

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>N</sup>APO-NABILONE

(Nabilone)

Capsules de 1 mg, 0,50 mg, et 0,25 mg

Antiémétique

Apotex Inc.  
150 Signet Drive  
(Toronto) Ontario  
M9L 1T9

Date de préparation :  
15 mai 2015

N° de contrôle de la présentation : 172451

## NOM DU MÉDICAMENT

<sup>N</sup>APO-NABILONE  
(nabilone)

## CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antiémétique

## MODE D'ACTION

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

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

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

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire, à dose unique, avec permutation, a été menée auprès d'hommes et de femmes volontaires en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du nabilone ont été mesurés et comparés après

l'administration d'une dose orale unique (1 capsule de 1 mg) d'APO-NABILONE en capsules à 1 mg (Apotex Inc.) et de <sup>N</sup>CESAMET® (nabilone) en capsules à 1 mg (Valeant Canada limitée). Les résultats observés chez les 21 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

Nabilone (1 x 1 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (pg•h/mL)	4 096,77 4 377,72 (38)	4 290,23 4 480,30 (29)	95,5	87,3 – 104,5
ASC <sub>inf</sub> (pg•h/mL)	4 313,99 4 598,14 (38)	4 554,25 4 864,10 (27)	94,7	86,4 – 103,8
C <sub>max</sub> (pg/mL)	1 900,81 2 079,50 (46)	2 241,99 2 406,70 (35)	84,8	70,5 – 101,9
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,39 (45)	1,50 (51)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	11,49 (29)	12,72 (41)		
* APO-NABILONE (nabilone) en capsules à 1 mg (Apotex Inc.) <sup>†</sup> <sup>N</sup> CESAMET® (nabilone) en capsules à 1 mg (Valeant Canada limitée) a été acheté au Canada. <sup>§</sup> Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

## INDICATION

### **Adultes : > 18 ans**

APO-NABILONE (nabilone) est indiqué pour le traitement de la nausée et des vomissements aigus liés à la chimiothérapie anticancéreuse.

**Pédiatrie : < 18 ans**

L'innocuité et l'efficacité du nabilone chez les enfants n'ont pas été établies et son utilisation chez cette population de patients n'est donc pas recommandée.

**Gériatrie : > 65 ans**

APO-NABILONE doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées (voir PRÉCAUTIONS).

**CONTRE-INDICATIONS**

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

**MISES EN GARDE**

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

APO-NABILONE ne doit pas être pris de façon concomitante avec de l'alcool, des sédatifs et des hypnotiques ou autres substances psychotomimétiques.

L'emploi d'APO-NABILONE n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou allaitantes ni chez les enfants, car aucune étude n'a porté sur l'innocuité du médicament chez ce type de patients.

**PRÉCAUTIONS**

Le nabilone altère souvent les capacités mentales et/ou physiques requises pour accomplir des tâches qui pourraient se révéler dangereuses, comme conduire une automobile ou faire fonctionner des machines; le patient doit en être clairement averti et se voir interdire la

conduite d'un véhicule ou toute autre activité dangereuse tant que persisteront les effets du nabilone.

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

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

*Interactions médicamenteuses* : On a évalué les interactions possibles entre le nabilone et le diazépam, le sécobarbital de sodium, l'alcool et la codéine. Les effets dépresseurs de ces agents sont cumulatifs. Les fonctions psychomotrices sont particulièrement altérées lors de l'administration concomitante de nabilone et de diazépam.

*Enfants* : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'APO-NABILONE chez cette population de patients n'est donc pas recommandée.

### EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables du nabilone les plus souvent observés au cours des essais cliniques et leur fréquence sont les suivants : somnolence (66,0 %), vertige (58,8 %), agitation psychologique (38,8 %), sécheresse de la bouche (21,6 %), dépression (14,0 %), ataxie (12,8 %), vision trouble (12,8 %), troubles sensoriels (12,4 %), anorexie (7,6 %), asthénie (7,6 %), céphalée (7,2 %), hypotension orthostatique (5,2 %), euphorie (4,0 %) et hallucinations (2,0 %).

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

*Effets indésirables signalés de façon spontanée* : Les réactions indésirables suivantes, classées par appareil ou par système et par ordre décroissant de fréquence, ont été signalées depuis la commercialisation du nabilone. Tous les événements sont énumérés, sans égard au lien de causalité.

*Système sanguin et hématopoïétique* : leucopénie.

*Système cardiovasculaire* : hypotension et tachycardie.

*Yeux et oreilles* : troubles de la vision.

*Appareil digestif* : sécheresse de la bouche, nausée, vomissements et constipation.

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

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

*États divers et affections mal définies* : étourdissements, céphalée, insomnie, pensées anormales, douleurs thoraciques, absence d'effet et œdème facial.

### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

*Signes et symptômes* : Les signes et symptômes susceptibles de se produire sont des épisodes psychotiques, y compris des hallucinations, de l'anxiété, une dépression respiratoire et un

coma (aucun cas de surdosage de plus de 10 mg/jour n'a pas été signalé à ce jour).

*Traitement* : On peut considérer qu'un surdosage s'est produit, même à la dose prescrite, si des symptômes psychiatriques incommodes sont apparus. Dans ce cas, le patient doit être gardé en observation dans un milieu calme et des mesures de soutien doivent être prises, y compris pour rassurer le patient. L'administration du médicament doit être suspendue jusqu'à ce que le patient revienne à son état psychique normal. L'administration peut alors être reprise normalement, si cela est indiqué sur le plan clinique. Dans ce cas, une dose initiale plus faible est conseillée.

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

On doit s'assurer que les voies respiratoires du patient sont libres et assister la ventilation et l'irrigation. On doit surveiller de près, entre autres, les signes vitaux, les gaz sanguins et les taux d'électrolytes sériques, et les maintenir dans les limites acceptables. L'absorption du médicament dans le tractus gastro-intestinal peut être réduite par l'administration orale de charbon activé qui, dans bien des cas, est plus efficace que de provoquer des vomissements ou d'effectuer un lavage gastrique. Il est recommandé d'utiliser du charbon activé au lieu ou en complément de la vidange gastrique. L'administration répétée de charbon activé pendant un certain temps peut accélérer l'élimination de plusieurs médicaments. Il faut dégager les voies respiratoires du patient lors de la vidange gastrique ou de l'administration de charbon activé.

L'utilisation de la diurèse forcée, de la dialyse péritonéale, de l'hémodialyse, de l'hémoperfusion sur charbon activé ou de cholestyramine n'a pas été signalée. Lorsque la fonction rénale est normale, la dose de nabilone est en grande partie éliminée par le système biliaire.

La prise en charge de la dépression respiratoire et du coma consiste à instaurer un traitement symptomatique et à prodiguer des soins de soutien. On doit être particulièrement attentif à la survenue d'une hypothermie. Si le patient montre des signes d'hypotension, l'administration de liquides, d'agents inotropes et/ou vasopresseurs est à envisager.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes :

La dose habituelle chez l'adulte est de 1 mg ou 2 mg d'APO-NABILONE (nabilone) deux fois par jour. La première dose doit être prise la nuit précédant la première administration du médicament de chimiothérapie. La deuxième dose est généralement administrée de 1 à 3 heures avant la chimiothérapie. Au besoin, l'administration d'APO-NABILONE peut se poursuivre jusqu'à 24 heures après l'administration du médicament de chimiothérapie. La dose maximale quotidienne est de 6 mg en plusieurs administrations.

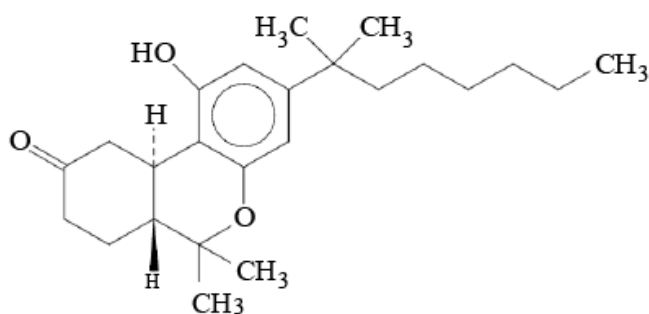
Afin de permettre des ajustements de doses se situant dans l'intervalle thérapeutique, APO-NABILONE est offert en capsules dosées à 0,25 mg et 0,5 mg. Ces ajustements peuvent s'avérer nécessaires chez certains patients pour optimiser la réponse et la tolérance au traitement. Le surdosage peut se produire même aux doses prescrites et se manifester par des symptômes psychiatriques gênants. Dans de tels cas, le patient devra être gardé en observation dans un environnement calme et des mesures de soutien doivent être prises, y compris pour rassurer le patient. L'administration du médicament doit être suspendue jusqu'à ce que le patient revienne à son état psychique normal. L'administration peut alors être



reprise normalement, si cela est indiqué sur le plan clinique. Dans ce cas, une dose initiale plus faible est conseillée.

APO-NABILONE est un médicament contenant du nabilone offert en capsules et destiné à l'administration orale uniquement.

### FORMULE DÉVELOPPÉE ET CARACTÉRISTIQUES CHIMIQUES



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

*Poids moléculaire :* 372,54 g/mol.

*Nom propre :* nabilone.

*Nom chimique :* (+)-*trans*-3-(1,1-diméthyl-heptyl)-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-9H-dibenzo(b,d),pyran-9-one.

