 0,5 mg de nabilone marqué au carbone 14 a été injectée à 5 sujets normaux. L'aire moyenne sous la courbe de la concentration plasmatique résultante était de 90 ng/h/ml. Environ 22 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et environ 67 % dans les selles.

Moins de 1 % s'est retrouvée dans le CO_2 exhale.

Chez deux sujets, l'aire moyenne sous la courbe de la concentration plasmatique, après une dose orale de 2 mg, était de 345 ng/h/ml. Les pourcentages de radioactivité récupérée dans l'urine et les selles après administration intraveineuse et orale concordent.

Ces résultats appuient l'hypothèse que la plupart de la dose orale est absorbée. Ils suggèrent en outre que, dans la fourchette de doses employée lors des essais, l'élimination du médicament ne dépend pas de la voie d'administration ni de la dose.

Du ^{14}C -nabilone (0,5 mg, 12 μCi) a été administré par voie intraveineuse à 5 sujets. Après l'administration, la radioactivité totale a disparu du plasma selon un tracé suivant au moins deux phases; la première phase correspondant à l'absorption et à la distribution du médicament dans les tissus et la seconde phase correspondant probablement au métabolisme et à l'excrétion du médicament.

Le métabolite de type alcool se forme rapidement et disparaît à un taux inférieur à celui du composé d'origine. La demi-vie plasmatique moyenne de la radioactivité totale chez les cinq sujets était de $20,6 \pm 1,3$ heures, sur une période de 17 à 25 heures.

L'administration orale chronique de 1 mg de nabilone trois fois par jour pendant 14 jours n'a donné lieu à aucune accumulation de nabilone ni de carbinol.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ du nabilone est de >1000 mg/kg chez la souris, >2000 mg/kg chez le rat, >1 mg/kg chez le chat et >5 mg/kg chez le singe. La DL₅₀ orale et intraveineuse chez le chien est de plus de 1 mg/kg. Les symptômes de toxicité, chez toutes ces espèces, sont l'hypoactivité, l'ataxie et la dépression respiratoire. Une dose intraveineuse unique de 1 mg/kg a provoqué rapidement une ataxie et une perte de conscience de 48 heures chez le chien.

Toxicité subaiguë :

Rats : Des doses de nabilone de 0,8 mg/kg ont été administrées à des rats par voie intraveineuse pendant 14 jours consécutifs. Deux individus sont morts pendant l'étude. Les effets observés comprennent une perte du réflexe de redressement, des convulsions toniques intermittentes, un état d'hypnose, de la vocalisation, la queue de Straub et de l'hypothermie.

Le nabilone a été ajouté à la diète de rats pendant 92 jours, en doses de 6,25, 12,50 et 25,00 mg/kg. Tous les individus ont manifesté de l'hypothermie au cours des 24 premières heures. Au cours de la première semaine, les individus du groupe absorbant la dose la plus élevée ont manifesté de la catatonie et une hypersensibilité au toucher. Une baisse légère à moyenne du gain de poids a été observée dans tous les groupes.

Chiens : Des doses de nabilone de 0,4 mg/kg/jour ont été administrées par voie intraveineuse à des chiens pendant 14 jours. Les effets observés étaient une hypersensibilité au toucher, une sédation, une dépression respiratoire, des tremblements légers, de l'ataxie et de l'anorexie. Tous les chiens ont développé une thrombophlébite au point d'injection.

Des doses de nabilone de 0,25, 0,5 et 1,0 mg/kg/jour ont été administrées oralement pendant 3 mois. Au cours de la première semaine, les individus des groupes de doses moyennes et élevées ont manifesté de l'ataxie et ceux du groupe de doses élevées ont manifesté de l'anorexie.

