

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>N</sup>SATIVEX<sup>®</sup>

27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (de Tetranabinex<sup>®</sup> – extrait de *Cannabis sativa* L.) et  
25 mg/mL de cannabidiol (de Nabidiolex<sup>®</sup> – extrait de *Cannabis sativa* L.)

Vaporisateur buccal

Analgésique cannabinoïde

**Autorisation standard de mise sur le marché :**

**SATIVEX<sup>®</sup> est un traitement d'appoint utile pour le soulagement des symptômes de spasticité en présence de sclérose en plaques chez les adultes qui n'ont pas bien répondu à d'autres traitements et chez qui un essai initial du traitement a produit une amélioration appréciable.**

**Autorisation de mise sur le marché avec conditions :**

**SATIVEX<sup>®</sup> peut être un traitement d'appoint utile pour le soulagement de la douleur neuropathique chez les adultes atteints de sclérose en plaques.**

**Autorisation de mise sur le marché avec conditions :**

**SATIVEX<sup>®</sup> peut être un traitement analgésique d'appoint utile chez les adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante.**

**Les autorisations de mise sur le marché avec conditions reflètent la nature prometteuse des données cliniques et le besoin de mener des études pour confirmer les bienfaits cliniques. Les patients doivent être informés de la nature conditionnelle de ces autorisations.**

GW Pharma Ltd.  
Salisbury, Wiltshire  
R.-U. SP4 0JQ

**Numéro de contrôle : 149598**

Distributeur canadien :  
Bayer Inc.  
Toronto (Ontario)  
M9W 1G6

**Date de révision :**  
30 mars 2012

**Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour le soulagement de la douleur neuropathique de la sclérose en plaques et de la douleur cancéreuse chez les adultes.**

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une forme d'autorisation de commercialisation délivrée pour un produit sur la foi de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés en vertu de la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies qui sont graves, menacent le pronostic vital ou sont sévèrement débilitantes. Ces produits se sont révélés prometteurs, sont de grande qualité et ont un profil d'innocuité acceptable selon une évaluation des avantages et des risques. En outre, ils répondent à un important besoin médical qui n'est pas satisfait au Canada ou ont un profil avantages/risques significativement supérieur à celui des médicaments existants. Santé Canada a décidé de mettre ce produit à la disposition des patients à condition que le promoteur mène dans un délai convenu d'autres essais cliniques pour en confirmer les bienfaits prévus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit qui suit contient des encadrés au début de chaque grande section qui précisent en termes clairs la nature de l'autorisation de commercialisation. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont marquées par le symbole AC-C dans la marge gauche. Voici une liste non exhaustive de ces sections :

- Indications et utilisation clinique
- Action
- Mises en garde et précautions
- Réactions indésirables
- Posologie et administration
- Essais cliniques.

Déclaration des réactions indésirables au médicament et révision de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler les réactions indésirables associées à l'utilisation normale de tous les médicaments à la Division d'information de la sécurité des produits de santé de Santé Canada en composant le 1-866-234-2345. La monographie de produit sera révisée si surviennent de graves réactions indésirables qui n'avaient pas été observées auparavant ou si le promoteur présente des données qui corroborent les bienfaits cliniques du produit. Une fois ces données présentées, et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, les conditions associées à l'autorisation de commercialisation seront retirées.

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	5
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	6
CONTRE-INDICATIONS .....	7
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	8
RISQUE DE DÉPENDANCE/D'ABUS .....	12
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	21
SURDOSAGE.....	23
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
RANGEMENT ET STABILITÉ.....	27
DIRECTIVES DE MANIEMENT PARTICULIÈRES .....	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	28
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>29</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	34
MICROBIOLOGIE.....	36
TOXICOLOGIE .....	37
RÉFÉRENCES .....	50
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>52</b>

## <sup>N</sup>SATIVEX<sup>®</sup>

27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (de Tetranabinex<sup>®</sup> – extrait de *Cannabis sativa* L.) et  
25 mg/mL de cannabidiol (de Nabidiolex<sup>®</sup> – extrait de *Cannabis sativa* L.)

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

AC

**SATIVEX<sup>®</sup> est un traitement d'appoint utile pour le soulagement des symptômes de spasticité en présence de sclérose en plaques chez les adultes qui n'ont pas bien répondu à d'autres traitements et chez qui un essai initial du traitement a produit une amélioration appréciable.**

AC-C

**SATIVEX<sup>®</sup> peut être un traitement d'appoint utile pour le soulagement de la douleur neuropathique chez les adultes atteints de sclérose en plaques.**

**SATIVEX<sup>®</sup> peut être un traitement analgésique d'appoint utile chez les adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante.**

**Les autorisations de mise sur le marché avec conditions reflètent la nature prometteuse des données cliniques et le besoin de mener des études pour confirmer les bienfaits cliniques. Les patients doivent être informés de la nature conditionnelle de ces autorisations.**

## RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Buccale	Vaporisateur buccal 27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (de Tetranabinex <sup>®</sup> – extrait de <i>Cannabis sativa</i> L.) et 25 mg/mL de cannabidiol (de Nabidiolex <sup>®</sup> – extrait de <i>Cannabis sativa</i> L.)	Éthanol anhydre Propylèneglycol Essence de menthe poivrée  <i>Cette liste des ingrédients non médicinaux est complète.</i>

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AC SATIVEX<sup>®</sup> est un traitement d'appoint utile pour le soulagement des symptômes de spasticité en présence de sclérose en plaques chez les adultes qui n'ont pas bien répondu à d'autres traitements et chez qui un essai initial du traitement a produit une amélioration appréciable.

AC-C SATIVEX<sup>®</sup> peut être un traitement d'appoint utile pour le soulagement de la douleur neuropathique chez les adultes atteints de sclérose en plaques.

Le médecin qui décide d'administrer SATIVEX<sup>®</sup> pendant longtemps doit périodiquement réévaluer l'utilité de SATIVEX<sup>®</sup> pour le patient.

AC-C SATIVEX<sup>®</sup> peut être un traitement analgésique d'appoint utile chez les adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante.

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) sont les deux principaux composants actifs de SATIVEX<sup>®</sup>. Le THC est un psychotrope pouvant produire une dépendance physique et psychologique et qui peut faire l'objet d'abus. Les deux composants actifs, le THC et le CBD, figurent à l'annexe de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*.

**Personnes âgées :** Comme il y a peu de données sur l'administration de SATIVEX<sup>®</sup> aux personnes âgées, la prudence et une surveillance étroite s'imposent quand on le prescrit à une personne âgée.

**Enfants (< 18 ans) :** Comme l'innocuité et l'efficacité de SATIVEX<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez les adolescents et les enfants, SATIVEX<sup>®</sup> ne doit pas être administré aux adolescents ni aux enfants.

## CONTRE-INDICATIONS

SATIVEX<sup>®</sup> est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une allergie connue ou soupçonnée aux cannabinoïdes, au propylèneglycol, à l'éthanol ou à l'essence de menthe poivrée
- chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire grave, telle que cardiopathie ischémique, arythmie, hypertension mal maîtrisée ou insuffisance cardiaque grave
- chez les patients qui ont des antécédents de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique
- chez les patients de moins de 18 ans
- chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception fiable et chez les hommes qui veulent concevoir un enfant (voir Utilisation chez les femmes en âge de procréer)
- chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir Utilisation chez les femmes en âge de procréer).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Sérieuses mises en garde et précautions

Le THC et le CBD sont les deux principaux composants actifs de SATIVEX<sup>®</sup>. Le THC est un psychotrope pouvant produire une dépendance physique et psychologique et qui peut faire l'objet d'abus.

Le THC a des effets complexes sur le système nerveux central. Ces effets peuvent entraîner des modifications de l'humeur, une baisse des performances cognitives et de la mémoire, une réduction de la capacité de maîtriser les pulsions et impulsions et une altération de la perception de la réalité, particulièrement du sens du temps. Des évanouissements ont été associés à SATIVEX<sup>®</sup>. Les effets sur le SNC, dont les plus courants sont les étourdissements (voir tableau 2), semblent être liés à la dose, c'est-à-dire qu'ils sont d'autant plus fréquents que la dose est élevée, et varient beaucoup d'un patient à l'autre. Ils disparaissent en général quand la dose est réduite, quand l'intervalle entre les vaporisations est augmenté ou quand le traitement par SATIVEX<sup>®</sup> est interrompu (voir SURDOSAGE). Comme le THC peut altérer l'état mental, SATIVEX<sup>®</sup> ne doit être utilisé que conformément à son indication et le médecin ne doit prescrire que la quantité dont le patient a besoin dans l'intervalle entre les consultations. En cas de réaction psychotique ou d'idées suicidaires, il faut cesser d'administrer le médicament et surveiller étroitement le patient dans un milieu convenable jusqu'à ce que son état mental se normalise. Le patient doit cesser de prendre SATIVEX<sup>®</sup> en cas de confusion ou de désorientation. Il faut dire au patient de ne pas prendre le volant ni accomplir de tâches qui exigent que son jugement et sa coordination ne soient pas altérés.

Les cannabinoïdes ont des effets cardiovasculaires qui comprennent tachycardie et modifications passagères de la tension artérielle, dont épisodes d'hypotension orthostatique. SATIVEX<sup>®</sup> n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire, telle que cardiopathie ischémique, arythmie, hypertension mal maîtrisée ou insuffisance cardiaque grave.

Les comptes rendus publiés sur les cannabinoïdes sont équivoques pour ce qui est des effets du THC sur le seuil épiléptogène. D'ici à ce que d'autres données soient obtenues, il faudra faire preuve de prudence pour le traitement des patients qui ont des antécédents d'épilepsie ou de convulsions à répétition.

### **Généralités**

Pendant le réglage initial de la posologie par le patient, des effets indésirables inacceptables peuvent survenir, y compris des étourdissements. La réduction de la dose ou l'interruption du traitement devrait éliminer ces étourdissements (voir SURDOSAGE, Signes et symptômes).

Un réglage prudent de la posologie et une surveillance sont recommandés quand SATIVEX<sup>®</sup> est utilisé chez un patient qui prend un médicament qui contient du fentanyl ou un de ses analogues, tels que l'alfentanil et le sufentanil (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut faire preuve de prudence quand on prescrit SATIVEX<sup>®</sup> à des patients qui prennent un

sédatif, un médicament pouvant avoir des effets sédatifs ou psychotropes ou un hypnotique, car les effets peuvent être additifs.

### **Muqueuse buccale**

Une inspection régulière de la muqueuse orale est recommandée. Si la muqueuse est douloureuse ou enflammée, le patient ne doit plus y vaporiser le médicament.

L'irritation au site d'administration a été courante pendant le traitement de courte et de longue durée par SATIVEX<sup>®</sup>.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir Partie II, TOXICOLOGIE.

### **Appareil cardiovasculaire**

Voir Sérieuses mises en garde et précautions.

### **Effets sur le SNC**

Voir Sérieuses mises en garde et précautions, SURDOSAGE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES.

### **Conduite automobile et utilisation de machines**

SATIVEX<sup>®</sup> peut réduire la capacité mentale et/ou physique nécessaire à l'exécution de certaines tâches pouvant être dangereuses, telles que prendre le volant ou utiliser une machine. Il faut dire au patient de ne pas prendre le volant ni accomplir de tâches qui exigent que son jugement et sa coordination ne soient pas altérés. Il faut aussi mettre les patients en garde contre les effets additifs/synergiques de SATIVEX<sup>®</sup> et d'autres déprimeurs du SNC, y compris les opiacés, les inhibiteurs du GABA, les nooleptiques et l'alcool.

### **Appareil génito-urinaire**

Voir Utilisation chez les femmes en âge de procréer, ci-dessous.

### **Sang**

Les études menées dans des laboratoires cliniques n'ont pas mis en évidence de tendance cliniquement significative en ce qui a trait aux paramètres hématologiques.

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

SATIVEX<sup>®</sup> n'a pas eu d'effet systématique sur les paramètres biologiques.

Comme aucune étude particulière n'a été menée auprès de patients présentant une importante insuffisance hépatique ou rénale, SATIVEX<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez de tels patients. Des évaluations fréquentes par un clinicien sont recommandées.

SATIVEX<sup>®</sup> contient environ 50 % v/v d'éthanol. Une vaporisation contient jusqu'à 0,04 g d'éthanol. La dose quotidienne médiane de 5 vaporisations contient jusqu'à 0,2 g d'éthanol. L'éthanol peut être nuisible chez les personnes qui souffrent d'alcoolisme. Il faut aussi en tenir compte chez les patients à haut risque, tels que ceux qui souffrent d'une hépatopathie.

## **Système immunitaire**

On n'a pas observé d'anomalies cliniquement significatives de la fonction immunitaire au cours des essais cliniques sur SATIVEX<sup>®</sup>.

## **Système nerveux**

Au cours des études cliniques sur SATIVEX<sup>®</sup>, une augmentation du nombre de chutes a été observée, mais on ne sait pas si c'est en raison des étourdissements, de l'hypotension orthostatique ou de la réduction de la spasticité. Il faut dire aux patients de faire preuve de prudence afin d'éviter les chutes.

On ne dispose pas d'assez de renseignements pour caractériser l'effet de SATIVEX<sup>®</sup> sur le seuil épiléptogène. Il faut faire preuve de prudence quand on traite des patients qui ont des antécédents d'épilepsie ou de convulsions à répétition.

## **Considérations péri-opératoires**

SATIVEX<sup>®</sup> peut produire des modifications légères et passagères de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Il faut tenir compte des effets centraux et périphériques de SATIVEX<sup>®</sup> en situations péri-opératoires.

## **Psychiatrie**

SATIVEX<sup>®</sup> ne doit pas être administré aux patients qui ont des antécédents personnels ou d'importants antécédents familiaux de psychose (y compris de schizophrénie ou de psychose affective), car les symptômes peuvent être aggravés par les cannabinoïdes. SATIVEX<sup>®</sup> ne doit pas être administré ou doit être administré avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments psychoactifs en raison de la possibilité d'effets additifs ou synergiques sur le SNC. En cas de désorientation (ou confusion), d'hallucinations, de croyances délirantes ou de réactions psychotiques, il faut abandonner sur-le-champ le traitement par SATIVEX<sup>®</sup> et surveiller le patient jusqu'à la disparition totale du symptôme (voir CONTRE-INDICATIONS).

Des idées suicidaires et d'autres symptômes associés à la dépression ont été signalés. Un rapport de causalité entre SATIVEX<sup>®</sup> et les idées suicidaires ne peut être écarté. L'incidence signalée des symptômes dépressifs correspond à celle observée chez des patients atteints de sclérose en plaques suivis pendant longtemps. En cas d'idées suicidaires, il faut cesser d'administrer SATIVEX<sup>®</sup> sur-le-champ et surveiller le patient jusqu'à la disparition totale du symptôme.

Au cours d'études de courte durée sur SATIVEX<sup>®</sup> menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques, des cas de désorientation (4,1 %), de dépression (dont humeur dépressive) (2,9 %), de dissociation (1,7 %), d'humeur euphorique (2,2 %), d'hallucinations (0,9 %), d'hallucinations auditives (0,2 %), d'hallucinations visuelles (0,2 %), d'illusions (0,1 %), de paranoïa (0,5 %) et d'idées suicidaires (0,5 %) ont été signalés. Au cours d'études de prolongation de phase III à long terme (n = 1016), l'effet indésirable supplémentaire suivant, ayant un rapport de causalité plausible avec SATIVEX<sup>®</sup>, a aussi été signalé par des patients atteints de sclérose en plaques : perception délirante (0,1 %).

