

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Ⓝ] **TEVA-NABILONE**

(nabilone)

Capsules de 0,25 mg

Antiémétique

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 31 août 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 148518

Ⓝ **TEVA-NABILONE**

Nabilone

Capsules de 0,25 mg

MODE D'ACTION

Doté de propriétés antiémétiques, TEVA-NABILONE (nabilone) est un cannabinoïde de synthèse qui s'est avéré utile dans le traitement de certains patients ayant des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse. Le nabilone possède également des effets sédatifs et psychotropes.

Moins de deux heures après l'administration du produit par voie orale, le plasma contient des quantités maximales comparables de nabilone et de son métabolite 9-hydroxylé (désigné ci-après simplement sous l'appellation de métabolite *carbinol*). Ensemble, les concentrations plasmatiques de nabilone et du métabolite *carbinol* constituent au plus 10 % à 20 % de la radioactivité totale observée dans le plasma. La demi-vie plasmatique du nabilone est d'environ 2 heures, tandis que celle de la radioactivité totale est de l'ordre de 35 heures.

Des deux voies métaboliques majeures possibles que sont la réduction enzymatique stéréospécifique et l'oxydation enzymatique directe, il semble que ce soit la deuxième qui soit la plus importante chez l'homme.

Le médicament et ses métabolites sont éliminés principalement dans les fèces (à environ 65 %), et dans une moindre mesure dans l'urine (à environ 20 %). La voie d'excrétion principale est la voie biliaire.

INDICATIONS

Adultes (> 18 ans)

TEVA-NABILONE (nabilone) est indiqué pour le traitement des nausées et vomissements graves associés à la chimiothérapie anticancéreuse.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du nabilone n'ayant pas été déterminées dans cette population, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez les moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)

TEVA-NABILONE doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées (voir PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-NABILONE (nabilone) est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles à la marijuana ou à d'autres cannabinoïdes ainsi que chez celles qui ont des antécédents de réactions psychotiques.

MISES EN GARDE

TEVA-NABILONE (nabilone) doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave et chez ceux qui ont des antécédents de troubles émotifs d'origine non psychotique.

TEVA-NABILONE ne doit pas être administré en concomitance avec de l'alcool, des sédatifs, des hypnotiques ou d'autres substances psychomimétiques.

TEVA-NABILONE ne doit être utilisé ni durant la grossesse ou l'allaitement, ni chez les enfants, car son innocuité n'a pas été établie dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS

Étant donné que le nabilone perturbe souvent les capacités mentales ou physiques requises pour accomplir des tâches potentiellement dangereuses — comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines —, le patient doit en être averti et ne devrait pas avoir l'autorisation de s'engager dans de telles activités jusqu'à ce que les effets du nabilone aient disparu.

Certaines réactions indésirables psychotropes peuvent persister jusqu'à 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement.

Étant donné que le nabilone augmente la fréquence cardiaque en supination et en position verticale et qu'elle entraîne une hypotension orthostatique, elle doit être utilisée avec prudence chez les personnes âgées et chez les patients souffrant d'hypertension ou de cardiopathie.

Interactions médicamenteuses : Les interactions potentielles entre le nabilone et le diazépam, le sécobarbital sodique, l'alcool et la codéine ont été évaluées. En combinaison, ces agents ont des effets déprimeurs additifs. L'administration concomitante de diazépam altère particulièrement la fonction psychomotrice.

Emploi chez les enfants : L'innocuité et l'efficacité n'ayant pas été déterminées dans cette population, le nabilone n'est pas recommandé chez les moins de 18 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents du nabilone observés dans les essais cliniques sont les suivants : somnolence (66,0 %), vertiges (58,8 %), exultation psychologique (38,8 %), xérostomie (21,6 %), dépression (14,0 %), ataxie (12,8 %), vue brouillée (12,8 %), perturbation sensorielle (12,4 %), anorexie (7,6 %), asthénie (7,6 %), céphalées (7,2 %), hypotension orthostatique (5,2 %), euphorie (4,0 %) et hallucinations (2,0 %).

Les effets indésirables suivants ont été observés chez moins de 1 % des patients ayant reçu du nabilone dans le cadre d'essais cliniques : tachycardie, tremblements, syncope, cauchemars, distorsion de la perception du temps, confusion, dissociation, dysphorie, réactions psychotiques et convulsions.

Effets indésirables déclarés spontanément : Les effets indésirables suivants, présentés en ordre décroissant de fréquence par système ou appareil et indépendamment de tout lien de causalité avec le médicament, ont été signalés depuis la commercialisation du nabilone.