Toxicité chronique :

Une étude chez des chiens devant s'étaler sur un an a été débutée, mais a dû être interrompue après sept mois en raison d'un taux de mortalité élevé. Des doses de nabilone de 0,5, 1,0 et 2,0 mg/kg/jour ont été administrées oralement. Huit chiens ont été testés pour chaque dose. Dans la plupart des cas, la mort était précédée de convulsions. Aucune lésion histopathologique du cerveau ou d'autres tissus n'a été observée. On suggère que les convulsions et la mort ont été causées par l'accumulation d'un métabolite toxique dans le plasma et le cerveau.

Une étude comparative de la toxicité subaiguë du nabilone et du (3S)-carbinol a été menée chez le chien. Des doses de nabilone et de (3S)-carbinol de 2 mg/kg ont été administrées quotidiennement pendant cinq jours par voie intraveineuse à un mâle et une femelle pour chaque substance. Un chien traité au nabilone est devenu moribond et a été sacrifié après le deuxième jour de l'étude. Tous les individus ont manifesté de l'anorexie, de l'ataxie, de l'hypoactivité, du vomissement et des tremblements. Les concentrations plasmatiques de (3S)-

carbinol étaient de 27 à 37 fois plus élevées que celles de nabilone. Aucune convulsions n'ont été observées. Les concentrations de (3S)-carbinol et de nabilone dans le cerveau n'ont pas été mesurées.

Des doses de nabilone de 0,0, 0,1, 0,5 et 2,0 mg/kg/jour ont été administrées par voie nasogastrique à des singes rhésus pendant un an. Un groupe additionnel a reçu des doses de 2,0 mg/kg/jour par intermittence, soit une période de traitement de deux semaines suivie d'une période sans traitement de deux semaines. Les seules perturbations observées ont été une hypoactivité et une sédation au cours des deux premiers jours de l'étude, dans les groupes recevant des doses moyennes et élevées. Des épisodes passagers d'anorexie et des épisodes isolés d'ataxie et de vomissement ont également été observés dans les groupes recevant des doses élevées.

Études de tératogénicité :

Des doses de nabilone de 1, 4 et 12 mg/kg ont été administrées par voie orale à des rates gestantes aux jours 6 à 15 de la gestation. Une hypoactivité ainsi qu'une hyper-irritabilité et une hypertonie à la manipulation ont été observées au cours des trois premiers jours du traitement. Tous les groupes ont manifesté de l'anorexie et une perte de poids. Le taux de natalité a diminué et l'incidence de résorption fœtale a augmenté. Le poids corporel des fœtus a diminué légèrement chez les individus traités.

Des doses de nabilone de 0,7, 1,6 et 3,3 mg/kg ont été administrées par voie orale à des lapines gestantes aux jours 6 à 18 de la gestation. Les individus des groupes de doses moyennes et élevées ont manifesté de l'anorexie et une perte de poids. Une lapine dans chacun des groupes de doses faibles et moyennes et trois lapines dans le groupe de doses élevées ont avorté. L'incidence de la résorption fœtale a augmenté dans les groupes de doses moyennes et élevées.

Études de reproduction :

Le nabilone a été ajouté à la diète de rats en doses de 1, 4 et 12 mg/kg. Des rats mâles et femelles ont été traités, respectivement, 60 et 17 jours avant l'accouplement; chez les femelles, l'administration de nabilone s'est poursuivie au cours des périodes d'accouplement, de gestation et de lactation. Des baisses de poids corporel et de consommation de nourriture proportionnelles à la dose ont été observées chez les mâles et les femelles. Le taux moyen de natalité a diminué dans le groupe de doses élevées en raison d'une augmentation du nombre de mort-nés.

Études périnatales et postnatales :

Des doses de nabilone de 1, 4 et 12 mg/kg ont été administrées par gavage à des rates à compter du jour 14 de la gestation jusqu'au jour 21 post-partum. La prise d'aliments et l'augmentation de poids des rates mères traitées ont diminué. Le taux moyen de natalité et le taux de survie ont diminué significativement dans le groupe de doses élevées : seules 4 portées ont survécu au-delà du jour 7 post-partum et pour le reste de l'étude. Le taux de survie dans le groupe de doses moyennes a légèrement décru. Le poids corporel initial des nouveau-nés du groupe de doses moyennes et élevées était réduit et des cas d'hypothermie ont été observés chez les nouveau-nés du groupe de doses élevées.