## **Sensibilité/résistance**

SATIVEX<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients qui présentent une allergie connue ou

soupçonnée aux cannabinoïdes, au propylène glycol, à l'éthanol ou à l'essence de menthe poivrée (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Utilisation chez les femmes en âge de procréer**

Des travaux de recherche indépendants menés sur des animaux de laboratoire de diverses espèces ont montré que les cannabinoïdes semblent avoir des effets toxiques sur la reproduction au début de la gestation et qu'ils altèrent la spermatogenèse. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant la durée du traitement et pendant trois mois après la fin du traitement. Les hommes qui ont une partenaire en âge de procréer doivent aussi utiliser une méthode de contraception fiable pendant la durée du traitement et pendant trois mois après la fin du traitement.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Les études menées chez les animaux indiquent que les cannabinoïdes pourraient avoir des effets délétères sur le développement fœtal. SATIVEX<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes enceintes. SATIVEX<sup>®</sup> ne doit pas être prescrit aux femmes qui veulent tomber enceintes.

Au cours des essais cliniques sur SATIVEX<sup>®</sup>, toutes les femmes devaient utiliser une méthode de contraception fiable et tous les hommes devaient utiliser un condom ou s'assurer que leur partenaire utilisait une méthode de contraception. Si une participante tombait enceinte, elle devait se retirer de l'essai.

**Femmes qui allaitent :** Au cours des études sur des espèces de laboratoire, en raison de la nature lipophile des cannabinoïdes, des concentrations élevées de cannabinoïdes ont été retrouvées dans le lait maternel. Même à la dose de 1 mg/kg/jour, les concentrations de cannabinoïdes dans le lait maternel étaient de 40 à 60 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques.

SATIVEX<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

**Enfants (< 18 ans) :** Les données obtenues chez les animaux indiquent que les cannabinoïdes entravent le développement de rats nouveau-nés et adolescents. SATIVEX<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

**Personnes âgées :** Comme il y a peu de données sur l'administration de SATIVEX<sup>®</sup> aux personnes âgées, la prudence et une surveillance étroite s'imposent quand on le prescrit à une personne âgée.

**Insuffisants hépatiques ou rénaux :** Aucune étude particulière n'a été menée auprès de patients présentant une importante insuffisance hépatique ou rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

On recommande les essais de laboratoire courants et qui conviennent au patient compte tenu de sa maladie et des autres médicaments qu'il prend. Comme les cannabinoïdes s'accumulent dans les tissus adipeux, on peut retrouver des traces de cannabinoïdes dans le sang et l'urine pendant quelques semaines après l'arrêt du traitement par SATIVEX<sup>®</sup>.

## **RISQUE DE DÉPENDANCE/D'ABUS**

On sait que l'utilisation de cannabis à des fins récréatives produit une dépendance chez certaines personnes. Le THC est un psychotrope pouvant produire une dépendance physique et psychologique et qui peut faire l'objet d'abus.

SATIVEX<sup>®</sup> contient du THC et doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou d'autres drogues ou de dépendance à l'alcool. L'abus de drogues multiples est courant et la marijuana, qui contient les mêmes composants actifs, est une drogue qui fait souvent l'objet d'abus. SATIVEX<sup>®</sup> n'est donc pas recommandé chez les patients prédisposés à la toxicomanie ou à l'abus de médicaments.

Au cours d'une étude visant à déterminer si SATIVEX<sup>®</sup> posait un risque d'abus, avec une dose de quatre vaporisations consécutives, le risque d'abus n'a pas été plus grand avec SATIVEX<sup>®</sup> qu'avec le placebo. Avec des doses supérieures, soit de 8 à 16 vaporisations consécutives, le risque d'abus a été plus grand avec SATIVEX<sup>®</sup> qu'avec le placebo.

Au cours des études ouvertes à long terme sur SATIVEX<sup>®</sup>, il n'y a pas eu d'augmentation de la dose de SATIVEX<sup>®</sup>.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Aperçu des réactions indésirables au médicament

SATIVEX<sup>®</sup> a été administré à 805 patients atteints de sclérose en plaques au cours d'études contrôlées par placebo et à 1016 patients au cours d'études de prolongation ouvertes à long terme. Plus de 300 patients atteints de sclérose en plaques ont été traités par SATIVEX<sup>®</sup> pendant plus de six mois et 231 patients atteints de sclérose en plaques ont été traités par SATIVEX<sup>®</sup> pendant plus d'un an.

En plus des effets indésirables (toutes causes confondues) signalés au cours des études contrôlées par placebo de courte durée (voir tableaux 1 et 2), les effets indésirables suivants, dont le rapport de causalité avec SATIVEX<sup>®</sup> était plausible, ont été observés chez des patients atteints de sclérose en plaques (n = 1016) recevant un traitement à long terme par SATIVEX<sup>®</sup> : palpitations (1,2 %), dyschromie dentaire (2,1 %), trouble de la muqueuse orale (2,2 %), dyschromie de la muqueuse orale (0,7 %), desquamation de la muqueuse orale (0,7 %), stomatite (0,6 %), hypertension (0,3 %), perception délirante (0,1 %) et syncope (0,9 %).

### Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Les données suivantes résument les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques menés auprès de patients présentant divers troubles neurologiques. Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques sur le soulagement de la douleur cancéreuse sont décrits séparément.

Au cours de tous les essais contrôlés par placebo menés chez des patients atteints de sclérose en plaques, les effets indésirables ont en général été légers ou modérés et 9,8 % des patients traités par SATIVEX<sup>®</sup> ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, par rapport à 4,7 % des patients recevant un placebo. Chez la plupart des patients, les effets indésirables ont disparu sans qu'un traitement ne soit administré; dans certains cas, ils ont disparu après une réduction de la dose de SATIVEX<sup>®</sup>. Les études desquelles ces chiffres sont tirés comportaient une période de détermination de la dose thérapeutique optimale et/ou de la dose maximum tolérée, pendant laquelle le risque d'effets indésirables est susceptible d'être à son maximum. Comme le patient détermine lui-même la dose de SATIVEX<sup>®</sup> qui produit l'effet voulu, des effets indésirables sont plus susceptibles de survenir pendant la période de réglage de la posologie qu'une fois la dose optimale établie.

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 1 et 2 ci-dessous présentent les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients traités par SATIVEX<sup>®</sup> et dont l'incidence a été d'au moins 1 % supérieure à celle observée chez les patients recevant un placebo au cours de la phase aiguë de tous les essais de phase III. Le tableau 1 présente tous les effets indésirables liés au site d'application, les excipients du placebo (éthanol et propylène glycol) utilisés au cours des études

ayant été les mêmes que ceux de SATIVEX<sup>®</sup>.

Le tableau 1 exclut les effets sur le SNC tandis que le tableau 2 ne présente que les effets sur le SNC.

**Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement par SATIVEX<sup>®</sup> au cours d'études contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques et dont l'incidence a été d'au moins 1 % et d'au moins 1 % supérieure à celle observée avec un placebo (sauf les effets sur le SNC)**

	<b>SATIVEX<sup>®</sup></b> <b>n = 805</b> <b>(%)</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 741</b> <b>(%)</b>
<b>Troubles cardiaques</b>		
Tachycardie	1,0	0,4
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertiges	6,5	2,0
<b>Troubles de la vue</b>		
Vue brouillée	1,9	0,4
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale haute	1,4	0,3
Constipation	2,4	0,5
Diarrhée	5,5	3,9
Sécheresse de la bouche	6,1	3,1
Glossodynie*	1,1	1,3
Ulcération buccale*	1,5	0,8
Nausées	9,6	5,7
Gêne buccale*	1,9	1,9
Douleur buccale*	2,1	2,2
Vomissements	3,5	2,2
<b>Troubles généraux et du site d'administration</b>		
Irritation au site d'application*	0,7	1,1
Douleur au site d'application*	2,0	2,3
Asthénie	5,6	3,1
Fatigue	12,5	8,4
Malaise	1,0	0,4
<b>Infections et infestations</b>		
Pharyngite*	1,2	1,1
<b>Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention</b>		
Chute	1,5	0,5
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie (dont réduction de l'appétit)	2,1	0,7
Augmentation de l'appétit	1,4	0,4
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Dysgueusie (anomalie du goût)*	3,1	0,8

**Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement par SATIVEX<sup>®</sup> au cours d'études contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques et dont l'incidence a été d'au moins 1 % et d'au moins 1 % supérieure à celle observée avec un placebo (sauf les effets sur le SNC)**

	<b>SATIVEX<sup>®</sup></b> <b>n = 805</b> <b>(%)</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 741</b> <b>(%)</b>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Irritation de la gorge*	0,5	0,1

\* réaction au site d'application

**Tableau 2 : Effets indésirables sur le SNC liés au traitement par SATIVEX<sup>®</sup> au cours d'études contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques et dont l'incidence a été d'au moins 1 % et d'au moins 1 % supérieure à celle observée avec un placebo**

	<b>SATIVEX<sup>®</sup></b> <b>n = 805</b> <b>(%)</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 741</b> <b>(%)</b>
<b>Troubles généraux et liés au site d'administration</b>		
Sensation anormale	2,4	0,5
Sensation pseudo-ébrieuse	3,0	0,4
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Amnésie (dont perte de mémoire à court terme)	1,1	0,3
Trouble de l'équilibre (perturbation de l'équilibre)	2,9	1,8
Perturbation de la faculté d'attention	3,9	0,1
Étourdissements	25,0	8,2
Dysarthrie	2,0	0,4
Léthargie	1,5	0,7
Altération de la mémoire	1,4	0,1
Somnolence	8,2	2,3
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Anxiété*	0,9	0,9
Dépression (dont humeur dépressive)	2,9	2,0
Désorientation (dont confusion)	4,1	0,8
Dissociation	1,7	0,1
Humeur euphorique	2,2	0,9
Hallucinations*	0,9	0,1
Hallucinations auditives*	0,2	0
Hallucinations visuelles*	0,2	0
Illusions*	0,1	0
Paranoïa*	0,5	0,1
Idées suicidaires*	0,5	0,1

\* rapport de causalité plausible avec SATIVEX<sup>®</sup>

## **Site d'application**

Des effets indésirables liés au site d'application ont été signalés par environ 14 % des patients recevant SATIVEX<sup>®</sup> ou un placebo. Ils comprenaient glossodynies, ulcération buccale, gêne buccale, douleur buccale, irritation au site d'application, douleur au site d'application, pharyngite, irritation de la gorge et dysgueusie. L'incidence de ces effets a été semblable chez les patients traités par SATIVEX<sup>®</sup> et ceux recevant un placebo, ce qui semble indiquer que certaines réactions au site d'application pourraient être attribuables aux excipients (50 % d'éthanol et 50 % de propylène glycol). Dans la majorité des cas, les réactions étaient une douleur cuisante légère ou modérée au moment de l'application. Une ulcération buccale a été observée chez 1,5 % des patients traités par SATIVEX<sup>®</sup> et 0,8 % des patients recevant un placebo. On a signalé que deux cas de leucoplasie possible étaient liés à SATIVEX<sup>®</sup>, mais ni l'un ni l'autre n'a été confirmé par l'histologie; un troisième cas était sans lien avec le traitement.

Il faut conseiller aux patients qui se plaignent d'une gêne de vaporiser le médicament à un endroit différent dans la bouche et de ne pas vaporiser le médicament sur des muqueuses douloureuses ou enflammées. Une inspection régulière de la muqueuse orale est fortement recommandée pendant le traitement au long cours. Si des lésions apparaissent ou si la douleur persiste, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les lésions ou la douleur disparaissent.

## **Appareil cardiovasculaire**

Le THC peut causer une tachycardie. Ses effets sur la tension artérielle ne sont pas toujours les mêmes, mais le patient peut parfois présenter une hypotension orthostatique et/ou une syncope quand il se lève brusquement, surtout au cours du réglage initial de la posologie, période pendant laquelle la prudence est de rigueur. SATIVEX<sup>®</sup> n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire, telle que cardiopathie ischémique, arythmie, hypertension mal maîtrisée ou insuffisance cardiaque grave. Au cours d'une étude approfondie sur l'intervalle QT, il n'y a pas eu de changements cliniquement significatifs de la durée des intervalles QTc, PR ou QRS, de la fréquence cardiaque ni de la tension artérielle chez des volontaires en bonne santé qui avaient effectué jusqu'à 18 vaporisations de SATIVEX<sup>®</sup> deux fois par jour pendant cinq jours.

Effets indésirables chez les patients présentant une douleur cancéreuse

Le tableau 3 présente les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 3 % des patients ayant reçu SATIVEX<sup>®</sup> ou un placebo au cours d'un essai mené auprès de patients présentant une douleur cancéreuse.

**Tableau 3 : Effets indésirables liés au traitement par SATIVEX® au cours d'une étude contrôlée par placebo menée auprès de patients présentant une douleur cancéreuse**

	<b>SATIVEX® n = 60 (%)</b>	<b>Placebo n = 59 (%)</b>
<b>Troubles sanguins et du système lymphatique</b>		
Anémie	0	5
<b>Troubles cardiaques</b>		
Arrêt cardio-respiratoire	0	3
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertiges	5	2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	12	10
Vomissements	8	7
Constipation	5	10
Douleur buccale	2	5
Diarrhée	7	3
Glossodynie	3	0
Douleur abdominale haute	2	3
Sécheresse de la bouche	0	3
Stomatite	2	3
<b>Troubles généraux et liés au site d'administration</b>		
Exacerbation de la douleur	0	3
Pyrexie	0	3
Faiblesse	5	0
Progression de la maladie	3	0
<b>Troubles hépato-biliaires</b>		
Cytolyse hépatique	0	3
<b>Infections et infestations</b>		
Candidose buccale	3	2
Infection des voies urinaires	0	7
Infection des voies respiratoires inférieures	0	5
<b>Analyses</b>		
Augmentation de la GGT	3	5
Augmentation du taux d'urée sanguine	2	5
Anomalie des épreuves fonctionnelles hépatiques	5	3
Augmentation de la créatininémie	2	3
Augmentation de la calcémie	0	5
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleur dans les membres	2	3
Douleur dans les fesses	0	3
<b>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (dont kystes et polypes)</b>		
Progression d'un néoplasme	10	5
Progression d'un néoplasme malin	2	5

**Tableau 3 : Effets indésirables liés au traitement par SATIVEX<sup>®</sup> au cours d'une étude contrôlée par placebo menée auprès de patients présentant une douleur cancéreuse**

	<b>SATIVEX<sup>®</sup></b> <b>n = 60</b> <b>(%)</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 59</b> <b>(%)</b>
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Somnolence	15	14
Étourdissements	12	5
Perturbation de la faculté d'attention	3	0
Dysgueusie	3	0
Mal de tête	3	0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Confusion	7	3
Hallucinations	3	2
Insomnie	3	2
Crise de panique	3	0
Humeur euphorique	3	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Rétention urinaire	5	0
Hématurie	3	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Dyspnée	2	3
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypotension	5	0

### **Rétention et infections urinaires**

L'incidence réunie de la rétention urinaire et des infections urinaires semble être plus élevée chez les patients atteints de cancer qui prennent SATIVEX<sup>®</sup> que chez ceux recevant un placebo. Il faut faire preuve de prudence pour les soins urinaires des patients atteints de cancer qui utilisent SATIVEX<sup>®</sup>.

### **Anomalies des épreuves sanguines et biologiques**

SATIVEX<sup>®</sup> n'a pas eu d'effet systématique sur les paramètres hématologiques ni biologiques.

### **Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation**

Le profil des effets indésirables, fondé sur les cas signalés de façon spontanée depuis la commercialisation, est conforme à celui observé au cours des essais cliniques.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses graves

- Il faut faire preuve de prudence quand on prescrit SATIVEX<sup>®</sup> à des patients qui prennent un sédatif, un médicament pouvant avoir des effets sédatifs ou psychotropes ou un hypnotique, car les effets peuvent être additifs.
- L'alcool peut interagir avec SATIVEX<sup>®</sup>, ce qui peut surtout altérer la coordination, la concentration et la capacité de réagir rapidement.