Sang et fonction hématopoïétique : Leucopénie.

Appareil cardiovasculaire : Hypotension et tachycardie.

Yeux et oreilles : Troubles visuels.

Appareil digestif : Xérostomie, nausées, vomissements et constipation.

Système nerveux : Hallucinations, dépression du SNC, stimulation du SNC, ataxie, stupeur, vertiges, convulsions, paresthésie péribuccale.

Psychiatrie : Somnolence, confusion, euphorie, dépression, dysphorie, dépersonnalisation, anxiété, psychose et labilité émotionnelle.

Effets divers et états pathologiques : Étourdissements, céphalées, insomnie, pensées anormales, douleur thoracique, absence d'effet et œdème du visage.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Signes et symptômes : Les signes et symptômes susceptibles d'être observés en cas de surdosage sont des épisodes psychotiques, hallucinations comprises, des réactions d'anxiété, une dépression respiratoire et le coma (aucun cas de surdosage de plus de 10 mg/jour n'a été signalé).

Traitement : On peut considérer qu'il y a surdosage, même aux doses prescrites, si le patient présente des symptômes de perturbation psychique. En pareil cas, le patient doit être gardé en observation dans un endroit calme, et des mesures de soutien, le réconfort du sujet entre autres, doivent être administrées. L'administration des doses subséquentes doit être suspendue jusqu'à ce que le patient retrouve son état mental initial; l'administration des doses courantes peut ensuite être reprise si l'état clinique le justifie. En pareil cas, on recommande de réduire la dose initiale.

En cas d'épisode psychotique, le patient doit si possible être traité de façon conservatrice. Soutien verbal et réconfort peuvent suffire en cas d'épisode psychotique et de réaction anxieuse modérés. L'administration d'un agent antipsychotique peut être utile dans les cas plus graves, cependant l'utilité de ces agents dans la psychose causée par les cannabinoïdes n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique. Leur emploi est étayé par l'expérience limitée que l'on a de l'utilisation des antipsychotiques dans le traitement du surdosage de cannabis. En raison du risque d'interactions médicament-médicament (p. ex., effets dépresseurs additifs du nabilone et de la chlorpromazine sur le SNC), ces patients doivent être surveillés de près.

Protéger les voies respiratoires et assurer une ventilation et une perfusion adéquates. Surveiller de près les signes vitaux de la victime, de même que les gaz sanguins, les électrolytes sériques, etc., et faire en sorte que ces paramètres demeurent à l'intérieur des limites acceptables. L'absorption gastro-intestinale des médicaments peut être réduite par l'administration de charbon activé, ce qui, dans plusieurs cas, est plus efficace que l'induction du vomissement ou le lavage gastrique. On recommande donc d'envisager l'administration de charbon activé au lieu ou en plus du lavage gastrique. Du reste, l'administration de doses répétées de charbon activé sur une certaine période peut accélérer l'élimination de certains médicaments qui ont été absorbés. S'assurer que les voies respiratoires du patient sont bien protégées pendant le lavage gastrique et l'administration du charbon.

Aucun compte rendu ne fait état de l'utilisation de la diurèse forcée, de la dialyse, de l'hémodialyse, de l'hémoperfusion sur charbon ou de l'administration de cholestyramine dans un cas de surdosage de nabilone. Lorsque la fonction rénale est normale, la majeure partie de la dose de nabilone est éliminée par voie biliaire.

Les cas de dépression respiratoire et d'état comateux requièrent un traitement de soutien symptomatique. Il faut prêter une attention particulière à la survenue d'hypothermie. Si la victime devient hypotendue, considérer l'administration de liquides, d'agents inotropes et(ou) de vasopresseurs.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

La dose habituelle de TEVA-NABILONE (nabilone) est de 1 ou 2 mg deux fois par jour. On recommande d'administrer la première dose la veille du début de la chimiothérapie. La deuxième dose est généralement administrée 1 à 3 heures avant la chimiothérapie. Au besoin, l'administration de nabilone peut continuer jusqu'à 24 heures après l'administration de la dose de l'agent anticancéreux. La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg en doses fractionnées.

TEVA-NABILONE est offert dans la teneur à 0,25 mg, entre autres, afin de permettre d'ajuster la posologie pour qu'elle cadre avec la plage thérapeutique. Il est d'ailleurs possible que la réponse du patient et sa tolérance personnelle requièrent un ajustement de la posologie. Si le patient

présente des symptômes de perturbation psychique, il est possible d'observer un surdosage, même aux doses prescrites. En pareil cas, le patient doit être gardé en observation dans un endroit calme, et des mesures de soutien, le réconfort entre autres, doivent être administrées. L'administration des doses subséquentes doit être suspendue jusqu'à ce que le patient retrouve son état mental initial; l'administration des doses courantes peut ensuite être reprise si l'état clinique le justifie. Le cas échéant, on recommande de réduire la dose initiale.