Tests de létalité dominante chez le rat :

Deux études ont été menées à l'aide d'un co-précipité nabilone-PVP; les résultats n'indiquent aucune létalité dominante.

Test du micronoyau :

Le traitement au nabilone n'a eu aucun effet sur l'incidence de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse des rats.

Hypothermie chez le rat

Le nabilone a causé de l'hypothermie chez le rat, indépendamment de l'âge, du sexe ou de l'état nutritionnel des individus traités.

RÉFÉRENCE

1. Aapro, M. S., Dupont, D. (1985) : « Dose-finding study of a new schedule of administration of nabilone (CESAMET), an antiemetic cannabinoid drug », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 14 (Suppl.), p. S1.
2. Archer, R. A., Blanchard, W.B., Day, William A., Johnson, Douglas W., Lavagnino, E.R et Ryan, C.W. (1977) : « Cannabinoids.3.¹ Synthetic Approaches to 9-Ketocannabinoids. Total Synthesis of Nabilone », *J Org. Chem.*, vol. 42 (juin) n° 13, p. 2277-2284.
3. Borison, H.L., McCarthy, L.E. et London, S.W. (1978): «Cannabinoids and emesis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 298, n° 26, p.1480-1481.
4. Castaner, J., Weetman, D.F. (1978) : «Nabilone », *Drugs Future (Espagne)*, vol. 3, n°3, p. 207-210.
5. Craigmill, Arthur L. (1979) : « Cannabinoids and handling-induced convulsions », *Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behaviour*, vol. 4, n° 1, p. 51-63.
6. Crawford, S.M., Buckman, R. (1986): « Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatinum : A double blind study », *Med Oncol. Tumor Pharmacother*, vol. 3, n° 1, p. 39-42.
7. Dewey, W.L. (1986) : « Cannabinoid pharmacology », *Pharmacol. Rev.*, vol. 38 (juin), n°2, p. 151-178.
8. Dodds, L. (1986) : « Cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting », *Pharm. J.*, vol. 236 (10 mai), n° 6379, p. 588-590.
9. Forest, G.J., Cunningham, D., Hutcheon, A., Moss, R., Young, T. Soukop, M. (1986) : « Nabilone, prochlorperazine and dexamethasone - Good antiemetic control with few side effects », *Br. J Cancer*, vol. 54, n° 1, p. 201.
10. Herman, T.S., Jones, S.E., Dean, J. et coll. (1977) : « Nabilone : A potent antiemetic cannabinol with minimal euphoria », *Biomedicine*, vol. 27, p. 331-334.
11. Herman, T.S., Einhorn, L.H., Jones, S.E. et coll. (1979) : « Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 300 (7 juin), n° 23, p. 1295-1297.
12. Lemberger, L. (1986) : « From "grass" roots to clinical utility », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 39 (janvier), n° 1, p. 1-4.
13. Lemberger, L. et Rowe, H. (1975) : « Clinical pharmacology of nabilone, a cannabinol derivative », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol.-18 (décembre), n° 6, p. 720-726.