### Aperçu

Les deux principaux composants de SATIVEX<sup>®</sup>, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), sont métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P<sub>450</sub>, dont les isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4. *In vitro* et dans des modèles animaux, les effets inhibiteurs n'ont été observés qu'à des concentrations significativement plus élevées que les concentrations maximums observées au cours des essais cliniques. Au cours d'essais cliniques où SATIVEX<sup>®</sup> a été pris avec d'autres médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P<sub>450</sub>, il n'y a pas eu d'interactions médicament-médicament cliniquement manifestes aux doses cliniques.

Au cours d'un essai *in vitro* sur une association de THC BDS (*Botanical Drug Substance*) et de CBD BDS dans un rapport 1:1 % (v/v), il n'y a pas eu d'induction pertinente des enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> dans des hépatocytes humains à des doses de jusqu'à 1 µM (314 ng/mL).

### Interactions médicament-médicament

Il y a un risque possible d'interactions médicamenteuses en raison de l'inhibition du CYP450 par SATIVEX<sup>®</sup>. La prudence s'impose chez les patients qui prennent des médicaments qui sont des substrats connus pour le CYP450 3A4 ou le CYP450 2C19, tels que l'amitriptyline, le fentanyl, ainsi que le sufentanil et l'alfentanil, opiacés apparentés.

Le traitement concomitant par le kétoconazole, inhibiteur du CYP3A4, a produit une augmentation de la C<sub>max</sub> et de l'ASC du THC, du 11-hydroxy-THC (ou 11-OH-THC, principal métabolite du THC) et du CBD. Cette augmentation a été moins marquée que la variabilité d'un sujet à l'autre. Après le traitement par la rifampicine, inducteur du CYP3A4, on a observé une réduction de la C<sub>max</sub> et de l'ASC du THC, du 11-OH-THC et du CBD. Pour le THC et le CBD, cette réduction a été moins marquée que la variabilité d'un sujet à l'autre.

Le traitement concomitant par l'oméprazole, inhibiteur du CYP2C19, n'a pas produit de changement notable d'aucun des paramètres pharmacocinétiques.

### **Liaison aux protéines**

Le THC est fortement lié aux protéines plasmatiques et peut donc déplacer d'autres médicaments liés aux protéines. Bien que ce déplacement n'ait pas été confirmé *in vivo*, le médecin doit déterminer s'il y a lieu de modifier la posologie quand il administre SATIVEX<sup>®</sup> à un patient qui prend un autre médicament qui est fortement lié aux protéines.

### **Interactions médicament-aliment**

On n'a pas observé d'interactions cliniquement pertinentes avec les aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas mis en évidence d'interactions avec des herbes médicinales.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

SATIVEX<sup>®</sup> n'a eu aucun effet sur les résultats des essais de laboratoire. Les cannabinoïdes peuvent être retrouvés dans le plasma et l'urine plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par SATIVEX<sup>®</sup> (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

Les effets du cannabis fumé ou des autres formes de cannabis s'ajouteraient à ceux de SATIVEX<sup>®</sup>, ce qui serait susceptible de produire une intoxication ou d'autres effets indésirables. La consommation de cannabis n'est pas recommandée pendant le traitement par SATIVEX<sup>®</sup>.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Adultes**

#### **Considérations posologiques**

SATIVEX<sup>®</sup> est destiné à l'administration buccale seulement. Le jet doit être dirigé sous la langue ou vers l'intérieur des joues. Il ne faut pas toujours vaporiser le médicament au même endroit. Il faut dire au patient de ne pas diriger le jet vers le pharynx ni inhaler le médicament. Il ne faut pas vaporiser le médicament dans le nez.

#### **Mise en route et stabilisation du traitement**

- Le premier jour, le patient doit s'administrer 1 vaporisation le matin et 1 vaporisation l'après-midi ou le soir. La dose du matin peut être prise à n'importe quel moment entre le réveil et 12 h (midi), et la dose de l'après-midi peut être prise à n'importe quel moment entre 16 h et le coucher.
- Les jours suivants, le patient peut augmenter graduellement le nombre total de vaporisations, à raison de 1 de plus par jour, en fonction des besoins et de la tolérance. Il doit y avoir un intervalle d'au moins 15 minutes entre les vaporisations. Pendant le réglage initial de la posologie, les vaporisations doivent être réparties également au cours de la journée.
- En cas de réactions indésirables inacceptables, telles qu'étourdissements ou autres effets sur le SNC, le patient doit cesser de prendre le médicament jusqu'à ce qu'elles disparaissent.

Certains patients peuvent continuer de prendre la même dose en augmentant l'intervalle entre les vaporisations, tandis que d'autres peuvent devoir réduire la dose. Le patient doit ensuite déterminer de nouveau la posologie qu'il tolère et qui produit un soulagement convenable de la douleur.

Une fois le réglage de la posologie terminé, on recommande au patient de s'en tenir à la dose optimale qui a été déterminée. Une augmentation ou une diminution de la posologie peut être nécessaire si l'état du patient s'améliore ou se détériore, si ses autres médicaments sont modifiés ou si des effets secondaires inacceptables surviennent.

La dose habituelle est de 4 à 8 vaporisations par jour. La majorité des patients ont besoin d'un maximum 12 vaporisations par jour. La posologie doit être adaptée en fonction des besoins et de la tolérance du patient. Les données sur l'administration de plus de 12 vaporisations par jour sont limitées. Un plus grand nombre de vaporisations peuvent être nécessaires et tolérées chez certains patients.

### **Dose oubliée**

Comme SATIVEX<sup>®</sup> est un médicament dont le patient détermine lui-même la dose et à prendre au besoin pour le soulagement de la douleur, il n'y a pas lieu de faire de recommandations pour l'oubli d'une dose.

### **Administration**

#### **Amorçage**

1. Remuer doucement le flacon avant l'usage.
2. Retirer le capuchon protecteur.
3. Pour amorcer la pompe, tenir le flacon en position verticale et, en dirigeant le jet dans un papier-mouchoir, appuyer deux ou trois fois fermement et rapidement sur l'actionneur jusqu'à l'obtention d'un fin brouillard.

#### **Important**

Ne pas orienter le jet vers soi. Le médicament doit être vaporisé dans un papier-mouchoir. Ne pas amorcer la pompe près d'enfants, d'animaux domestiques ni d'une flamme nue.

#### **Usage normal**

1. Remuer doucement le flacon avant l'usage.
2. Retirer le capuchon protecteur.
3. Tenir le flacon en position verticale et diriger le jet dans la bouche. Appuyer fermement et rapidement sur l'actionneur et vaporiser sur la muqueuse orale, soit sous la langue ou à l'intérieur des joues. Il ne faut pas toujours vaporiser le médicament au même endroit. Le jet ne doit jamais être dirigé vers la gorge, car SATIVEX<sup>®</sup> peut causer une irritation.
4. Remettre le capuchon protecteur.
5. Ne pas placer le flacon près d'une source de chaleur ni l'exposer au soleil.

## **SURDOSAGE**

### **SATIVEX®**

#### Signes et symptômes

Il n'y a eu aucun cas de surdosage délibéré par SATIVEX®. Des signes et symptômes de surdosage ont été signalés au cours d'une étude exhaustive sur l'intervalle Q-T qui respectaient les normes internationales. Après avoir reçu 18 vaporisations en 20 minutes, certains sujets ont présenté de graves signes et symptômes psychiatriques. Les premières réactions indésirables sont survenues après une à deux heures et étaient conformes avec l'intoxication produite par le cannabis et le THC. Chez quatre patients sur 257, les symptômes d'intoxication ont évolué vers des symptômes psychiatriques graves tels que dépression, anxiété, paranoïa, délire, hallucinations et/ou psychose. Ces symptômes graves ont atteint un plateau en deux à trois heures et duré de neuf à 24 heures.

#### Prise en charge

Le traitement recommandé comprend le counseling et les interventions visant la prévention des blessures. Les autres traitements doivent être symptomatiques et de soutien. En cas d'agitation marquée, on peut administrer une benzodiazépine. Le patient doit être suivi jusqu'à la disparition de tous les symptômes cliniques. Il faut envisager la possibilité que le patient ait pris plusieurs médicaments. Il faut communiquer avec le centre antipoison le plus près pour obtenir des renseignements à jour.

#### Prise d'une dose excessive de THC par voie orale

#### **Signes et symptômes**

Les symptômes d'une LÉGÈRE intoxication par le THC comprennent somnolence, euphorie, accroissement de l'acuité sensorielle, altération de la perception du temps, rougeur de la conjonctive, sécheresse de la bouche et tachycardie; les symptômes d'une intoxication MODÉRÉE par le THC comprennent altération de la mémoire, dépersonnalisation, altération de l'humeur, rétention urinaire et ralentissement du transit intestinal; les symptômes d'une GRAVE intoxication par le THC comprennent baisse de la coordination motrice, léthargie, trouble de l'élocution et hypotension orthostatique. Des réactions paniques peuvent survenir chez les patients inquiets et il peut y avoir des convulsions chez les patients qui présentent un trouble convulsif.

Chez l'humain, on estime que la dose létale du THC administré par voie intraveineuse est de 30 mg/kg (2100 mg/70 kg).

#### **Prise en charge**

En cas de surdosage assez grave pour causer une altération de la conscience, il faut prendre les précautions d'usage chez un patient inconscient, soit assurer la perméabilité des voies aériennes et surveiller les signes vitaux. Si le patient présente des réactions dépressives ou psychotiques ou des hallucinations, il faut le mener dans une pièce calme et le rassurer. Une benzodiazépine (5 à 10 mg de diazépam par voie orale) peut être administrée en cas d'agitation extrême. En cas

d'hypotension, le patient doit être placé dans la position de Trendelenburg (tête plus basse que les pieds) ou la position de Trendelenburg modifiée (élévation des jambes seulement) jusqu'à ce que sa tension artérielle se normalise. L'administration intraveineuse de liquides ou de vasopresseurs est rarement nécessaire.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

Les tissus des mammifères contiennent au moins deux types de récepteurs cannabinoïdes, les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>. Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont présents sur les terminaisons nerveuses dans le SNC ainsi que dans certains tissus périphériques, dont les ganglions spinaux, les ganglions sympathiques, les glandes surrénales, le cœur, les poumons, les tissus reproducteurs, la vessie, les tissus gastro-intestinaux et les cellules immunitaires. Dans le cerveau, la distribution des récepteurs CB<sub>1</sub> est hétérogène, leur répartition étant conforme aux effets démontrés des cannabinoïdes sur la fonction motrice, la cognition et la mémoire. Fait pertinent pour la modulation de la douleur, les récepteurs CB<sub>1</sub> se retrouvent dans les voies de la douleur du cerveau et de la moelle épinière ainsi que sur les terminaisons des neurones afférents primaires du système nerveux périphérique, où ils pourraient médier l'analgésie produite par les cannabinoïdes. Les récepteurs CB<sub>2</sub> sont surtout présents dans les cellules immunitaires périphériques et centrales, où ils pourraient moduler la fonction immunitaire par la libération de cytokines. Le cannabidiol (CBD) est un agoniste du récepteur TRPV1 (vanilloïde) qui exerce une action inhibitrice sur le captage de l'adénosine.

### **Pharmacodynamique : données sur l'animal**

Les principaux effets pharmacologiques du THC sont analgésie, myorelaxation, prévention des vomissements, stimulation de l'appétit et effets psychoactifs. Le CBD a une activité analgésique, anticonvulsivante, myorelaxante, anxiolytique, neuroprotectrice, antioxydante et antipsychotique. Le THC est métabolisé en 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH-THC), métabolite psychoactif. Le principal métabolite primaire du CBD est le 7-hydroxy-cannabidiol.

### **Pharmacocinétique : données sur l'humain**

Résumé des paramètres pharmacocinétiques de SATIVEX<sup>®</sup> chez des volontaires en bonne santé – Pharmacocinétique d'une dose unique au cours de deux études. Les différences entre les données pharmacocinétiques peuvent être attribuables aux variations d'un sujet à l'autre et au déroulement des études.

**Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (GWPK0112)\*\***

Traitement	Analyte	t <sub>max</sub> (heures) (n = 12)	C <sub>max</sub> (ng/mL) (n = 12)	t <sub>1/2</sub> (heures) (n = 12)	ASC <sub>0-t</sub> (min*ng/mL) (n = 12)	ASC <sub>inf</sub> (min*ng/mL) (n = 12)
SATIVEX®* (sous la langue)	CBD	1,63	2,50	1,44	408,53	427,33
	THC	1,63	5,54	1,76	808,78	837,25
	11-OH-THC	1,58	6,24	2,15	1522,09	1632,46
SATIVEX®* (intérieur de la joue)	CBD	2,80	3,02	1,81	384,13	407,79
	THC	2,40	6,14	1,34	751,23	770,62
	11-OH-THC	2,40	6,13	1,91	1293,14	1362,12

\* 4 vaporisations (total de 10,8 mg de THC et de 10 mg de CBD)

\*\* Les données pharmacocinétiques varient beaucoup d'un sujet à l'autre. Le THC, le CBD et le 11-OH-THC sont retrouvés dans le plasma environ 30 minutes après l'administration.

**Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (GWPK0215)**

Traitement	Analyte	t <sub>max</sub> ** (heures) (n = 24)	C <sub>max</sub> (ng/mL) (n = 24)	t <sub>1/2</sub> (heures) (n = 24)	ASC <sub>0-t</sub> (min*ng/mL) (n = 24)	ASC <sub>inf</sub> (min*ng/mL) (n = 24)
SATIVEX® *(sous la langue)	CBD	4,22	3,33	1,81	680,61	718,46
	THC	4,38	4,90	1,40	894,80	918,81
	11-OH-THC	3,83	4,49	2,17	1423,20	1463,67

\* 4 vaporisations (total de 10,8 mg de THC et de 10 mg de CBD)

\*\* Comme ces données représentent plus d'une concentration maximum, le t<sub>max</sub> peut représenter l'absorption buccale initiale et l'absorption gastro-intestinale qui survient plus tard.

Les concentrations plasmatiques et les paramètres pharmacocinétiques varient beaucoup d'un sujet à l'autre.

**Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de SATIVEX® chez les patients atteints de sclérose en plaques – pharmacocinétique à l'état d'équilibre**

Paramètres	Cannabinoïde (analyte)	Consultation A (n = 13)	Consultation B (n = 7)
Concentration minimale avant l'administration (ng/mL)	CBD	0,12 à 4,41	0,75 à 4,19
	THC	0,16 à 4,64	0,47 à 5,67
	11-OH-THC	0,05 à 5,41	1,02 à 5,67
C <sub>max</sub> (ng/mL)	CBD	1,09 à 16,97	3,83 à 13,69
	THC	2,30 à 28,66	2,86 à 33,63
	11-OH-THC	2,76 à 20,45	3,74 à 14,22
t <sub>max</sub> (heures)	CBD	1 à 6	3,0 à 6
	THC	1 à 6	2,5 à 6
	11-OH-THC	1 à 6	1,5 à 6

Remarque : La consultation A a eu lieu après au moins 20 semaines de traitement par SATIVEX®. La consultation B a eu lieu 8 semaines après la consultation A. Tous les patients faisaient au moins 5 vaporisations par jour.

Les concentrations plasmatiques ont été étudiées au cours de la prolongation de l'étude GWMS0001EXT chez un nombre limité de patients qui recevaient un traitement au long cours par des doses stables qu'ils avaient eux-mêmes déterminées. Il semble que la dose déterminée par la plupart des patients produisait des concentrations plasmatiques de THC et de CBD qui étaient en général d'entre 5 et 10 ng/mL ou moins. Selon la mesure des concentrations plasmatiques pendant le traitement au long cours, il ne semble pas y avoir d'accumulation significative des cannabinoïdes.