Les capsules TEVA-NABILONE contiennent du nabilone et ne doivent être administrées que par voie orale.

PRÉSENTATION

Capsules TEVA-NABILONE à 0,25 mg : Une capsule de gélatine dure n° 4 à coiffe opaque verte et à corps blanc portant l'inscription C403 imprimée sur la coiffe contient 0,25 mg de nabilone. Offert en flacons de 50 capsules.

Sur le plan juridique, TEVA-NABILONE (nabilone) est considéré comme un narcotique et est sujet aux mêmes mesures de contrôle que ces médicaments.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15 °C – 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-NABILONE (nabilone) est offert sous forme de capsules de gélatine dure contenant 0,25 mg de nabilone.

Les capsules de gélatine dure à 0,25 mg sont formées d'un corps blanc et d'une coiffe opaque verte portant l'inscription C403 imprimée à l'encre noire. Flacons de 50 capsules.

Composition des ingrédients non médicinaux

Les capsules de gélatine dure de nabilone contiennent 0,25 mg de nabilone ainsi que les ingrédients inactifs suivants : amidon pré-gélatinisé, povidone et talc. Les capsules comme telles contiennent les substances suivantes : AD &C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane et gélatine.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

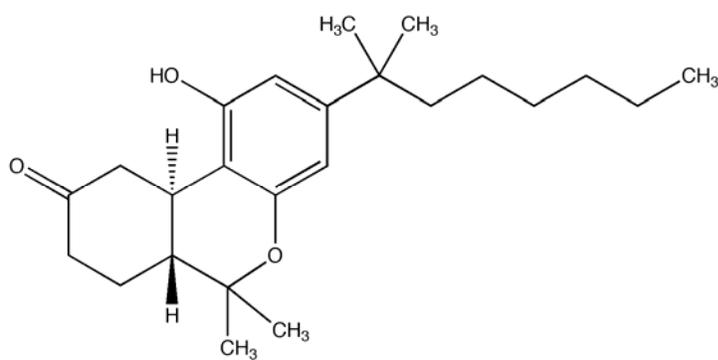
Dénomination courante : Nabilone

Dénomination systématique : (\pm)-*trans*-3-(1,1-diméthylheptyl)-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-9*H*-dibenzo[b,d]pyran-9-one

Formule moléculaire : $C_{24}H_{36}O_3$

Masse moléculaire : 372,5

Formule développée :



Description : Le nabilone se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé.

Solubilité : Le nabilone est insoluble dans l'eau.

Propriétés physico-chimiques : pKa (DMF 66 %/H₂O 34 %) : 13,5
Point de fusion : 158 °C – 160 °C
Log P : 6,909 (Coefficient de partage/hydrophobicité)

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsule de nabilone à 1 mg — Teva-Nabilone (Teva Canada Limitée, Canada) et ^NCesamet[®] (Valeant Canada Limitée, Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à répartition aléatoire comprenant deux traitements et deux séquences, menée en deux périodes chez 26 sujets à jeun en bonne santé ayant reçu une dose unique.

| Nabilone (1 x 1 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
|--|----------------|-----------------------|---------------------------------------|--------------------|
| Paramètre | Produit testé* | Produit de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | IC ₉₀ % |
| ASC _t (pg•h/mL) | 4729,51 | 4700,51 | 100,62 | 94,18 – 107,50 |
| | 5197,25 (42) | 5189,80 (45) | | |
| ASC _∞ (pg•h/mL) | 4915,90 | 4857,34 | 101,21 | 94,13 – 108,81 |
| | 5396,06 (42) | 5567,96 (44) | | |
| C _{max} (pg/mL) | 2214,85 | 2509,22 | 88,27 | 77,56 – 100,45 |
| | 2531,27 (53) | 2807,69 (50) | | |
| t _{max} [§] (h) | 1,74 (43) | 1,60 (48) | | |
| t _{1/2} [§] (h) | 3,34 (31) | 3,32 (26) | | |

* Capsules Teva-Nabilone à 1 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Capsules Cesamet[®] à 1 mg (Valeant Canada limitée, Canada).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

PHARMACOLOGIE

Le nabilone exerce des effets neurologique, endocrinien et cardiovasculaire chez les animaux, mais ceux-ci ne permettent pas nécessairement de prédire les effets du médicament en situation clinique.