14. Markham, J.K., Hanasono, G.K., Adams, E.R. et Owen, N.V. (1979) : «Reproduction studies on nabilone, A synthetic 9-ketoeanriabinoid », *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 48, n° 1, p. A-119.
15. McCarthy, L.E. et Borison, H.L. (1977) «Antiemetic activity of nabilone: A cannabinol derivative, reversed by naloxone in awake cats », *Pharmacologist*, vol. 19, n° 578, p. 230.
16. Nagy, C.M., Furnas, B.E., Einhorn, L.H. et Bond, W.H. (1978) : « Nabilone (N) antiemetic crossover study in cancer chemotherapy patients », *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 19, n° 118, p. 30.
17. Pomeroy, M., Fennelly, J.J., Towers, M. (1986) : « Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 17 (juillet), n° 3, p. 285-288.
18. Rubin, A., Lemberger, L., Warrick, P. et coll. (1977) : « Physiologic disposition of nabilone, a cannabinol derivative, in Man », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 22 (juillet), n° 1, p. 85-91.
19. Stark, P. et Archer, R.A. (1975) : « Preclinical pharmacologic profile of a psychoactive cannabinoid », *Pharmacologist*, vol. 17, p. 210.
20. Stark, P. et Dews, P.B. (1980) : « Cannabinoids, I. Behavioural Effects D, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 214 (juillet), n° 1, p. 124-130.
21. Stark, P. et Dews, P.B. (1980) : « Cannabinoids, II. Cardiovascular Effects D, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 214, n° 1, p. 131-138.
22. Steele, N., Gralla, R.J., Braun, D.W. et Young, C.W. (1980) : « Double-Blind Comparison of the Antiemetic Effects of Nabilone and Prochlorperazine on Chemotherapy-induced Emesis », *Cancer Treat. Rep.*, vol. 64, n° 2-3, p. 219-224.
23. Thierman-Duffaud, D. (1986) : « Antiemetics and anti-neoplastic chemotherapy », (Fr., Tr.), *Sem. Hôp. Paris*, 22 mai, vol. 62, n° 23, p. 1741-1744.
24. Triozzi, P., Laszlo, J. (1986) : « Nausea and vomiting », in Rakel, R._E., Ed., *Conns Current Therapy*, Philadelphie, Saun, p.5-9.
25. Ward, A. et Holmes, B. (1985) : « A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use », *Drugs*, vol. 30, n° 2, p. 127-144.
26. Monographie de produit ^NCESAMET[®], Valeant Canada ltée, Montréal, Québec, numéro de contrôle : 124406, date de révision : 17 mars, 2009.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^N pms-NABILONE Capsules de nabilone

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 pms-NABILONE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de pms-NABILONE. 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 :

pms-NABILONE (nabilone) sert au traitement des nausées et des vomissements graves découlant d'une thérapie anticancéreuse.

Les effets de ce médicament :

pms-NABILONE diminue les nausées (maux de cœur) et les vomissements.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devriez pas prendre pms-NABILONE dans les cas suivants :

- vous avez une sensibilité connue à la marijuana ou à d'autres agents cannabinoïdes
- vous avez des antécédents de réactions psychotiques
- vous êtes âgé de moins de 18 ans
- vous allaitez
- vous êtes enceinte

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient médicinal de pms-NABILONE est le nabilone, un agent cannabinoïde synthétique.

Les ingrédients non médicinaux sont :

AD&C bleu n° 1 (capsule de 0,25 mg), AD&C bleu n° 2 (capsule de 1 mg), AD&D rouge n° 40 (capsules de 0,25 et de 0,5 mg), amidon pré-gélatinisé, D&C jaune n° 10 (capsules de 0,25 et de 0,5 mg), D&C rouge n° 33 (capsule de 0,5 mg), dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer rouge (capsule de 1 mg), povidone.

Les formes posologiques sont :

Capsules : 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- Comme pms-NABILONE réduit souvent les capacités mentales et physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses; ne conduisez pas d'automobile, ne faites pas fonctionner de machines et n'effectuez pas d'activités demandant de la vivacité d'esprit tant que les effets de pms-NABILONE n'ont pas disparu.
- Durant la prise de pms-NABILONE, ne prenez ni alcool, ni sédatifs, somnifères ou autres substances pouvant avoir un effet sur le système nerveux sans consulter votre médecin.
- pms-NABILONE doit être pris avec extrême prudence si vous souffrez d'un dysfonctionnement hépatique grave ou si vous avez des antécédents de troubles affectifs non psychotiques.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser pms-NABILONE si :