**Absorption :** Après une seule vaporisation buccale, les concentrations plasmatiques maximales de CBD et de THC sont en général obtenues en deux à quatre heures. L'administration buccale produit des concentrations sanguines de THC et d'autres cannabinoïdes plus faibles que celles produites par l'inhalation de la fumée de cannabis. Les concentrations sanguines résultantes sont inférieures à celles produites par l'inhalation de la même dose parce que l'absorption est plus lente, la redistribution dans les tissus adipeux est rapide et une partie du THC est transformée en 11-OH-THC, un métabolite psychoactif, par métabolisme de premier passage hépatique.

**Distribution :** Les cannabinoïdes sont distribués dans l'ensemble de l'organisme; ils sont fortement liposolubles et s'accumulent dans les tissus adipeux. La libération des cannabinoïdes par les tissus adipeux est responsable de la longue demi-vie d'élimination terminale.

**Métabolisme :** Le THC et le CBD sont métabolisés dans le foie par diverses isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub>, y compris le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6 et le CYP3A4. Ils peuvent être stockés pendant jusqu'à quatre semaines dans les tissus adipeux, puis lentement libérés dans le sang à des concentrations sous-thérapeutiques et métabolisés par les systèmes rénal et biliaire.

**Élimination :** L'élimination du plasma est bi-exponentielle et la demi-vie initiale est d'une à deux heures. La demi-vie d'élimination terminale est de 24 à 36 heures, voire plus longue. SATIVEX<sup>®</sup> est excrété dans l'urine et les fèces.

### **Populations et affections particulières**

Il n'y a eu d'étude pharmacocinétique dans aucune population particulière.

### **RANGEMENT ET STABILITÉ**

SATIVEX<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé après la date de péremption. Une fois le flacon entamé, SATIVEX<sup>®</sup> doit être utilisé dans les 28 jours (flacon de 5,5 mL) ou dans les 42 jours (flacon de 10 mL).

Avant l'ouverture, le flacon de SATIVEX<sup>®</sup> doit être rangé en position verticale au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler. Une fois entamé, le vaporisateur peut être conservé à température ambiante (15 à 25 °C). S'il reste de la solution dans le flacon de SATIVEX<sup>®</sup>, le patient doit le rapporter au pharmacien pour qu'il le jette de façon sûre ou le jeter en respectant la réglementation locale.

Ne pas placer le flacon près d'une source de chaleur ni l'exposer au soleil. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **DIRECTIVES DE MANIEMENT PARTICULIÈRES**

Aucune

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Vaporisateur buccal

27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (de Tetranabinex<sup>®</sup> – extrait de *Cannabis sativa* L.) et 25 mg/mL de cannabidiol (de Nabidiolex<sup>®</sup> – extrait de *Cannabis sativa* L.)

Une vaporisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol et 2,5 mg de cannabidiol.

Ce médicament contient environ 50 % v/v d'éthanol. Une vaporisation contient environ 0,04 g d'alcool.

SATIVEX<sup>®</sup> est présenté dans un flacon de verre ambré muni d'une pompe doseuse composée d'un tube plongeur en polypropylène et d'un goulot en élastomère et couvert d'un capuchon en polyéthylène. La pompe doseuse administre 100 microlitres par activation (vaporisation).

Ingrédients non médicinaux :

Éthanol anhydre

Propylèneglycol

Essence de menthe poivrée

Formats : 5,5 mL ou 10 mL

Le flacon de 5,5 mL permet d'administrer jusqu'à 48 doses mesurées.

Le flacon de 10 mL permet d'administrer jusqu'à 90 doses mesurées

1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 ou 12 flacons de verre ambré par boîte.

*(Tous les conditionnements ne sont pas nécessairement offerts au Canada.)*

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

AC

**SATIVEX<sup>®</sup> est un traitement d'appoint utile pour le soulagement des symptômes de spasticité en présence de sclérose en plaques chez les adultes qui n'ont pas bien répondu à d'autres traitements et chez qui un essai initial du traitement a produit une amélioration appréciable.**

AC-C

**SATIVEX<sup>®</sup> peut être un traitement d'appoint utile pour le soulagement de la douleur neuropathique chez les adultes atteints de sclérose en plaques.**

**SATIVEX<sup>®</sup> peut être un traitement analgésique d'appoint utile chez les adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante.**

**Les autorisations de mise sur le marché avec conditions reflètent la nature prometteuse des données cliniques et le besoin de mener des études pour confirmer les bienfaits cliniques. Les patients doivent être informés de la nature conditionnelle de ces autorisations.**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :

27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (de Tetranabinex<sup>®</sup> – extrait de *Cannabis sativa* L.) et 25 mg/mL de cannabidiol (de Nabidiolex<sup>®</sup> – extrait de *Cannabis sativa* L.)

Tetranabinex<sup>®</sup> est un extrait d'une variété de cannabis chimiquement et génétiquement caractérisée dont le principal cannabinoïde est le delta-9-tétrahydrocannabinol (delta-9-tétrahydrocannabinol [THC] BDS [*Botanical Drug Substance*]).

Nabidiolex<sup>®</sup> est un extrait d'une variété de cannabis chimiquement et génétiquement caractérisée dont le principal cannabinoïde est le cannabidiol (cannabidiol [CBD] BDS).

Nom chimique

THC :

3-pentyl-6,6,9-triméthyl-6A,7,8,10A-tétrahydro-6H-dibenzo(B,D)pyran-1-ol  
ou

6,6,9-triméthyl-3-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6H-dibenzo(B,D)pyran-1-ol

CBD :

Selon le système de numérotation lié aux monoterpènes :

2-[1-méthyl-4-isopropenyl-cyclohexen-3-yl]-5-pentyl-1,3-benzenediol

Selon la numérotation standard de l'UICPA :

2-[3-méthyl-6-isopropenyl-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzenediol

Formule moléculaire et masse moléculaire :

THC :  $C_{21}H_{30}O_2$

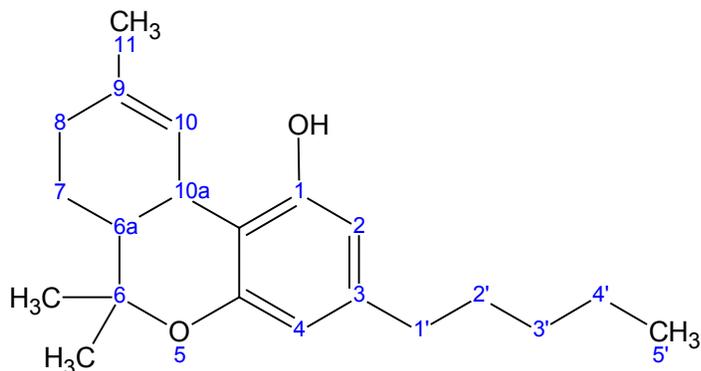
masse moléculaire : 314,47

CBD :  $C_{21}H_{30}O_2$

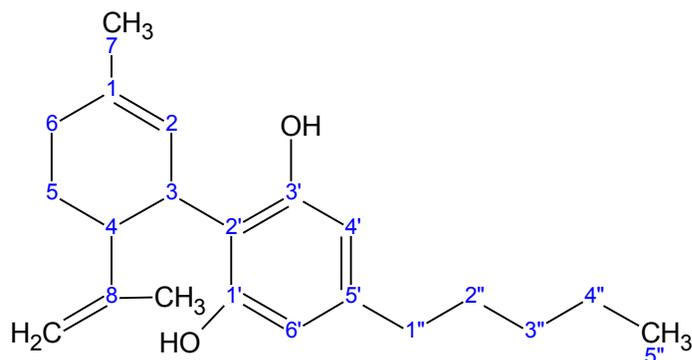
masse moléculaire : 314,47

Formule développée :

THC :



CBD (système de numérotation lié aux monoterpènes) :



Propriétés physicochimiques :

Le THC BDS (Tetranabinex<sup>®</sup>) est une substance semi-solide visqueuse brune qui ne contient pas de liquide non miscible. Il a une odeur caractéristique de cannabis décarboxylé. Typiquement, il ne contient pas moins de 64 % de THC, le reste étant les autres extraits de cannabis.

Soluble dans :

- le méthanol
- l'éthanol
- l'acétone
- le dichlorométhane

Insoluble dans :

- l'eau

Le CBD BDS (Nabidiolex<sup>®</sup>) est une substance semi-solide visqueuse brune qui ne contient pas de liquide non miscible. Il a une odeur caractéristique de cannabis décarboxylé. Typiquement, il ne contient pas moins de 60 % de CBD, le reste étant les autres extraits de cannabis.

Soluble dans :

- le méthanol
- l'éthanol
- l'acétone
- le dichlorométhane

Insoluble dans :

- l'eau

## ESSAIS CLINIQUES

### AC      Traitement d'appoint pour le soulagement des symptômes de spasticité en présence de sclérose en plaques chez les adultes qui n'ont pas bien répondu à d'autres médicaments ou chez qui un essai initial du traitement a produit une amélioration appréciable

L'efficacité de SATIVEX<sup>®</sup> pour le soulagement de la spasticité chez les adultes atteintes de sclérose en plaques a été démontrée au cours de l'étude GWSP0604, étude de sevrage à double insu, contrôlée par placebo et avec répartition aléatoire menée pendant 12 semaines chez des répondeurs. Les répondeurs étaient des patients chez qui il y avait eu une réduction d'au moins 20 % du score moyen de l'échelle d'évaluation numérique (EEN) de la spasticité de 11 points au cours des 4 semaines précédant la période de sevrage. Les patients devaient présenter une spasticité au moins modérée, c'est-à-dire avoir un score d'au moins 4 sur une unique EEN de la gravité de la spasticité. Ils devaient aussi avoir présenté pendant au moins trois mois une spasticité causée par la sclérose en plaques qui n'était pas totalement soulagée par un traitement antispasmodique, lequel ne devait pas changer pendant la durée de l'étude. Les patients devaient soit prendre une dose régulière d'un antispasmodique, soit avoir déjà pris un antispasmodique sans succès, soit ne pas tolérer un traitement antispasmodique convenable. Un total de 241 patients sur 572 (42 %) étaient des répondeurs; 124 ont reçu SATIVEX<sup>®</sup> et 117 ont reçu un placebo. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le changement, du départ à la dernière semaine de traitement, du score moyen de l'EEN de la spasticité chez les répondeurs. Le patient déterminait lui-même la dose de SATIVEX<sup>®</sup>, soit la dose qui soulageait ses symptômes ou la dose maximum tolérée, mais ne devait pas faire plus de 12 vaporisations par jour. Chez les répondeurs, le changement par rapport au départ a été de  $-0,19 \pm 1,35$  (écart type) chez les patients traités par SATIVEX<sup>®</sup> et de  $+0,64 \pm 2,14$  (écart type) chez ceux qui utilisaient le placebo. Après rajustement, la différence entre les deux groupes (0,84) était statistiquement significative ( $p = 0,0002$ ). On a aussi obtenu des résultats statistiquement significatifs pour ce qui est de certains des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité, tels qu'un taux de répondeurs de 30 % et les impressions globales.

D'autres données démontrant l'efficacité sont venues des études GWMS0106 et GWSP0702. L'étude GWMS0106 était une étude contrôlée par placebo, en groupes parallèles et avec répartition aléatoire de six semaines menée auprès de patients atteints de sclérose en plaques chez qui la spasticité n'était pas convenablement soulagée par le traitement qu'ils recevaient. L'étude GWSP0702 était une étude de sevrage contrôlée par placebo, en groupes parallèles et avec répartition aléatoire de quatre semaines menée auprès de patients atteints de sclérose en plaques souffrant de spasticité chez qui le traitement d'appoint par SATIVEX<sup>®</sup> avait été avantageux pendant au moins 12 semaines avant la phase de sevrage avec répartition aléatoire.

## AC-C      Traitement d'appoint pour le soulagement de la douleur neuropathique chez les adultes atteints de sclérose en plaques

L'efficacité de SATIVEX<sup>®</sup> comme traitement d'appoint pour le soulagement de la douleur neuropathique en présence de sclérose en plaques a été démontrée par les résultats d'une étude de quatre semaines à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles menée auprès de patients atteints de sclérose en plaques et souffrant de douleur neuropathique (étude GWMS0107). Il y avait 66 patients (14 hommes et 52 femmes) de 27 à 51 ans (moyenne de 49 ans  $\pm$  8,3 [écart type]). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le changement par rapport au départ du score moyen de l'EEN de 11 cases. Pour pouvoir participer à l'étude, les patients devaient avoir obtenu un score de gravité de la douleur d'au moins 4 sur l'EEN de 11 cases au moins quatre fois au cours de la phase initiale de sept à dix jours. La dose du médicament régulier contre la douleur neuropathique devait être stable depuis au moins deux semaines avant le début de la participation à l'étude et le patient continuait de prendre ce médicament pendant l'étude. Le patient déterminait lui-même la dose de SATIVEX<sup>®</sup>, soit la dose qui soulageait ses symptômes ou la dose maximum tolérée. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le score de l'échelle de la douleur neuropathique et les troubles du sommeil (aussi évalués avec une EEN de 11 points). Les patients qui terminaient cette étude avaient la possibilité de participer à une étude de prolongation ouverte.

Au départ, le score de gravité de la douleur était de 6,5 dans le groupe traité par SATIVEX<sup>®</sup> et de 6,4 dans le groupe placebo. Une analyse du changement par rapport au départ du score moyen de la douleur de l'EEN de 11 cases a révélé qu'il y avait une différence statistiquement significative entre les groupes de -1,25 point en faveur de SATIVEX<sup>®</sup> ( $p = 0,005$ ; IC de 95 % : -2,11, -0,39).

Les critères secondaires suivants d'évaluation des résultats ont aussi démontré l'efficacité du médicament. Une atténuation de la douleur d'au moins 50 % selon l'EEN de 11 cases a été observée chez 48 % des patients traités par SATIVEX<sup>®</sup>, par rapport à 12 % des patients du groupe placebo. Selon une analyse du changement par rapport au départ du score moyen de l'échelle de la douleur neuropathique, il y avait une différence statistiquement significative entre les groupes de -6,82 points en faveur de SATIVEX<sup>®</sup> ( $p = 0,039$ ; IC de 95 % : -13,28, -0,37). Pour ce qui est du sommeil, le score de l'EEN s'est amélioré de 2,73 points par rapport au départ dans le groupe traité par SATIVEX<sup>®</sup> et de 1,41 point dans le groupe placebo. La différence entre les traitements de -1,39 point était significativement en faveur de SATIVEX<sup>®</sup> ( $p = 0,003$ ; IC de 95 % : -2,27, -0,50).

Le médicament à l'étude a été bien toléré. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves au cours de l'étude et seulement un patient traité par SATIVEX<sup>®</sup> s'est retiré de l'étude en raison d'un effet indésirable. Soixante-trois des 66 (95 %) patients admissibles qui avaient terminé l'étude GWMS0107 ont été inscrits à l'étude de prolongation à long terme.

AC-C      Traitement d'appoint pour le soulagement de la douleur chez les adultes atteints de cancer avancé chez qui un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante ne produit pas une analgésie suffisante

L'efficacité de SATIVEX<sup>®</sup> a été évaluée au cours d'une étude à trois branches contrôlée par placebo et d'une durée de deux semaines qui a été menée auprès de patients qui signalaient une douleur modérée ou grave malgré la prise d'un puissant opioïde contre une douleur persistante. Les patients ont reçu SATIVEX<sup>®</sup> (n = 53), un placebo (n = 52) ou du THC extrait du cannabis (n = 56). Certains patients ont pris de fortes doses de tramadol.