Le nabilone produit une ataxie et une hypoactivité; administrée par voie orale, elle est deux fois plus active que le Δ^9 -THC. Chez le lapin et le singe rhésus, l'administration de doses respectives de 0,064 et de 0,01 mg/kg a entraîné une diminution modeste de la tension artérielle. Chez le singe rhésus, l'administration de doses massives de 3 mg/kg a causé des épisodes d'hypotension soutenue, alternant avec des épisodes d'hypertension soutenue. L'administration de doses de 0,064 mg/kg a causé une augmentation modeste, mais retardée, de la tension artérielle chez le chien.

Les effets psychoactifs du nabilone ont été évalués au moyen de tests comportementaux standard. Le nabilone a ralenti l'activité muricide chez le rat, diminué la réactivité des rats ayant subi une lésion du septum, ralenti l'autostimulation, réduit la consommation de nourriture et augmenté la réactivité au toucher. Dans la plupart des études de conditionnement opérant, le nabilone a réduit la réponse des animaux.

Le nabilone a contrecarré efficacement l'effet de la carmustine et de la méchloréthamine administrées en doses émétiques chez le chat. La naloxone a, quant à elle, contrecarré les effets antiémétiques du nabilone chez des chats dont le vomissement avait été induit par l'administration d'apomorphine ou de deslanoside.

Le nabilone est absorbé rapidement chez le rat, le chien, le singe et l'homme, après quoi elle subit un métabolisme important.

Il semble que deux voies métaboliques majeures concourent à la biotransformation du nabilone. La première est la réduction enzymatique stéréospécifique menant aux isomères de configuration RRR et SSS du *carbinol*, et la deuxième, l'oxydation enzymatique directe de la chaîne aliphatique latérale, sans réduction précédente de la fonction cétone en position 9, conduisant à la formation d'analogues possédant une fonction alcool et une fonction carboxylique.

Chez le chien, la réduction stéréospécifique semble être la voie métabolique la plus importante, voire la seule. Cette hypothèse est étayée par le fait que l'on retrouve de fortes concentrations de l'isomère SSS du métabolite *carbinol* dans le plasma et le tissu cérébral du chien, par rapport aux concentrations que l'on observe chez le singe. Chez le chien, les concentrations plasmatiques maximales de nabilone et du métabolite SSS s'observent deux heures après l'administration de la dose orale. Les concentrations du métabolite *carbinol* étaient 3 à 4 fois plus élevées que les concentrations de nabilone, et ensemble, elles représentaient essentiellement toute la quantité de radioactivité mesurée dans le plasma. Les concentrations du *carbinol* de configuration SSS étaient 2 à 4 fois plus élevées dans le tissu cérébral que dans le plasma. La demi-vie plasmatique du nabilone est d'environ 2 heures, tandis que celle de la radioactivité et du métabolite dépassait les 30 heures. De plus, après administration répétée du médicament, une accumulation du (SSS)-*carbinol* a été observée dans le tissu cérébral du chien, mais non dans celui du singe. On croit que la présence de ces fortes concentrations de métabolite dans le plasma et le cerveau

pourrait, avec le temps, avoir joué un rôle dans la toxicité du nabilone observée dans les études de toxicité à long terme menées chez le chien.

La cinétique du nabilone observée chez le singe est différente de celle observée chez le chien, mais elle s'apparente à celle observée chez l'homme (voir MODE D'ACTION). De plus, il semble que, chez le singe comme chez l'homme, les deux voies métaboliques concourent à la biotransformation, l'oxydation enzymatique directe étant dans ce cas aussi la plus importante des deux.

Effets antiémétiques du nabilone chez l'animal

L'activité antiémétique du nabilone a été évaluée chez le chat contre les vomissements induits par la carmustine (BCNU) et la méchloréthamine (HN2). En l'absence de traitement préalable, 50 % des animaux (11 essais sur 22) ayant reçu de 10 à 20 mg/kg de BCNU ont vomi après un temps de latence moyen de 145 minutes. *A contrario*, après prétraitement par le nabilone, aucun animal dans 14 essais n'a eu de vomissements par suite de l'administration de BCNU. À raison de 5 mg/kg, la HN2 provoque coup sur coup des vomissements rapidement, le temps de latence étant en moyenne de 15 minutes. Or en présence de nabilone, la HN2 n'a provoqué de vomissements que dans 2 essais sur 8, et encore après un temps de latence moyen de 209 minutes.