- Vous prenez des médicaments vendus avec ou sans ordonnance ou des remèdes naturels /à base de plantes médicinales
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez
- Vous êtes allergique au nabilone, l'ingrédient principal de pms-NABILONE ou à tout autre ingrédient de pms-NABILONE (voir « Les ingrédients non médicinaux sont »)
- Vous souffrez d'hypertension ou de problèmes cardiaques

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Durant la prise de pms-NABILONE, ne commencez pas à prendre de nouveaux médicaments, incluant les produits de santé naturels et de phytothérapie; sans avoir consulté votre médecin. Signalez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous avez achetés vous-même, sans ordonnance.

pms-NABILONE peut interagir avec les agents suivants :

- le diazépam
- le sécobarbital sodique
- l'alcool
- la codéine
- tout médicament ayant un effet sur vos fonctions mentales et psychomotrices (p. ex. qui cause des hallucinations, des idées bizarres, etc.)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'étiquette du contenant de votre médicament devrait vous indiquer à quelle fréquence et en quelle quantité le prendre. Si vous avez des doutes, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez pas plus de doses ou ne les prenez pas plus souvent que vous ne l'a prescrit votre médecin.

Votre médecin vous a prescrit pms-NABILONE pour votre utilisation seulement. Vous ne devriez laisser personne d'autre l'utiliser.

Dose habituelle :

Vous prendrez pms-NABILONE avant votre traitement de chimiothérapie et, au besoin, après le traitement. Selon les risques de nausées ou de vomissements que peut provoquer votre traitement, votre médecin vous indiquera la quantité et la fréquence du médicament à prendre. Suivez les instructions de votre médecin. Ce dernier devra peut être aussi ajuster la posologie selon votre réaction à pms-NABILONE.

Surdose :

Les épisodes psychotiques, notamment les hallucinations, les réactions d'anxiété, la dépression respiratoire et le coma, sont quelques-uns des signes de surdose.

Une surdose peut même survenir avec les doses prescrites. Si vous avez des symptômes psychiatriques (p. ex. idées bizarres, hallucinations), communiquez immédiatement avec le centre antipoison ou rendez-vous au service des urgences le plus près.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de pms-NABILONE, prenez-la aussitôt que vous constatez l'oubli. Si le moment de la dose suivante est proche, attendez jusqu'à la dose suivante et continuez l'administration normale. Ne doublez **pas** votre dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Certains patients peuvent ressentir les effets secondaires suivants : somnolence, agitation psychologique, vertige, sécheresse de la bouche, dépression, ataxie, asthénie, vision trouble, troubles de sensation, anorexie, mal de tête, hypotension orthostatique, euphorie et hallucinations. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires.

Si les nausées (maux de cœur) et les vomissements ne diminuent pas durant la prise de pms-NABILONE, consultez votre médecin.

Si vous vous sentez mal ou que vous avez des symptômes que vous ne comprenez pas, communiquez immédiatement avec votre médecin.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | | |
|--|---------------------------|--|-------------------|--|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament cherchez une assistance médicale d'urgence |
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Somnolence | | ✓ | |
| | Sécheresse de la bouche | ✓ | | |
| | Euphorie | | ✓ | |
| | Hallucinations | | | ✓ |
| | Endormissement | | ✓ | |
| | Vertige | | ✓ | |
| Peu fréquent | Confusion | | | ✓ |
| | Dépression | | ✓ | |
| | Dissociation | | | ✓ |
| | Mal de tête | ✓ | | |
| | Hypotension orthostatique | | ✓ | |
| | Cauchemars | | ✓ | |
| | Convulsions | | | ✓ |
| | Tachycardie | | ✓ | |
| Tremblements | | ✓ | | |

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez pms-NABILONE hors de la portée des enfants. Conservez-. le à la température ambiante (15 à 30 °C) dans son contenant d'origine.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmascience Inc.
Montréal Québec
H4P 2T4

Dernière révision : 29 février, 2012.