La principale comparaison a été effectuée entre le groupe traité par SATIVEX<sup>®</sup> et le groupe placebo. Il y avait deux principaux critères d'évaluation : la réduction par rapport au départ au moment de la dernière observation du score de l'EEN de 11 points et l'utilisation d'un médicament inhibiteur au moment de la dernière observation. L'analyse a porté sur la population en intention de traiter.

Au départ, le score de l'EEN était de 5,68 dans le groupe traité par SATIVEX<sup>®</sup> et de 6,05 dans le groupe placebo. À la fin de l'étude, il y avait par rapport au départ une réduction du score de l'EEN de 1,37 point chez les patients traités par SATIVEX<sup>®</sup> et de 0,69 point chez ceux du groupe placebo. La différence entre les deux principaux groupes comparés était significative et favorisait SATIVEX<sup>®</sup> (p = 0,024). Une amélioration de plus de 30 % du score de la douleur a été signalée par 43 % des patients traités par SATIVEX<sup>®</sup> par rapport à 21 % de ceux du groupe placebo (rapport des cotes : 2,81; IC de 95 % : 1,22; 6,50). Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes pour ce qui est de l'utilisation d'un médicament inhibiteur.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique

Comme la dose thérapeutique de THC varie beaucoup d'un patient à l'autre, il est important que chaque patient détermine avec exactitude la dose nécessaire pour obtenir une réponse thérapeutique convenable tout en évitant les effets secondaires intolérables.

La muqueuse orale est relativement perméable et bien vascularisée, et l'irrigation sanguine permet l'absorption systémique. Par conséquent, la voie oromuqueuse (cavité buccale), soit sous la langue et ailleurs dans la bouche, permet au patient d'administrer de petites doses au besoin afin d'optimiser le schéma posologique. Cette voie d'administration permet au patient de déterminer la dose avec plus de précision.

Les concentrations élevées de 11-OH-THC observées après l'administration de SATIVEX<sup>®</sup> sont attribuables au fait qu'une partie de la dose est avalée et absorbée par le tube digestif et qu'elle subit un métabolisme de premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques et les paramètres pharmacocinétiques varient beaucoup d'un sujet à l'autre.

La C<sub>max</sub> de SATIVEX<sup>®</sup> est obtenue plus tard (t<sub>max</sub> de 98 à 253 minutes) que prévu pour un médicament vaporisé sur la muqueuse orale, ce qui s'explique presque certainement par l'absorption par le tube digestif de la partie de la dose qui est avalée. La proportion de la dose qui est absorbée localement n'est pas facile à distinguer de la concentration plasmatique obtenue au cours de ces études, ce qui n'est pas surprenant, car la redistribution des cannabinoïdes à partir du plasma est très rapide, la demi-vie initiale étant de 5 à 10 minutes, comme l'ont démontré les prélèvements sanguins automatiques effectués peu après l'inhalation de la fumée de marijuana.

De 12 à 24 heures après l'administration, les concentrations de CBD, de THC et de 11-OH-THC sont en général à la limite de quantification dans le plasma ou sous cette limite. On croit que cela est attribuable à une association de la clairance rénale, de la clairance hépatique et de la redistribution des cannabinoïdes et de ses métabolites dans les tissus adipeux.

La demi-vie terminale des principaux cannabinoïdes que contient SATIVEX<sup>®</sup> n'a pas été mesurée chez l'homme en raison de la lente libération des cannabinoïdes par les tissus adipeux. Les demi-vies données dans les publications spécialisées sont de l'ordre de 20 à 30 heures. Au cours des essais cliniques, on a calculé que les demi-vies plasmatiques du CBD, du THC et du 11-OH-THC sont de l'ordre de 100 minutes, 85 minutes et 130 minutes, respectivement (études GWPK0112 et GWPK0215; voir Partie I, ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les concentrations plasmatiques ont été étudiées au cours de la prolongation de l'étude GWMS0001 chez des patients qui recevaient un traitement au long cours par des doses stables qu'ils avaient eux-mêmes déterminées. Il semble que la dose déterminée par la plupart des patients produisait des concentrations plasmatiques qui étaient en général d'entre 5 et 10 ng/mL ou moins. Selon la mesure des concentrations plasmatiques pendant le traitement au long cours, il ne semble pas y avoir d'accumulation significative des cannabinoïdes.

### **Pharmacodynamique**

À ce jour, deux récepteurs cannabinoïdes distincts, CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, ont été caractérisés au moyen d'agonistes et d'antagonistes spécifiques et été clonés. De plus, deux ligands endogènes, l'arachidonyl-éthanolamide (anandamide) et le 2-arachidonoyl-glycérol (2AG), ont à ce jour été étudiés. D'autres ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes ont été découverts, mais ils n'ont pas encore été étudiés à fond. Il est probable que d'autres sous-types de récepteurs cannabinoïdes existent.

Les tissus des mammifères contiennent au moins deux types de récepteurs cannabinoïdes, les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>. Ces récepteurs sont couplés à la protéine G<sub>i/o</sub> qui inhibe l'adénylcyclase mais stimule la protéine-kinase activée par le mitogène. Le récepteur CB<sub>1</sub> est aussi couplé à une protéine G qui module certains types de canaux calciques et potassiques. Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont présents dans le système nerveux central ainsi que dans certains tissus périphériques, dont les ganglions spinaux, les ganglions sympathiques, les glandes surrénales, le cœur, les poumons, les tissus reproducteurs, la vessie, les tissus gastro-intestinaux et les cellules immunitaires. Les récepteurs CB<sub>1</sub> des neurones centraux et périphériques se retrouvent surtout dans les terminaisons nerveuses et une de leurs fonctions est l'inhibition de la libération de neurotransmetteurs. Les récepteurs CB<sub>2</sub> sont surtout présents dans les cellules immunitaires périphériques et centrales. Leurs rôles sont plus difficiles à cerner, mais semblent comprendre la modulation de la libération de cytokines. Ainsi, le récepteur CB<sub>1</sub> a un effet neuromodulateur tandis que le récepteur CB<sub>2</sub> semble avoir un effet immunomodulateur.

Dans le cerveau, la distribution des récepteurs CB<sub>1</sub> est hétérogène, ce qui explique plusieurs des propriétés pharmacologiques bien documentées des agonistes des récepteurs CB<sub>1</sub>. Par exemple, le cortex cérébral, l'hippocampe, le noyau caudé-putamen latéral, la pars reticulata de la substance noire, le pallidum, le noyau entopédonculaire et la couche moléculaire du cervelet renferment tous des concentrations particulièrement élevées de récepteurs CB<sub>1</sub>, ce qui est compatible avec la capacité bien démontrée des cannabinoïdes d'altérer la fonction motrice, la

cognition et la mémoire. De plus, les récepteurs CB<sub>1</sub> se retrouvent dans les voies de la douleur du cerveau et de la moelle épinière ainsi qu'à l'extérieur du SNC, dans les terminaisons périphériques des neurones afférents primaires, et on croit que ces récepteurs CB<sub>1</sub> médient l'analgésie produite par les cannabinoïdes.

Les principaux effets pharmacologiques du THC sont analgésie, myorelaxation, prévention des vomissements, stimulation de l'appétit et effets psychoactifs (p. ex. sensation pseudo-ébrieuse, perturbation de la faculté d'attention, étourdissements, somnolence, désorientation, dissociation et humeur euphorique). Le CBD a une activité analgésique, anticonvulsivante, myorelaxante, anxiolytique, neuroprotectrice, antioxydante et antipsychotique.

D'aucuns ont avancé que les cannabinoïdes endogènes fonctionnent dans le SNC comme des «messagers synaptiques rétrogrades», étant libérés par les neurones postsynaptiques et cheminant dans les synapses en sens inverse pour activer les récepteurs présynaptiques CB<sub>1</sub> et bloquer la libération de neurotransmetteurs. Les mécanismes qui mettent un terme aux effets biologiques des cannabinoïdes endogènes n'ont pas été totalement évalués. Il semble toutefois probable que les cannabinoïdes endogènes soient retirés de l'espace extracellulaire par captation tissulaire et que le métabolisme intracellulaire par le biais d'un système enzymatique, la *fatty acid amide hydrolase* (FAAH), joue aussi un rôle.

#### **Délai d'action (relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique)**

Les études pharmacocinétiques ont montré qu'après l'administration buccale de SATIVEX<sup>®</sup>, le THC, le CBD et le 11-OH-THC (principal métabolite du THC) sont retrouvés dans le plasma presque simultanément à compter d'environ 30 minutes après l'administration, mais il y a beaucoup de variation d'un sujet à l'autre (études GWPK0112 et GWPK0215; voir Partie I, ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Quand une intoxication est survenue, c'était en général dans un délai de 30 à 150 minutes après l'administration, mais il y avait beaucoup de variation d'un sujet à l'autre.

#### **MICROBIOLOGIE**

Sans objet

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicologie sur l'administration d'une seule dose et de doses multiples – THC et CBD

Tableau 7 : Aperçu des études de toxicologie sur l'administration d'une seule dose de THC<sup>1</sup> dans les publications spécialisées

Espèce	Substance étudiée	Gamme des doses de THC (mg/kg/jour)	Durée	Voie d'administration	Dose maximale non létale observée (mg/kg/jour)	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Rat	THC	225 à 3600	Une dose	p.o. (gavage)	Non précisée	Fischer : 1015 mâles, 800 femelles (THC pur à 96 %); 1910 mâles, 1040 femelles (THC pur à 90 %) Wistar-Lewis : 1160 mâles; 860 femelles
Rat	THC synthétique	Non précisée	Une dose	i.v.	Non précisée	15 à 20
Chien	THC	65,6 à 3000	Une dose	p.o. (gavage)	3000	Pas de morts
Chien	THC synthétique	3,9 à 210	Une dose	i.v.	25	100
Singe	THC	131 à 9000	Une dose	p.o. (gavage)	9000	Pas de morts
Singe	THC synthétique	3,9 à 1050	Une dose	i.v.	3,9	62,5

<sup>1</sup> Autrement que par inhalation

**Tableau 8 : Aperçu des études de toxicologie sur l'administration de doses multiples de THC dans les publications spécialisées**

Espèce	Substance étudiée	Gamme des doses de THC (mg/kg/jour)	Durée	Voie d'administration	Dose maximale non létale observée (mg/kg/jour)	Morts
Souris	THC	5 à 500	13 semaines (médicament administré 5 jours sur 7)	p.o. (gavage)	500	Pas de morts attribuables au THC
Rat	THC	0,025 à 1,25	28 jours	p.o. (gavage)	Pas de morts	Pas de morts
Rat	THC	3,75 à 30	30 jours	i.p.	Pas de morts	Pas de morts
Rat	THC	5 à 500	13 semaines (médicament administré 5 jours sur 7)	p.o.	150	2 mâles sur 10 sont morts à la dose de 50 mg/kg/jour et 1 femelle sur 10 est morte à la dose de 15 mg/kg/jour
			13 semaines suivies de 9 semaines de rétablissement (médicament administré 5 jours sur 7)		15	1 mâle sur 10 est mort à la dose de 50 mg/kg/jour et 7 femelles sur 10 sont mortes à la dose de 500 mg/kg/jour
Rat	9 et 8 THC	50 à 500	17 semaines	p.o. (gavage)	250	23 % des mâles et 27 % des femelles sont morts à la dose de 400 mg/kg/jour
Rat	THC	2 à 50	14, 28, 90 ou 180 jours et 30 jours de rétablissement	p.o. (gavage)	2	Au 173 <sup>e</sup> jour, 7 % des mâles du groupe 10 mg/kg et 22 % des mâles et 28 % des femelles du groupe 50 mg/kg étaient morts
Cobaye	THC	3	6 mois	i.p.	Pas de morts	Pas de morts
Lapin	THC	3 à 100	13 jours	s.c.	Pas de morts	Pas de morts

**Tableau 9 : Aperçu des études de toxicologie sur l'administration d'une seule dose ou de doses multiples de CBD dans les publications spécialisées ou commanditées par GW Pharmaceuticals**

Espèce	Substance étudiée	Gamme des doses de CBD (mg/kg/jour)	Durée	Voie d'administration	Dose maximale non létale observée (mg/kg/jour)	DL <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>2</sup>
Rat (Fischer)	CBD (98 %)	110 à 310	Une seule dose	i.v.	160 (M) 210 (F)	232 (M) 252 (F)
Singe	CBD (98 %)	150 à 320	Une seule dose	i.v.	200	212
Rat (Fischer)	CBD	30 à 300	90 jours (et 30 jours de rétablissement)	p.o. (gavage)	300	Pas de morts
Rat	CBD <sup>3</sup>	5 à 75	14 jours	i.v.	5 NOAEL	75 mg/kg/jour
Rat	CBD <sup>3</sup>	1 à 25	28 jours	i.v.	1	5
Rat	CBD <sup>3</sup>	25 à 225	90 jours	p.o. (aliments)	225	Pas de morts
Singe	CBD	30 à 300	90 jours (et 30 jours de rétablissement)	p.o. (gavage)	300	Pas de morts

<sup>2</sup> ou groupe recevant la plus faible dose dans lequel il y a eu des morts au cours des études de toxicologie sur l'administration de doses multiples

<sup>3</sup> teneur en CBD de 69 % (doses données en fonction de la teneur en CBD)

Dans l'ensemble, les données toxicologiques semblent indiquer que la toxicité d'une seule dose de THC et de CBD est très faible, ce qui donne à penser que la marge d'innocuité de SATIVEX<sup>®</sup> chez l'humain est probablement très bonne. Selon les études sur l'administration de doses multiples, il semblerait que le THC soit associé à une toxicité cumulative chez les rongeurs, peut-être en raison d'une surcharge métabolique. Le THC et le CBD semblent avoir un profil pharmacotoxicologique semblable chez les espèces de laboratoire, bien qu'à des doses de jusqu'à 300 mg/kg/jour au cours des études sur l'administration de doses multiples portant sur des rats et des singes, rien n'a donné à penser que le CBD a des effets significatifs sur le comportement ou sur la fonction globale du SNC. Le THC et le CBD ont tous deux réduit le poids des organes sexuels, effet qui est plus marqué avec le THC et qui semble être causé par un changement de l'état fonctionnel des organes probablement médié par les effets inhibiteurs sur la libération des hormones sexuelles. Ces effets sont réversibles pour les deux composés. Les deux composés ont causé une augmentation du poids du foie et des glandes surrénales, mais ces effets ne sont pas associés à des changements histopathologiques.

Études de toxicologie sur l'administration de doses multiples (association THC BDS:CBD BDS dans un rapport 1:1)

Deux études sur l'administration de doses multiples ont été menées sur l'administration de l'association de THC BDS et de CBD BDS dans le même rapport 1:1 que celui du vaporisateur buccal SATIVEX<sup>®</sup>.

**Tableau 10 : Aperçu des études de toxicologie sur l'administration de doses multiples de l'association THC BDS:CBD BDS dans un rapport 1:1**

Espèce	Médicament	Doses THC+CBD (mg/kg/jour)	Durée	Voie d'administration	Dose sans effet indésirable observé (mg/kg/jour)
Rat	THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1)	50, 100, 200	6 semaines	Alimentaire	50 (M) 100 (F)
Chien	THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1)	10, 60, 100	4 semaines (5 semaines d'exposition)	Alimentaire	10

#### Toxicologie de doses multiples chez le rat

Au cours de l'étude de six semaines menée chez le rat, aucun animal n'est mort et il n'y a pas eu d'observations cliniques ni de constatations ophtalmoscopiques liées au traitement. La consommation de nourriture et la prise de poids ont été considérablement réduites à toutes les doses, mais pas de façon proportionnelle à la dose. Il y a eu des modifications liées au traitement de quelques paramètres hématologiques et de la chimie sanguine ainsi que du pH urinaire, mais celles-ci n'ont pas été jugées significatives sur le plan toxicologique. Il y a eu des modifications notables du poids de plusieurs organes, lesquelles étaient toutes en corrélation avec les constatations histopathologiques.