Le nabilone réduit efficacement les vomissements provoqués par le cisplatine chez le pigeon. Ainsi l'administration IM de doses d'à peine 0,02 mg/kg a-t-elle suffi à réduire les épisodes de vomissements induits par une dose de cisplatine de 8 mg/kg IV chez le pigeon. Le nabilone est environ 80 à 160 fois plus puissant que la prochlorpérazine dans ce modèle animal. La prochlorpérazine bloque efficacement les vomissements induits par l'administration IV de doses d'apomorphine de 0,125, 0,25 et 0,5 mg/kg, alors que le nabilone, par ailleurs, s'est avéré totalement inefficace pour contrer les vomissements induits par l'administration de doses de 0,008, 0,016 et 0,032 mg/kg IV du même émétique.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Du nabilone radiomarqué au ^{14}C et formulé dans du PVP a été administré par voie orale à deux sujets à jeun, à une dose de 2 mg contenant 48 μCi de radioactivité. La concentration de ^{14}C -nabilone (équivalent radioactif) a atteint environ 10 ng/mL au bout de 1 à 2 heures, après quoi elle a diminué de manière exponentielle. Après l'administration orale de ^{14}C -nabilone dans du PVP, 60 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces et 24 % dans l'urine, soit au total 84 %.

Des études ont été menées par voie intraveineuse à partir d'une solution obtenue par dissolution de nabilone dans de l'éthanol. L'administration IV d'une dose de 0,5 mg de ^{14}C -nabilone à 5 sujets normaux a entraîné une ASC plasmatique moyenne de 90 ng•h/mL. Environ 22 % de la radioactivité a été récupérée dans les urines et environ 67 % dans les fèces. Moins de 1 % a été expiré sous forme de CO_2 .

L'ASC plasmatique moyenne observée chez deux sujets ayant reçu une dose orale de 2 mg s'est élevée à 345 ng•h/mL. Le pourcentage de radioactivité excrétée dans l'urine et les fèces après administration orale de nabilone cadrait avec celui observé après administration intraveineuse.

Cette observation confirme la supposition que la majeure partie de la dose orale est absorbée. Ces résultats indiquent en outre que dans l'intervalle des doses étudiées, l'élimination du médicament est indépendante de la voie d'administration et de l'ampleur de la dose.

De la ¹⁴C-nabilone (0,5 mg, 12 µCi) a été administrée par voie intraveineuse à 5 sujets. Après l'administration du composé, les concentrations plasmatiques de la radioactivité totale ont décliné de manière au moins biphasique, la phase initiale représentant l'absorption et la distribution tissulaire, et la phase tardive, probablement le métabolisme et l'excrétion ultérieure du médicament.

Le métabolite hydroxylé se forme rapidement et est éliminé plus lentement que la molécule mère. Chez les cinq sujets, la demi-vie plasmatique moyenne de la radioactivité totale s'est élevée à 20,6 ± 1,3 heures (intervalle de 17 à 25 heures).

L'administration chronique de nabilone, soit 1 mg *po tid* pendant 14 jours, n'a pas entraîné d'accumulation importante ni du nabilone, ni de son métabolite *carbinol*.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale du nabilone a été évaluée à > 1000 mg/kg chez la souris, > 2000 mg/kg chez le rat, > 1 mg/kg chez le chat et > 5 mg/kg chez le singe. Chez le chien, la DL₅₀ orale et la DL₅₀ intraveineuse sont toutes supérieures à 1 mg/kg. Les signes de toxicité observés comprenaient l'hypoactivité, l'ataxie et la dépression respiratoire chez toutes les espèces. Les chiens ayant reçu une dose intraveineuse unique de 1 mg/kg sont devenus rapidement ataxiques et ont perdu connaissance pendant environ 48 heures.

Toxicité subaiguë

Rat : Du nabilone a été administré à des rats pendant 14 jours consécutifs, à raison de 0,8 mg/kg par voie intraveineuse. Deux animaux sont décédés durant l'étude. Les effets observés après l'administration comprenaient les manifestations suivantes : abolition du réflexe de redressement, convulsions cloniques intermittentes, hypnose, vocalisation, réaction de Straub et hypothermie.

Pendant 92 jours, des rats ont reçu des doses de nabilone de 6,25, 12,50 et 25,00 mg/kg administrées par le biais de leur alimentation. De l'hypothermie a été observée pendant les 24 premières heures chez tous les animaux traités. Durant la première semaine, les rats recevant la dose la plus élevée étaient catatoniques et présentaient une hyperirritabilité au toucher. Une diminution du gain pondéral légère ou modérée a été observée dans tous les groupes traités.