Des modifications histopathologiques considérées comme liées au traitement ont été observées dans les glandes surrénales, le foie, les vésicules séminales, la moelle osseuse, le thymus, les ovaires et l'utérus. Certaines modifications ont en général seulement été observées aux doses moyennes et élevées, mais l'hypertrophie de la zone glomérulée des glandes surrénales a été observée dans tous les groupes. Les modifications de la moelle osseuse observées à la faible dose ont été considérées équivoques.

Les conditions de cette étude n'ont pas permis de déterminer une dose sans effet observé (NOEL). Toutefois, d'après la pathologie, la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) était de 50 mg/kg/jour chez les mâles et de 100 mg/kg/jour chez les femelles.

L'exposition systémique ( $ASC_{0\text{-dernière mesure}}$ ) au CBD et au THC a été semblable chez les rats et les rates et a généralement augmenté de façon environ proportionnelle à la dose. Le tableau ci-dessous présente les paramètres toxicocinétiques.

**Tableau 11 : Paramètres toxicocinétiques pour six semaines d'exposition chez des rats**

Semaine 4 (1 <sup>er</sup> jour de l'état d'équilibre)						
	THC	THC	THC	CBD	CBD	CBD
Dose	50	100	200	50	100	200
C <sub>max</sub> (ng/mL)	509,19	1130,36	1498,45	87,12	224,61	491,17
t <sub>max</sub> (heure)	24 heures	4 heures	8 heures	24 heures	4 heures	8 heures
ASC <sub>0</sub> -dernière mesure (h*ng/mL)	7253,53	16 127,18	22 517,08	1120,15	3136,49	7073,30

Les C<sub>max</sub> du THC et du CBD dépassent de beaucoup les concentrations plasmatiques produites par l'administration de doses multiples de SATIVEX<sup>®</sup> à des humains qui en tirent des bienfaits thérapeutiques (5 à 30 ng/mL, étude GWMS0001EXT). Les C<sub>max</sub> plasmatiques produites par la dose maximum au cours de cette étude sont 50 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques prévues de THC et de CBD chez l'humain.

#### Toxicologie de doses multiples chez le chien

La dose maximum visée était de 200 mg/kg/jour. Pour atteindre cette dose chez les animaux, une augmentation progressive de la posologie est nécessaire. Pendant la période d'augmentation de la dose, diverses observations cliniques directement liées à l'administration du médicament ont été faites chez les animaux recevant la dose la plus élevée. Par conséquent, la dose maximum a été réduite à 100 mg/kg/jour pendant la période où la concentration du médicament était à l'état d'équilibre. Les paramètres toxicocinétiques correspondant sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 12 : Paramètres toxicocinétiques pour neuf semaines d'exposition chez des chiens**

Semaine 4 (1 <sup>er</sup> jour de l'état d'équilibre)						
	THC	THC	THC	CBD	CBD	CBD
Dose	10	45	200	10	45	200
C <sub>max</sub> (ng/mL)	545,01	1011,76	8648,41	385,07	863,52	8341,80
t <sub>max</sub> (heures)	6,67	4,67	4,00	6,67	4,67	4,00
ASC <sub>0</sub> -dernière mesure (h*ng/mL)	6980,78	12 830,38	76 127,19	5053,85	11 803,53	89 098,66
Semaine 9 (25 <sup>e</sup> jour de l'état d'équilibre)						
Dose	10	45	100	10	45	100
C <sub>max</sub> (ng/mL)	434,46	1179,00	2937,10	362,16	1440,16	3280,48
t <sub>max</sub> (heures)	4,67	6,00	3,00	4,67	6,67	3,00
ASC <sub>0</sub> -dernière mesure (h*ng/mL)	6325,67	17 238,66	32 903,15	5402,50	23 102,60	44 380,32

En conclusion, diverses observations cliniques passagères mais graves, dont certaines étaient liées au SNC, ont entraîné une réduction de la consommation de nourriture et de la prise de poids, ainsi qu'une réduction de 200 à 100 mg/kg/jour de la dose maximum administrée de façon répétée. Toutefois, les autres modifications ont été limitées à l'augmentation du poids du foie et à une hypertrophie hépatocellulaire possiblement adaptative à partir de la dose de 45 mg/kg/jour.

De plus, l'activation élevée de la phosphatase alcaline observée chez ces animaux était probablement associée à cette modification hépatique. Par conséquent, la NOAEL de l'association CBD BDS:THC BDS (rapport 1:1) chez le chien pourrait être considérée comme étant de 10 mg/kg/jour quand les médicaments sont administrés par voie orale pendant 30 jours.

Les  $C_{max}$  du THC et du CBD dépassent de beaucoup les concentrations plasmatiques produites par l'administration de doses multiples de SATIVEX<sup>®</sup> à des humains qui en tirent des bienfaits thérapeutiques (5 à 30 ng/mL, étude GWMS0001EXT). Les  $C_{max}$  plasmatiques produites par la dose maximum au cours de cette étude sont 98 fois plus élevées que la concentration plasmatique prévue de THC chez l'humain et 110 fois plus élevées que la concentration plasmatique prévue de CBD chez l'humain.

## **Études de toxicologie sur l'administration de doses multiples – SATIVEX<sup>®</sup>**

### Toxicologie de doses multiples chez le rat

SATIVEX<sup>®</sup> a été administré par gavage quotidien à des rats Sprague-Dawley au cours d'une étude de toxicologie de 26 semaines sur l'administration de doses multiples. L'étude comportait trois groupes de traitement actif, un groupe recevant les excipients (placebo) et un groupe recevant de l'eau purifiée. Dans les groupes de traitement actif, les doses de THC:CBD étaient de 5,4:5,0, 13,5:12,5 et 40,5:37,5 mg/kg/jour. Comme des animaux recevant la plus forte dose de THC:CBD ne cessaient de mourir, cette dose a été réduite à 27:25 mg/kg/jour et le volume administré a été réduit de 1,5 à 1,0 mL/kg/jour. Le rétablissement (quatre semaines), les paramètres toxicocinétiques et l'immunotoxicité ont été étudiés dans trois sous-groupes d'animaux.

Le taux de mortalité a été élevé (33 à 38 %) avec les deux plus fortes doses et avec le placebo. Selon les signes cliniques et les examens pathologiques, la mort des animaux était attribuable à l'administration accidentelle des substances étudiées dans la trachée. Chez les survivants, il y a eu des effets toxiques proportionnels à la dose et attribuables aux excipients et aux cannabinoïdes. Les effets toxiques liés aux excipients ont entre autres été respiration bruyante, respiration abdominale et pâleur des extrémités. Les effets toxiques liés aux cannabinoïdes ont entre autres été ptialisme, ataxie, tremblements du corps et croûtes. Les effets indésirables ont été plus fréquents chez les rates.

**Tableau 13 : Paramètres toxicocinétiques pour six mois d'exposition chez des rats**

Semaine 26 (de l'état d'équilibre)						
	THC	THC	THC	CBD	CBD	CBD
Dose	5,4	12,5	27	5,0	13,5	25
C <sub>max</sub> (ng/mL)	245	952	1243	53,1	155	255
t <sub>max</sub> (heures)	2	9	9	2	9	9
ASC (0-dernière mesure) (hr*ng/mL)	1938	8366	12575	295	1246	2650

Les concentrations plasmatiques de THC/CBD indiquent que l'exposition a augmenté de façon quasi/supra linéaire avec la dose. Le THC a eu un effet lié au sexe (concentrations en général plus élevées chez les femelles) et il y a eu une accumulation tant du THC que du CBD. Des anomalies biochimiques, hématologiques et immunologiques ont été observées, mais leur portée pour ce qui est de la toxicologie a été incertaine. La NOAEL a semblé être de moins de 5,4:5,0 THC:CBD mg/kg/jour.

### Conséquences pour les patients des études sur la toxicité chez l'animal

À la posologie maximale administrée chez l'humain, soit environ 1 mg/kg/jour pour chacun des composés, on considère que SATIVEX<sup>®</sup> est peu susceptible d'avoir des effets toxiques significatifs sur les organes cibles. On ne peut toutefois pas exclure la possibilité d'effets délétères sur la fonction reproductrice à cette posologie.

#### Génotoxicité

Une batterie de quatre tests de génotoxicité (test d'AMES [test de mutation bactérienne], test de mutation de cellules de mammifères [lymphome de souris], test du micronoyau de souris et test de synthèse non programmée de l'ADN) a été faite au moyen de l'association THC BDS:CBD BDS dans un rapport 1:1 ou du CBD BDS. Tous ces tests ont donné des résultats négatifs et montré qu'aux concentrations évaluées, il n'y avait pas d'effets génotoxiques.

Trois tests de génotoxicité ont été menés avec SATIVEX<sup>®</sup>. SATIVEX<sup>®</sup> n'a eu aucune activité mutagène dans le test de mutation bactérienne inverse sur *Salmonella typhimurium* (test d'AMES). Au cours d'un test du lymphome de souris, aucune activité mutagène n'a été observée en présence de SATIVEX<sup>®</sup> avec le système d'activation métabolique exogène (mélange S-9). Il y a toutefois eu une légère augmentation de la fréquence des mutations en l'absence du mélange S-9. Pour évaluer et confirmer la signification biologique des résultats positifs du test du lymphome de souris avec SATIVEX<sup>®</sup>, on a effectué un test du micronoyau *in vivo* chez le rat. Dans des conditions expérimentales, SATIVEX<sup>®</sup> n'a pas été dommageable pour les chromosomes ni pour l'appareil mitotique des cellules de la moelle osseuse de rats après deux doses de 0,5, 1 ou 2 mL/kg/jour administrées par voie orale à 24 heures d'intervalle.

## Pouvoir carcinogène

### Pouvoir carcinogène – THC

Le pouvoir carcinogène du THC a été évalué à fond au cours d'études de deux ans menées sur des souris et des rats et dont les résultats sont bien documentés et ont été publiés en 1996 (*US National Toxicology Programme*). Les résultats obtenus dans les deux espèces ont en général été uniformes pour ce qui est des signes cliniques, des changements du poids et de l'incidence des lésions néoplastiques et non néoplastiques. Les résultats obtenus chez les rats ont clairement été négatifs tandis que chez les souris, on a observé une augmentation non liée à la posologie de l'incidence des tumeurs des cellules folliculaires de la thyroïde après une seule dose (125 mg/kg/jour, soit 100 fois la dose la plus élevée évaluée chez l'humain en mg/kg). On considère comme douteuse la portée toxicologique de cet effet compte tenu de l'absence de relation dose-effet ainsi que de données semblant indiquer que l'hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde avait évolué vers un adénome ou un carcinome. Ces observations et le fait que le THC n'a pas de parenté de structure avec aucun des carcinogènes connus et produit une réponse négative au cours de la majorité des tests de génotoxicité donnent à penser que le THC est susceptible d'avoir un très faible pouvoir carcinogène chez l'humain. On considère que la validité scientifique des effets carcinogènes signalés après l'administration sous-cutanée de THC à des souris est douteuse, car les résultats n'ont pas été intégralement publiés ni confirmés par d'autres chercheurs.

### Pouvoir carcinogène – CBD

Le pouvoir carcinogène du CBD BDS a été évalué au cours d'une étude de deux ans sur des rats (étude de GW n° JJG003). Aucun effet manifeste sur la survie n'a été observé. Une comparaison entre les animaux traités et les animaux témoins n'a pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence d'un facteur quelconque contribuant à la mort. Les signes cliniques observés étaient ceux prévus chez des rats de cet âge et de cette souche et on a jugé qu'ils n'étaient pas modifiés par l'administration de CBD BDS. Le médicament n'a pas semblé avoir d'effet délétère pour ce qui est de l'incidence ou du délai d'apparition de masses palpables.

Il y a eu une réduction nette et liée au traitement et à la dose de la prise de poids globale (semaines 1 à 104) chez les mâles et les femelles recevant 15 ou 50 mg/kg/jour; à la dose de 50 mg/kg/jour, la réduction de la prise de poids était de 26 % chez les mâles et de 35 % chez les femelles par rapport aux animaux témoins. Une réduction liée à la posologie de la consommation de nourriture et de l'indice de consommation de nourriture a été présente dans les deux sexes pendant toute la durée de l'étude.

Le CBD BDS n'a pas eu d'effets sur les paramètres hématologiques chez les mâles et les femelles aux semaines 52 ou 78. Au cours de la semaine 103, chez les mâles recevant 15 ou 50 mg/kg/jour, le nombre de globules blancs a été plus bas que chez les animaux témoins et la différence était statistiquement significative; toutefois, les résultats des mesures étaient à l'intérieur des limites des données de base obtenues au laboratoire et on considérerait que les différences par rapport aux animaux témoins étaient sans portée toxicologique. Il n'a pas semblé y avoir de hausse de l'incidence de la leucémie chez les animaux recevant le CBD BDS.

Il a semblé y avoir une augmentation de l'incidence des anomalies de la taille de la glande thyroïde chez les mâles recevant le CBD BDS. Il y a eu une réduction du nombre de masses cutanées observées tant chez les mâles que chez les femelles du groupe recevant 50 mg/kg/jour ainsi que du nombre de constatations dans la glande pituitaire et le tissu mammaire chez les femelles de ce groupe. Parallèlement à la réduction du nombre de masses dans la glande pituitaire, il y a eu une réduction du nombre de dépressions ventrales dans le cerveau, lesquelles sont en général causées par l'hypertrophie de la glande pituitaire.

Il n'y pas eu de signe de pouvoir carcinogène. Il a même semblé y avoir, chez les animaux recevant 50 mg/kg/jour, une réduction de l'incidence des tumeurs généralement associées aux néoplasies à médiation hormonale chez les animaux vieillissants. Les constatations autres que néoplasiques jugées associées au traitement étaient notamment l'augmentation de l'incidence de l'hypertrophie centro-lobulaire dans le foie des mâles des groupes recevant 15 et 50 mg/kg/jour et des femelles du groupe recevant 50 mg/kg/jour. Il y a eu une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie folliculaire focale dans la glande thyroïde des mâles recevant 50 mg/kg/jour.

On a conclu que l'administration de 15 et 50 mg/kg/jour de CBD BDS par voie alimentaire produisait une réduction de plus de 10 % de la prise de poids globale dans les deux sexes. Il y a eu un bon taux de survie dans tous les groupes au cours des 104 semaines de traitement. Rien n'a donné à penser que l'administration de doses de CBD BDS atteignant 50 mg/kg/jour à des rats de la souche HsdBrlHan:WIST influait sur la formation de tumeurs. Il n'a pas semblé y avoir d'augmentation de l'incidence des néoplasies, de modification du délai d'apparition des tumeurs ni d'induction de tumeurs rares. Il y a eu des signes de réduction de certaines modifications à médiation hormonale couramment observées et liées au vieillissement chez les femelles.

#### Toxicité pour la reproduction et le développement

Quatre études de toxicologie de la reproduction ont été menées sur l'association THC BDS:CBD BDS dans un rapport 1:1 :

- Toxicité pour le développement embryo-fœtal (tératologie) chez le rat
- Toxicité pour le développement embryo-fœtal (tératologie) chez le lapin
- Toxicité pour le développement pré- et postnatal chez le rat
- Toxicité pour la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat

**Tableau 14 : Études de toxicologie de la reproduction sur l'association THC BDS:CBD BDS dans un rapport 1:1**

Étude	Espèce	Dose de THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) mg/kg/jour	Voie d'administration	Constatations
Toxicité pour le développement embryo-fœtal (tératologie)	Rat	1, 5, 25	orale (gavage)	NOEL de 1 mg/kg/jour pour le développement fœtal

**Tableau 14 : Études de toxicologie de la reproduction sur l'association THC BDS:CBD BDS dans un rapport 1:1**

Étude	Espèce	Dose de THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) mg/kg/jour	Voie d'administration	Constatations
Toxicité pour le développement embryo-fœtal (tératologie)	Lapin	5, 10, 25	orale (gavage)	NOEL inférieure à 5 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle NOEL de 25 mg/kg/jour pour la toxicité développementale
Toxicité pour le développement pré- et postnatal	Rat	1, 2, 4	orale (gavage)	NOAEL de 1 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle
Toxicité pour la fertilité et le développement embryonnaire précoce	Rat	1, 5, 25	orale (gavage)	NOAEL de 25 mg/kg/jour pour la fertilité des mâles NOAEL de 25 mg/kg/jour pour la fertilité des femelles et le développement embryonnaire

### **Toxicité pour le développement embryo-fœtal (tératologie) chez le rat**

Le choix des doses pour cette étude a été fondé sur une étude de détermination posologique. Trois groupes de 24 rates de la souche Crl:CD (SD) IGS BR VAF PLUS ayant atteint la maturité sexuelle et été accouplées au même moment ont reçu une fois par jour par voie orale (gavage) une dose de 1, 5 ou 25 mg/kg/jour de l'association THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) des jours 6 à 17 de la gestation.

Aux doses de 5 et 25 mg/kg/jour, il y a eu des baisses du poids significatives et liées à la dose et une réduction de la consommation de nourriture, ainsi que des observations cliniques persistantes au cours de la période suivant l'administration. Par conséquent, on a jugé que la NOEL pour la toxicité maternelle était de 1 mg/kg/jour. À cette dose, l'exposition systémique des rates aux trois analytes était comme suit : CBD,  $ASC_{0\text{-dernière mesure}}$  : 4,74 à 15,81 h\*ng/mL; THC,  $ASC_{0\text{-dernière mesure}}$  : 22,28 à 68,00 h\*ng/mL; et 11-hydroxy THC,  $ASC_{0\text{-dernière mesure}}$  : 14,31 à 22,53 h\*ng/mL.

À la dose de 1 mg/kg/jour, les valeurs correspondant aux anomalies fœtales ont été comparables à celles observées chez les animaux témoins et ont donc été jugées comme étant à l'intérieur des valeurs normales pour les fœtus de rats. On considère par conséquent que la dose de 1 mg/kg/jour est la NOEL pour le développement fœtal. Les hausses de l'incidence des anomalies et variantes mineures aux doses de 5 et 25 mg/kg/jour étaient en général liées à un léger retard de l'ossification du squelette des fœtus. On a jugé que ces constatations n'avaient pas d'effet indésirable sur le développement fœtal.

### **Toxicité pour le développement embryo-fœtal (tératologie) chez le lapin**

Trois groupes de 20 lapines néo-zélandaises blanches ayant été accouplées au même moment ont reçu une fois par jour par voie orale (gavage) une dose de 5, 10 ou 25 mg/kg/jour de l'association THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) des jours 6 à 18 de la gestation (total de 13 jours).

Deux femelles (10 mg/kg/jour) ont avorté ou commencé à avorter le jour 25 et le jour 28 de la gestation, respectivement, et deux autres femelles (25 mg/kg/jour) ont avorté les jours 27 et 24. Des signes cliniques de démarche instable et des changements de l'activité ont été observés chez les lapines recevant 10 et 25 mg/kg/jour. Des réductions du poids moyen ont été observées, surtout avec les doses de 10 et 25 mg/kg/jour. Le rendement pondéral s'est amélioré après la fin de l'administration du médicament, mais le poids moyen absolu dans chaque groupe le jour 28 de la gestation était plus faible que chez les témoins et il y a eu une baisse globale du poids pendant la période de traitement.

Des jours 6 à 9 de la gestation, on a observé des réductions liées à la dose de la consommation de nourriture chez les lapines recevant 10 et 25 mg/kg/jour. Des réductions liées à la dose de la consommation de nourriture ont été observées dans tous les groupes traités par l'association THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) des jours 9 à 19 de la gestation. Deux femelles recevant 10 mg/kg/jour et deux femelles recevant 25 mg/kg/jour ont avorté. Aucune autre constatation liée au traitement n'a été faite à l'autopsie.

Données sur la gestation : Dans les groupes recevant 0, 5, 10 et 25 mg/kg/jour, le nombre de femelles porteuses de fœtus vivants le jour prévu de l'autopsie était respectivement de 18 (90 %), 17 (85 %), 16 (80 %) et 14 (70 %). Il y avait légèrement moins de femelles gravides dans les groupes traités par 5, 10 et 25 mg/kg/jour de l'association THC BDS:CBD BDS, mais les valeurs étaient toutefois à l'intérieur des limites des données de base. Le traitement par l'association THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) n'a eu d'effet sur aucun des paramètres de la gestation.

Il y a eu des réductions marginales du poids moyen des portées et du poids moyen des fœtus dans les groupes recevant 10 et 25 mg/kg/jour. Les hausses de l'incidence des anomalies et variantes mineures dans les groupes traités par l'association THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) ont en général été associées à l'ossification incomplète ou à la non-ossification du squelette et on a jugé qu'elles témoignaient d'un léger retard du développement fœtal résultant d'un effet indirect du traitement de la mère.

Sur la foi des résultats de cette étude, on a jugé que la NOEL était inférieure à 5 mg/kg/jour pour ce qui est de la toxicité pour la mère et à 25 mg/kg/jour pour ce qui est de la toxicité pour le développement.

### **Toxicité pour le développement pré- et postnatal chez le rat**

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets de l'association THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) sur le développement embryonnaire, fœtal et postnatal du rat après l'administration à des femelles accouplées du jour 6 de la gestation au jour 20 de l'allaitement. On a laissé les rats de la génération F1 se développer sans les traiter et on a évalué les effets sur la croissance, le développement, le comportement et la performance de reproduction.

Trois groupes de 25 femelles accouplées au même moment ont reçu une fois par jour par voie orale (gavage) une dose de 1, 2 ou 4 mg/kg/jour de l'association THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) du jour 6 de la gestation au jour 20 de l'allaitement.

Chez les rates recevant 2 et 4 mg/kg/jour de l'association THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) pendant la gestation et 4 mg/kg/jour pendant l'allaitement, il y a eu une réduction de la consommation de nourriture et une baisse correspondante de la prise de poids. À la dose de 1 mg/kg/jour, il y a eu une baisse de la prise de poids du jour 6 de la gestation (début du traitement) au jour 7 de la gestation. Par conséquent, on a jugé que la NOAEL pour le traitement des mères par le médicament était de 1 mg/kg/jour.

**Tableau 15 : Comparaison des concentrations dans le plasma et le lait maternel**

Dose	Concentrations dans le plasma (8 heures après l'administration)		Concentrations dans le lait maternel (6 heures après l'administration)	
	THC (ng/mL)	CBD (ng/mL)	THC (ng/mL)	CBD (ng/mL)
1 mg/kg/jour	1,99*	< 1,00*	356,76	97,71
	< 1,00*	< 1,00*	464,97	171,65
	< 1,00*	< 1,00*	547,27	185,23
2 mg/kg/jour	13,36	3,36	1251,41	482,38
	87,71	25,47	657,11	199,86
	16,07	2,86	883,14	302,23
4 mg/kg/jour	131,69	37,06	2030,03	769,43
	110,67	26,16	1407,65	445,00
	388,98	108,52	1227,75	487,25

\* Données de l'étude sur la toxicité embryo-fœtale chez le rat

### Croissance des petits et développement des petits/de la génération F1

L'administration du médicament aux mères à raison de 4 mg/kg/jour a produit une légère réduction de l'indice de lactation. Le poids moyen des petits des deux sexes a été inférieur pendant toute la durée de l'allaitement, de sorte que le poids moyen des petits dans les groupes était plus faible que celui des témoins au moment de la sélection des animaux de la génération F1 et est demeuré légèrement inférieur pendant toute la période de maturation. Conjointement à cette constatation, le pourcentage de petits qui avaient un réflexe de redressement le jour 5 de la lactation a été plus faible. De plus, la durée moyenne du test de la tige tournante (évaluation des capacités locomotrices) a été légèrement plus courte chez les mâles de la génération F1 dont la mère avait reçu la dose de 4 mg/kg/jour du médicament.

On a donc jugé que la NOEL était de 2 mg/kg/jour. Comme on s'y attendait, en raison de la nature lipophile des molécules, des concentrations élevées de cannabinoïdes ont été retrouvées dans le lait maternel. Même à la dose de 1 mg/kg/jour, les concentrations de cannabinoïdes dans le lait maternel étaient de 40 à 60 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques.

### Performance de reproduction de la génération F1

Le traitement de la mère par l'association THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1) n'a pas eu d'effet indésirable sur la fertilité ni sur la performance d'accouplement des mâles et des femelles de la génération F1 ni sur la gestation des femelles de cette génération. On a donc jugé que la NOAEL était de 4 mg/kg/jour.

### Toxicité pour la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat

L'objet de l'étude était de déterminer les effets du médicament sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce du rat après l'administration à des mâles pendant 28 jours avant l'accouplement puis pendant l'accouplement et jusqu'à l'autopsie et à des femelles pendant

14 jours avant l'accouplement puis pendant l'accouplement et jusqu'au jour 6 de la gestation. Trois groupes de rats Sprague-Dawley dérivés de 25 mâles et de 25 femelles ont reçu une fois par jour par voie orale (gavage) une dose de 1, 5 ou 25 mg/kg/jour de l'association THC BDS:CBD BDS (rapport 1:1). Les mâles ont reçu le médicament pendant 28 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement, puis pendant au moins deux semaines après la fin de la période d'accouplement. Les femelles ont reçu le médicament pendant 14 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement puis jusqu'au jour 6 de la gestation.

L'administration du médicament a initialement été associée à des signes cliniques de réduction de l'activité ainsi qu'à une réduction du poids et de la consommation de nourriture. Le traitement n'a pas eu d'effet sur la fertilité, donc on a jugé que la NOAEL pour ce qui est de la fertilité des mâles était de 25 mg/kg/jour.

L'administration par voie orale (gavage) de la substance à étudier à des rates à raison de 5 ou 25 mg/kg/jour pendant 14 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement puis jusqu'au jour 6 de la gestation a été associée à des augmentations inférieures du poids moyen et à une réduction de la consommation de nourriture. De plus, à la dose de 25 mg/kg/jour, des signes cliniques de réduction de l'activité ont été observés au début de l'administration du médicament. Les doses de 5 et 25 mg/kg/jour n'ont pas eu d'effet sur le nombre de femelles qui sont devenues gravides. Il y a eu un effet lié au traitement sur le nombre moyen de corps jaunes ayant produit une réduction statistiquement significative du nombre d'implantations et d'embryons vivants par femelle comparativement aux témoins, mais comme les valeurs étaient à l'intérieur des gammes de base, on ne considère pas qu'elles ont une signification sur le plan toxicologique. On a jugé que la NOAEL pour la fertilité des femelles et le développement embryonnaire précoce était de 25 mg/kg/jour.

D'après les données ci-dessous, il est déconseillé d'administrer le médicament aux femmes enceintes ou qui allaitent. Toutes les femmes en âge de procréer traitées par SATIVEX<sup>®</sup> doivent utiliser une méthode de contraception fiable et SATIVEX<sup>®</sup> ne doit pas être administré à des enfants prépubertaires.

## RÉFÉRENCES

1. British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1997. Chapter 2, p. 7-20.
2. Brown DT. The therapeutic potential for cannabis and its derivatives. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1998.
3. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323(7303):1-6.
4. Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997; 38(1):44-8.
5. Devins GM, Edworthy SM, Paul LC, Mandin H, Seland TP, Klein G, *et al.* Restless sleep, illness intrusiveness, and depressive symptoms in three chronic illness conditions: rheumatoid arthritis, end-stage renal disease, and multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1993; 37(2):163-70.
6. Greenberg HS, Werness SA, Pugh JE, Andrus RO, Anderson DJ, Domino EF. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(3):324-8.
7. Grinspoon L, Bakalar JB. Marijuana, the forbidden medicine. New Haven (CT): Yale University Press; 1993.
8. Joy JE, Watson SJ, Benson JA, Institute of Medicine (US). The medical value of marijuana and related substances. In: *Marijuana and medicine: assessing the science base*. Washington DC: National Academy Press; 1999.
9. Mechoulam R. The pharmacohistory of cannabis sativa. In: *Cannabinoids as therapeutic agents*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1986.
10. Noyes R, Jr., Baram DA. Cannabis analgesia. *Compr Psychiatry* 1974; 15(6):531-535.
11. Page SA, Verhoef MJ, Stebbins RA, Metz LM, Levy JC. Cannabis use as described by people with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2003; 30(3):201-5.
12. Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2002; 95(2):165-74.
13. Robson P. Cannabis. In: *Forbidden drugs*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999.
14. Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain* 2003; 102(1-2):211-6.
15. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65:812-819.
16. Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA, 2007; Oromucosal delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled open-label, 2-year extension trial; *Clinical Therapeutics* 29 (9), 2068-2079.

17. Johnson JR, Wright S, 2005; Cannabis-based medicines in the treatment of cancer pain: a randomised, double-blind parallel group, placebo-controlled, comparative study of the efficacy, safety and tolerability of Sativex and tetranabinex in patients with cancer-related pain; *J. Support. Oncol.* 3(5.Supplement 3):21.
18. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology.* 2007;14:290-296.
19. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomised, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis* 2004;10:434-441.
20. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006;12: 639-645.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

#### **<sup>N</sup>SATIVEX<sup>®</sup>**

27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (de Tetranabinex<sup>®</sup> – extrait de *Cannabis sativa* L.) et 25 mg/mL de cannabidiol (de Nabidiolex<sup>®</sup> – extrait de *Cannabis sativa* L.)

SATIVEX<sup>®</sup> est indiqué comme traitement d'appoint pour le soulagement de la raideur musculaire en présence de sclérose en plaques chez les adultes qui n'ont pas bien répondu à d'autres médicaments et chez qui un essai initial du traitement a produit une amélioration appréciable.

SATIVEX<sup>®</sup> peut être un traitement d'appoint utile pour le soulagement de la douleur causée par des lésions des nerfs chez les adultes atteints de sclérose en plaques.

SATIVEX<sup>®</sup> peut être un traitement d'appoint utile pour le soulagement de la douleur chez les adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave même après avoir reçu la plus forte dose tolérée d'un puissant analgésique opioïde.

SATIVEX<sup>®</sup> a été approuvé avec conditions pour les deuxième et troisième indications ci-dessus, en attendant les résultats des études menées pour en confirmer les bienfaits cliniques. Pour de plus amples renseignements, on conseille aux patients de communiquer avec leur médecin.

#### **Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un AC-C est une forme d'autorisation de commercialisation délivrée pour un produit sur la foi de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés en vertu de la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies qui sont graves, menacent le pronostic vital ou sont sévèrement débilitantes. Ces produits se sont révélés prometteurs, sont de grande qualité et ont un profil d'innocuité acceptable selon une évaluation des avantages et des risques. En outre, ils répondent à un important besoin médical qui n'est pas satisfait au Canada ou ont un profil avantages/risques significativement supérieur à celui des médicaments existants. Santé Canada a décidé de mettre ce produit à la disposition des patients à condition que le promoteur mène dans un délai convenu d'autres essais cliniques pour en confirmer les bienfaits prévus.

*Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation*

*de la vente de SATIVEX<sup>®</sup> au Canada et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements pertinents sur SATIVEX<sup>®</sup>. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### Emploi du médicament

SATIVEX<sup>®</sup> est utilisé pour le soulagement de la raideur musculaire chez les personnes atteintes de sclérose en plaques quand le soulagement produit par d'autres médicaments est insuffisant et amélioré par SATIVEX<sup>®</sup>.

SATIVEX<sup>®</sup> est utilisé pour le soulagement de la douleur neuropathique (douleur causée par des lésions des nerfs) chez les personnes atteintes de sclérose en plaques. Il est aussi utilisé pour le soulagement de la douleur en présence de cancer avancé quand un puissant analgésique opioïde administré à la plus forte dose tolérée ne produit pas un soulagement suffisant de la douleur.

#### Effet du médicament

SATIVEX<sup>®</sup> contribue au soulagement de la douleur.

#### Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser

Vous **ne devez pas** utiliser ce médicament si vous :

- avez une allergie connue ou soupçonnée à tout produit à base de cannabis, au propylène glycol, à l'éthanol ou à l'essence de menthe poivrée
- avez une maladie cardiaque grave
- avez des antécédents de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique
- êtes un enfant ou un adolescent (personne de moins de 18 ans)
- êtes enceinte ou allaitez
- pourriez tomber enceinte et n'utilisez pas de méthode de contraception fiable
- êtes un homme qui désire concevoir un enfant pendant le traitement par SATIVEX<sup>®</sup>.

#### Ingrédients médicinaux

SATIVEX<sup>®</sup> contient les extraits de *Cannabis sativa* L. Tetranabinex<sup>®</sup> et Nabidiolex<sup>®</sup> équivalant à 27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 25 mg/mL de cannabidiol (CBD).

#### Ingrédients non médicinaux

Éthanol

Propylène glycol

Essence de menthe poivrée (aromatisant)

*Cette liste des ingrédients non médicinaux est complète.*

Formes posologiques

SATIVEX<sup>®</sup> est une solution présentée dans un flacon de verre ambré muni d'une pompe doseuse permettant d'administrer 100 microlitres par activation (vaporisation). Un capuchon de plastique protège la pompe.

SATIVEX<sup>®</sup> est destiné à l'administration buccale, ce qui veut dire qu'il faut le vaporiser dans la bouche, sous la langue ou à l'intérieur de la joue. Une vaporisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol et 2,5 mg de cannabidiol.

SATIVEX<sup>®</sup> est présenté en flacons de verre ambré de 5,5 mL et 10 mL.

(Tous les formats ne sont pas nécessairement offerts au Canada.)

Le flacon de 5,5 mL permet d'administrer jusqu'à 48 doses mesurées.

Le flacon de 10 mL permet d'administrer jusqu'à 90 doses mesurées.

(Tous les formats ne sont pas nécessairement offerts au Canada.)

SATIVEX<sup>®</sup> est présenté dans une boîte contenant un, deux, trois, quatre, cinq, six, huit, dix ou douze flacons.

(Tous les formats ne sont pas nécessairement offerts au Canada.)

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****Sérieuses mises en garde et précautions**

Le THC, un des principaux composants actifs de SATIVEX<sup>®</sup>, a de nombreux effets sur le système nerveux central, tels que modifications de l'humeur, baisse des performances mentales et de la mémoire et altération de la perception de la réalité. Des symptômes tels qu'évanouissements et baisse de la capacité physique d'effectuer des tâches complexes ont été observés chez des patients traités par SATIVEX<sup>®</sup>. Vous ne devez donc pas prendre le volant, utiliser une machine ni accomplir de tâches qui exigent que votre jugement et votre coordination ne soient pas altérés.

Pendant le traitement par SATIVEX<sup>®</sup>, vous ne devez pas consommer d'alcool ni prendre de médicaments pouvant

avoir un effet sur le système nerveux central, tels que des sédatifs ou des hypnotiques, sans d'abord consulter votre médecin, car ces produits peuvent accentuer certains des symptômes donnés ci-dessus.

AVANT d'utiliser SATIVEX<sup>®</sup>, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous :

- présentez une réaction allergique quelconque
- souffrez d'épilepsie
- souffrez d'une quelconque maladie hépatique, rénale ou cardiaque
- souffrez de schizophrénie ou de dépression
- avez un rythme cardiaque irrégulier, y compris un pouls rapide ou lent
- souffrez d'hypertension
- souffrez de toxicomanie ou d'alcoolisme
- prenez d'autres médicaments.

Vous et votre partenaire devez vous assurer d'utiliser une méthode contraceptive fiable pendant le traitement par SATIVEX<sup>®</sup> et pendant au moins trois mois après la fin du traitement.

Chez certaines personnes, la prise prolongée peut être associée à un risque d'abus ou de développement d'une dépendance. Parlez-en à votre médecin.

Si vous consultez un autre médecin ou êtes hospitalisé, vous devez dire au personnel quels médicaments vous prenez.

Ce produit contient environ 50 % v/v d'éthanol. Une vaporisation contient environ 0,04 g d'alcool. La dose quotidienne habituelle est de plus d'une vaporisation. Le médicament peut être nuisible chez les personnes qui souffrent d'alcoolisme. Il faut tenir compte de la teneur en alcool du médicament quand il est utilisé par une personne à risque élevé, telle qu'un patient qui souffre d'une maladie hépatique ou d'épilepsie.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Il peut y avoir des interactions entre certains médicaments et SATIVEX<sup>®</sup>. Il est donc important que vous parliez à votre médecin ou à un pharmacien de tout autre médicament que vous prenez, par exemple les suivants :

- sédatifs
- hypnotiques
- fentanyl et deux opiacés apparentés, le sufentanil et l'alfentanil
- amitriptyline
- cannabis (marijuana). Ne fumez pas de marijuana pendant le traitement par SATIVEX<sup>®</sup>.
- L'alcool peut interagir avec SATIVEX<sup>®</sup>, ce qui peut surtout altérer la coordination, la concentration et la capacité de réagir rapidement.

## UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

### Dose habituelle

SATIVEX<sup>®</sup> doit être vaporisé dans la bouche, sous la langue ou à l'intérieur de la joue. Pour éviter d'inhaler le médicament et de vous irriter la gorge, ne le vaporisez pas au fond de la gorge. Pour éviter d'éprouver une sensation de brûlure ou autre sensation désagréable dans la bouche, il ne faut pas toujours vaporiser SATIVEX<sup>®</sup> au même endroit. **Ne vaporisez pas le médicament dans le nez.**

C'est vous qui déterminez la dose nécessaire. Vous pouvez déterminer la dose qui vous convient le mieux d'après le soulagement de la douleur que vous procure SATIVEX<sup>®</sup>. Pour déterminer votre dose quotidienne régulière, vous devez augmenter graduellement la dose au cours des quelques premières semaines de traitement par SATIVEX<sup>®</sup>.

- Le premier jour, vous devez vous administrer 1 vaporisation le matin et 1 vaporisation l'après-midi ou le soir. La dose du matin peut être prise à n'importe quel moment entre le réveil et 12 h (midi), et la dose de l'après-midi ou du soir peut être prise à n'importe quel moment entre 16 h et le coucher.
- Après le premier jour, vous pouvez augmenter la dose graduellement et avec prudence, à raison de **1 vaporisation de plus chaque jour**, selon vos besoins et votre tolérance, jusqu'à ce que la douleur soit soulagée.
- Il doit y avoir un intervalle d'au moins 15 minutes entre les vaporisations.
- Une fois que vous avez déterminé le nombre de vaporisations quotidiennes qui soulagent la douleur, vous pouvez varier l'intervalle entre les vaporisations selon votre état.
- Une fois que vous avez établi le schéma posologique (moment des vaporisations et nombre de vaporisations) qui soulage la douleur, suivez ce schéma.
- Le schéma posologique optimal varie d'une personne à l'autre.

La dose moyenne de SATIVEX<sup>®</sup> est de 4 à 8 vaporisations par jour. La majorité des patients ont besoin d'au maximum 12 vaporisations par jour. Les données sur l'administration de plus de 12 vaporisations par jour sont limitées, mais vous pourriez devoir faire davantage de vaporisations.

Si des effets secondaires indésirables incommodes surviennent, réduisez le nombre de vaporisations ou espacez davantage les vaporisations.

Sauf avis contraire du médecin, vous devez vous conformer à ces directives. Si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien. Continuez d'utiliser ce médicament tant que le médecin vous le prescrit.

## EMPLOI DU VAPORISATEUR

### Flacon neuf

Remuez doucement le flacon et retirez le capuchon protecteur. Tenez le flacon entre le pouce et le majeur et placez l'index sur l'actionneur. En dirigeant le jet dans un papier-mouchoir, appuyez deux ou trois fois fermement et rapidement sur l'actionneur jusqu'à l'obtention d'un fin brouillard (diagramme 1).

Vous pouvez maintenant commencer à utiliser le vaporisateur.

### Usage normal

1. Remuez doucement le flacon avant l'usage.
2. Retirez le capuchon protecteur.
3. Tenez le flacon entre le pouce et le majeur et placez l'index sur l'actionneur.
4. Tenez le flacon en position verticale et dirigez le jet dans la bouche, sous la langue ou à l'intérieur de la joue. Retenez votre souffle et appuyez fermement et rapidement sur l'actionneur (diagramme 2).
5. Remettez le capuchon protecteur.

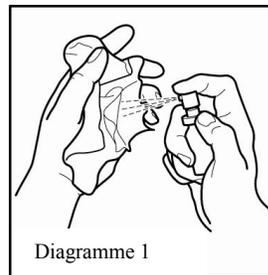


Diagramme 1

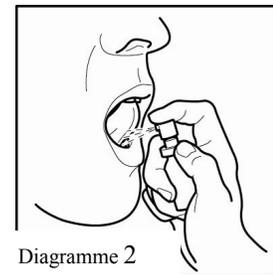


Diagramme 2

### **Important**

Si vous effectuez 5 vaporisations par jour, vous remarquerez que le bruit que fait le vaporisateur change après environ 10 jours avec le flacon de 5,5 mL (17 jours avec le flacon de 10 mL). Vous pourriez aussi éprouver une sensation différente dans la bouche. Ces changements indiquent que le flacon est presque vide et que vous devez entamer un autre flacon.

Ne vaporisez pas le médicament dans les yeux. Si le médicament entre en contact avec les yeux ou la peau, rincez immédiatement à grande eau.

N'utilisez pas le vaporisateur près d'enfants ou d'animaux domestiques.

N'utilisez pas le vaporisateur à proximité d'une flamme nue ni d'une source de chaleur.

**Surdosage**

Si vous prenez accidentellement une dose supérieure à la dose habituelle et présentez de graves réactions d'intoxication, communiquez avec le service des urgences de l'hôpital le plus près de chez vous ou le centre antipoisons régional, ou dites-le sans tarder à votre médecin. Les symptômes de réactions d'intoxication comprennent hallucinations (voir/entendre des choses qui n'existent pas), délires (avoir des croyances fautives), anxiété ou paranoïa (anxiété ou peur excessive), augmentation ou diminution de la fréquence cardiaque avec hypotension orthostatique (se sentir étourdi quand on se lève debout). Apportez le vaporisateur avec vous.

Le lendemain d'un surdosage, vous devez prendre rendez-vous avec votre médecin habituel.

**Dose oubliée**

Si vous avez oublié de faire une vaporisation, ne vous en faites pas. SATIVEX® est un médicament à utiliser au besoin. Faites une vaporisation dès que vous en sentez le besoin.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, SATIVEX® peut causer des effets secondaires chez certains patients. Ces effets peuvent comprendre sécheresse de la bouche, douleur dans la bouche, envie de vomir, vomissements, sensation désagréable ou de brûlure dans la bouche, ulcères dans la bouche, fatigue, somnolence, confusion, étourdissements ou sensation d'évanouissement, désorientation, trouble de la concentration, altération de la mémoire ou mauvaise mémoire, idées étranges, sentiment d'irréalité, sentiment anormal ou d'ivresse, mauvais équilibre, trouble de l'élocution, paranoïa et sentiment de bonheur général ou état *high* (rire facile, conscience accrue). Les autres effets secondaires possibles sont palpitations (battements de cœur rapides), vertiges, vue brouillée, constipation, diarrhée, faiblesse, indisposition, coloration des dents ou de la bouche, infection de la gorge, estomac dérangé, augmentation ou diminution de l'appétit, anomalie du goût, toux ou irritation de la gorge. D'autres effets secondaires possibles sont mal d'estomac ou perturbation de la faculté d'attention.

Si vous vaporisez plusieurs fois SATIVEX® au même endroit dans la bouche, vous pourriez éprouver une sensation désagréable ou de brûlure dans la bouche. Pour éviter le problème, il suffit en général de vaporiser SATIVEX® à des endroits différents dans la bouche. Ne vaporisez pas SATIVEX® sur une muqueuse douloureuse ou enflammée. Si la douleur persiste, consultez votre médecin.

Si des effets inacceptables ou indésirables surviennent, cessez d'utiliser SATIVEX®. Ces effets devraient disparaître en quelques heures. Quand vous recommencez à utiliser le médicament, vous devez en réduire la dose ou augmenter l'intervalle entre les vaporisations.

Si un de ces effets secondaires devient incommodant ou persiste, ou si vous avez un malaise quelconque, demandez conseil à votre médecin.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez d'utiliser le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très courant	fatigue	✓		
	étourdissements	✓		
Courant	évanouissement			✓
	hyper- ou hypotension		✓	
	battements de cœur rapides			✓
	crises de panique (peur soudaine)	✓		
	désorientation/confusion			✓
	dépression (humeur triste ou dépressive)		✓	
	paranoïa (peur et anxiété excessive)			✓
	anorexie (réduction de l'appétit)		✓	
	sensation d'ébriété	✓		
	difficulté à uriner	✓		
	chutes		✓	
	Peu courant	hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas)		
idées de suicide				✓
	psychose toxique transitoire (perdre le sens de la réalité et ne pas se comporter normalement)			✓

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par SATIVEX®, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Rangez le flacon en position verticale.

Ce produit est inflammable. Remettez toujours le capuchon.

Conservez le flacon au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) s'il n'est pas ouvert. Ne congelez pas le flacon.

Une fois le flacon de 5,5 mL ouvert, utilisez-le dans les 28 jours (le délai d'utilisation du flacon de 10 mL est de 42 jours). Vous pouvez conserver les flacons ouverts à température ambiante (entre 15 et 25 °C).

Remuez doucement le flacon avant l'emploi.

N'exposez pas le flacon au soleil et ne le placez pas près d'une source de chaleur.

Rangez le flacon en lieu sûr. Ne partagez votre médicament avec personne.

N'utilisez pas SATIVEX® après la date de péremption qui figure sur l'étiquette.

S'il reste de la solution dans le flacon, rapportez-le au pharmacien pour qu'il le jette de façon sûre ou jetez-le en respectant la réglementation locale.

**GARDEZ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.**

#### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES PRÉSUMÉS**

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

1. Rendez-vous sur le site [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).
2. Composez sans frais le 1-866-234-2345.
3. Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le
  - sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffect<sup>MC</sup> Canada : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec l'importateur, Bayer Inc., au 1-800-265-7382.

Courriel : [canada.medinfo@bayer.com](mailto:canada.medinfo@bayer.com)  
Site Web de Bayer Canada : [www.bayer.ca](http://www.bayer.ca)

Fabricant : GW Pharma Ltd., Salisbury, Wiltshire R.-U.  
SP4 0JQ

Distributeur canadien : Bayer Inc., Toronto (Ontario)  
M9W 1G6

Le présent dépliant a été rédigé par GW Pharma Ltd.  
Dernière révision : 30 mars 2012