Chien : Des chiens ont reçu des doses intraveineuses de nabilone de 0,4 mg/kg/jour pendant 14 jours. Les effets observés à la suite de l'administration du composé comprenaient les

manifestations suivantes : hyperirritabilité au toucher, sédation, dépression respiratoire, tremblements fins, ataxie et anorexie. Une thrombophlébite s'est développée au point d'injection chez tous les chiens.

D'autres chiens ont reçu des doses de nabilone de 0,25, 0,5 ou 1,0 mg/kg/jour par voie orale pendant 3 mois. Des cas d'ataxie ont été observés durant la première semaine dans les groupes recevant la dose intermédiaire et la dose élevée, et des cas d'anorexie ont été notés dans le groupe recevant la plus forte dose.

Toxicité chronique

Une étude devant durer un an a été amorcée, mais en raison d'un taux de mortalité élevé, on y a mis fin après 7 mois. Dans cette étude, des chiens au nombre de 8 par niveau de dose ont reçu des doses orales de nabilone de 0,5, 1,0 et 2,0 mg/kg/jour. La plupart des animaux ont eu des convulsions avant de trépasser. Aucune lésion histopathologique n'a été observée dans le cerveau ou les autres tissus. On croit que les convulsions et les décès observés chez ces chiens ont été causés par l'accumulation d'un métabolite toxique dans le plasma et le cerveau.

Une étude sur la toxicité subaiguë a été menée chez le chien, dans laquelle la toxicité du nabilone a été comparée à la toxicité du *carbinol* de configuration SSS. Nabilone et (*SSS*)-*carbinol* ont été administrés par voie intraveineuse à la dose de 2 mg/kg durant 5 jours à un mâle et une femelle par agent. Un chien ayant reçu le nabilone est devenu moribond et a été sacrifié le lendemain. Anorexie, ataxie, hypoactivité, vomissements et frissons ont été observés dans les deux groupes de traitement. Les concentrations plasmatiques de (*SSS*)-*carbinol* étaient de 27 à 37 fois plus élevées que les concentrations de nabilone. Aucun cas de convulsion n'a été observé. Les concentrations tissulaires du (*SSS*)-*carbinol* n'ont pas été déterminées, non plus que les concentrations de nabilone dans le cerveau.

Des doses de nabilone de 0,0, 0,1, 0,5 et 2,0 mg/kg/jour ont été administrées par sonde nasogastrique à des singes rhésus pendant un an. Un groupe additionnel d'animaux ont reçu des doses de 2,0 mg/kg/jour sur une base intermittente : périodes de traitement de deux semaines entrecoupées d'un intervalle de deux semaines sans traitement. Les seules modifications observées ont été une hypoactivité et une sédation, qui se sont produites au cours des deux premiers jours du traitement chez les animaux ayant reçu les doses intermédiaire et élevée. Une anorexie passagère et des cas isolés d'ataxie et de vomissements ont également été observés chez les animaux du groupe à dose élevée.

Études sur le pouvoir tératogène

Des rates gravides ont reçu des doses orales de nabilone de 1, 4 et 12 mg/kg du 6^e au 15^e jour de la gestation. Hypoactives au cours des trois premiers jours du traitement, les rates devenaient hyperirritables et présentaient une hypertonie lorsqu'on les manipulait. Anorexie et perte de poids ont été observées dans tous les groupes de traitement. La taille des portées a diminué et le nombre de résorptions a augmenté. Le poids corporel des fœtus issus des animaux traités a accusé une légère diminution.

Des lapines gravides ont reçu des doses orales de nabilone de 0,7, 1,6 et 3,3 mg/kg du 6^e au 18^e jour de la gestation. Anorexie et perte de poids ont été observées dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée. Une lapine du groupe sous dose faible et une autre du groupe

sous dose intermédiaire ont avorté, et trois avortements ont aussi eu lieu dans le groupe à dose élevée. De plus, une augmentation du nombre de résorptions a été observée dans les groupes à doses intermédiaire et élevée.

Études sur la reproduction

Des rats ont reçu des doses de nabilone de 1, 4 ou 12 mg/kg par le biais de leur alimentation. Mâles et femelles ont été traités pendant respectivement 60 et 17 jours avant l'accouplement; chez les femelles, l'administration du nabilone s'est poursuivie pendant toute la période couvrant l'accouplement, la gestation et l'allaitement. Une diminution dose-dépendante du poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée chez les animaux des deux sexes. Dans le groupe ayant reçu la dose élevée, la taille moyenne de la portée de petits nés vivants a accusé une diminution en raison d'une hausse de la mortalité.

Études périnatale et postnatale

Entre le 14^e jour de la gestation et le 21^e jour du post-partum, des rates gravides ont reçu par gavage des doses de nabilone de 1, 4 et 12 mg/kg. La consommation de nourriture et le gain pondéral des mères traitées ont diminué. La taille des portées et le taux de survie moyens ont accusé une diminution significative dans le groupe à dose élevée : en effet, seules 4 portées ont survécu au-delà du 7^e jour du post-partum ainsi que pendant le reste de l'étude. La survie de la progéniture du groupe sous dose intermédiaire a légèrement diminué. Le poids initial des petits des animaux des groupes à doses intermédiaire et élevée a diminué, et des cas d'hypothermie ont été observés chez les petits du groupe ayant reçu la dose élevée.

Test de létalité dominante chez le rat

Les résultats de deux études, menées avec un coprécipité nabilone-PVP, n'indiquent pas de létalité dominante.

Test des micronoyaux

Le traitement par le nabilone n'a pas eu d'effet sur la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse de rats.

Hypothermie chez le rat

Le nabilone produit une hypothermie chez le rat, indépendamment de l'âge, du sexe ou de l'état nutritionnel de l'animal.

RÉFÉRENCES

1. Aapro, M.S., Dupont, D.: Dose-finding study of a new schedule of administration of nabilone (Cesamet), an antiemetic cannabinoid drug. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1985; 14(Suppl.):S1.
2. Archer, R. A., Blanchard, W.B., Day, William A., Johnson, Douglas W., Lavagnino, E.R., and Ryan, C.W.: Cannabinoids.3. ¹Synthetic Approaches to 9-Ketocannabinoids. Total Synthesis of Nabilone, *J. Org. Chem.*, (June), 1977; 42/13:2277-2284.
3. Borison, H.L., McCarthy, L.E., and London, S.W.: Cannabinoids and emesis, *N. Engl. J. Med.*, 1978; 298/26:1480-1481.
4. Castaner, J., Weetman, D.F.: Nabilone. *Drugs Future (Spain)*, 1978; 3/3:207-210.
5. Craigmill, Arthur L.: Cannabinoids and handling-induced convulsions. *Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behaviour*, 1979; 4/1:51-63.
6. Crawford, S.M., Buckman, R: Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatinum: A double blind study. *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.*, 1986; 3(1):39-42.
7. Dewey, W.L.: Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, (June), 1986; 38(2):151-178.
8. Dodds, L.: Cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharm. J.*, (May 10), 1986; 236(6379):588-590.
9. Forest, G.J., Cunningham, D., Hutcheon, A., Moss, R., Young, T. Soukop, M.: Nabilone, prochlorperazine and dexamethasone - Good antiemetic control with few side effects. *Br. J. Cancer*, 1986;54(1):201.
10. Herman, T.S., Jones, S.E., Dean, J., et al.: Nabilone: A potent antiemetic cannabinol with minimal euphoria. *Biomedicine*, 1977; 27:331-334.
11. Herman, T.S., Einhorn, L.H., Jones, S.E., et al.: Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, (June 7), 1979; 300/23:1295-1297.
12. Lemberger, L.: From “grass” roots to clinical utility. *Clin. Pharmacol. Ther.*, (January), 1986; 39(1):1-4.
13. Lemberger, L., and Rowe, H.: Clinical pharmacology of nabilone, a cannabinol derivative. *Clin. Pharmacol. Ther.*, (December), 1975; 18/06:720-726.
14. Markham, J.K., Hanasono, G.K., Adams, E.R., and Owen, N.V.: Reproduction studies on nabilone, A synthetic 9-ketocannabinoid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1979; 48/1:A-119.

15. McCarthy, L.E., and Borison, H.L.: Antiemetic activity of nabilone: A cannabinol derivative, reversed by naloxone in awake cats, *Pharmacologist*, 1977; 19/578:230.
16. Nagy, C.M., Furnas, B.E., Einhorn, L.H., and Bond, W.H.: Nabilone (N) antiemetic crossover study in cancer chemotherapy patients. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 1978; 19/118:30.
17. Pomeroy, M., Fennelly, J.J., Towers, M.: Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, (July), 1986; 17(3):285-288.
18. Rubin, A., Lemberger, L., Warrick, P., et al.: Physiologic disposition of nabilone, a cannabinol derivative, in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, (July), 1977; 22/1:85-91.
19. Stark, P., and Archer, R.A.: Preclinical pharmacologic profile of a psychoactive cannabinoid. *Pharmacologist*, 1975; 17:210.
20. Stark, P., and Dews, P.B.: Cannabinoids, I. Behavioural Effects, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, (July), 1980; 214/1:124-130 (July).
21. Stark, P., and Dews, P.B.: Cannabinoids, II. Cardiovascular Effects, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980; 214/1:131-138.
22. Steele, N., Gralla, R.J., Braun, D.W., and Young, C.W.: Double-Blind Comparison of the Antiemetic Effects of Nabilone and Prochlorperazine on Chemotherapy-induced Emesis, *Cancer Treat. Rep.*, 1980; 64/2-3:219-224.
23. Thierman-Duffaud, D.: Antiemetics and anti-neoplastic chemotherapy. (Fr.,Tr.). *Sem. Hop. Paris*, (May 22), 1986; 62(23):1741-1744.
24. Triozzi, P., Laszlo, J.: Nausea and vomiting. In: Rakel, R.E., Ed., *Conns Current Therapy*, Philadelphia: Saun 1986. pp.5-9.
25. Ward, A., and Holmes, B.: A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 1985, 30(2):127-144.
26. Monographie de ^NCESAMET[®], Valeant Canada limitee/Limited, Date de révision: 17 mars 2009, Numéro de contrôle: 124406.
27. Étude de biodisponibilité comparative menée sur des capsules de Teva-Nabilone à 1 mg et des capsules de ^NCESAMET[®] à 1 mg chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

(N) TEVA-NABILONE nabilone

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-NABILONE (nabilone) est indiqué pour le traitement des nausées et des vomissements graves associés à une thérapie anticancéreuse.

Les effets de ce médicament :

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

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

Ne prenez pas TEVA-NABILONE dans les cas suivants :

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

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux de TEVA-NABILONE est le nabilone, un agent cannabinoïde synthétique.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les capsules TEVA-NABILONE renferment les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, AD &C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, gélatine, povidone et talc.

Les formes posologiques sont :

TEVA-NABILONE (nabilone) est offert en capsules renfermant 0,25 mg de nabilone, à prendre par voie orale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Comme TEVA-NABILONE réduit souvent les capacités

mentales et physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses, ne conduisez pas un véhicule, ne faites pas fonctionner de machines et n'effectuez pas des tâches qui demandent de la vigilance tant que les effets de TEVA-NABILONE n'auront pas disparu.

- Durant la prise de TEVA-NABILONE, ne prenez ni alcool, ni sédatifs, somnifères ou autres substances pouvant avoir un effet sur le système nerveux sans consulter votre médecin.
- TEVA-NABILONE doit être pris avec une extrême prudence si vous présentez un dysfonctionnement hépatique grave ou si vous avez des antécédents de troubles affectifs non psychotiques.

AVANT d'utiliser TEVA-NABILONE, informez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous prenez d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre, ou encore des produits naturels ou à base de plantes médicinales;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous êtes allergique au nabilone, l'ingrédient principal de TEVA-NABILONE, ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir « Les ingrédients non médicinaux sont »);
- vous souffrez d'hypertension ou de troubles cardiaques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Durant la prise de TEVA-NABILONE, ne commencez pas à prendre de nouveaux médicaments, incluant les produits naturels et ceux à base d'herbes médicinales, sans avoir consulté votre médecin. Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous vous êtes procurés en vente libre.

TEVA-NABILONE peut interagir avec les agents suivants :

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'étiquette apposée sur votre contenant de médicament devrait vous indiquer quelle quantité vous devez prendre et à quelle fréquence. Si vous n'êtes pas certain, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez **pas** plus de doses que le médecin vous l'a prescrit et n'en prenez pas plus souvent.

Votre médecin vous a prescrit TEVA-NABILONE pour votre utilisation seulement. Ne laissez personne d'autre l'utiliser.

Dose habituelle chez l'adulte :

Vous prendrez TEVA-NABILONE avant votre traitement de chimiothérapie et, au besoin, après le traitement. Selon les risques de nausées ou de vomissements que pourrait provoquer votre traitement, votre médecin vous indiquera la quantité de médicament à prendre et sa fréquence d'administration. Suivez les directives qu'il vous a données à ce sujet. Selon votre réaction à TEVA-NABILONE, votre médecin pourra ajuster la posologie.

Avalez la capsule entière sans l'ouvrir, l'écraser ni la mâcher.

Surdosage :

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

Même en respectant les doses prescrites, il est possible qu'un surdosage survienne. Si vous avez des symptômes psychiatriques (p. ex., idées bizarres, hallucinations), communiquez immédiatement avec le Centre antipoison ou rendez-vous au service des urgences le plus près.

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le Centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

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

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

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

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SUSPECTÉS**

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

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

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 5005 (anglais);
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : Le 31 août 2012