*Description :* solide de couleur blanche à jaune pâle.

*Composition :*

Chaque capsule APO-NABILONE à 0,25 mg contient les ingrédients suivants : 0,25 mg de

nabilone, jaune D&C n° 10, bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 40, gélatine, povidone, amidon pré-gélatinisé, talc et dioxyde de titane.

Chaque capsule APO-NABILONE à 0,5 mg contient les ingrédients suivants : 0,5 mg de nabilone, rouge D&C n° 33, jaune D&C n° 10, rouge FD&C n° 40, gélatine, povidone, amidon pré-gélatinisé, talc et dioxyde de titane.

Chaque capsule APO-NABILONE à 1 mg contient les ingrédients suivants : 1 mg de nabilone, bleu FD&C n° 2, gélatine, oxyde de fer rouge, povidone, amidon pré-gélatinisé, talc et dioxyde de titane.

Les enveloppes des capsules portent une inscription imprimée à l'encre noire comestible. L'encre de l'inscription contient de l'hydroxyde d'ammonium, de l'oxyde de fer noir, du propylène glycol et de la gomme-laque.

#### *Stabilité et recommandations d'entreposage*

Conserver à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique.

### FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

APO-NABILONE en capsules à 0,25 mg : chaque capsule de gélatine dure composée d'un corps opaque blanc et d'une coiffe opaque verte portant l'inscription « APO 0,25 » à l'encre noire est remplie d'une poudre granuleuse blanche ou blanc cassé et contient 0,25 mg de nabilone. Offert en bouteilles de 50 capsules.

APO-NABILONE en capsules à 0,5 mg : chaque capsule de gélatine dure composée d'un corps opaque blanc et d'une coiffe opaque rouge portant l'inscription « APO 0,5 » à l'encre noire est remplie d'une poudre granuleuse blanche ou blanc cassé et contient 0,5 mg de nabilone. Offert en bouteilles de 50 capsules.

APO-NABILONE en capsules à 1 mg : chaque capsule de gélatine dure composée d'un corps opaque blanc et d'une coiffe opaque bleue portant l'inscription « APO 1 » à l'encre noire est remplie d'une poudre granuleuse blanche ou blanc cassé et contient 1 mg de nabilone. Offert en bouteilles de 50 capsules.

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

### PHARMACOLOGIE

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

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

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

Le nabilone s'est révélé être un antagoniste efficace des effets émétiques associés à l'administration de doses de carmustine et de méchloréthamine chez le chat. La naloxone a contrecarré l'action antiémétique du nabilone dans le traitement des vomissements induits par l'apomorphine ou la deslanoside chez le chat.

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

Deux voies métaboliques principales semblent entrer en jeu dans la biotransformation du nabilone. L'une est la réduction enzymatique stéréospécifique du nabilone entraînant la production de deux métabolites, le (2*R*,1*S*)-carbinol et le (3*S*)-carbinol. La seconde voie métabolique possible est l'oxydation enzymatique directe de la chaîne latérale aliphatique du nabilone, sans réduction préalable du groupement cétone en position 9, produisant des analogues hydroxyliques et carboxyliques.

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

Chez le chien, les concentrations plasmatiques maximales du nabilone et du métabolite (3*S*)-carbinol sont atteintes deux heures après l'administration d'une dose orale. La concentration de carbinol est de 3 à 4 fois plus élevée que celle du nabilone et ces deux concentrations additionnées représentent presque tout le radiocarbone présent dans le plasma. La concentration de (3*S*)-carbinol dans le tissu cérébral est de 2 à 4 fois supérieure à celle du plasma. La demi-vie plasmatique du nabilone est de 2 heures environ, alors que celle du radiocarbone et du métabolite est de plus de 30 heures. En outre, après l'administration répétée de doses de nabilone, le (3*S*)-carbinol s'accumule dans le tissu cérébral chez le chien, mais non chez le singe. On pense que la présence de concentrations élevées de métabolites dans le plasma et le cerveau a pu, à terme, jouer un rôle dans la toxicité du nabilone observée dans le cadre d'une étude à long terme chez le chien.

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

*Action antiémétique du nabilone chez les animaux :*

L'activité antiémétique du nabilone a été évaluée comparativement à la carmustine (BCNU) et à la méchloréthamine (HN2) chez le chat. Sans traitement préalable, des doses de 10 à 20 mg/kg de carmustine ont provoqué des vomissements à une fréquence de 50 pour cent (11 essais sur 22) avec un temps de latence moyen de 145 minutes. En revanche, un traitement préalable par le nabilone a prévenu les vomissements induits par la carmustine dans l'ensemble des 14 essais. Il s'est avéré que la méchloréthamine administrée à raison de 5 mg/kg a systématiquement et rapidement entraîné des vomissements, avec un temps de latence moyen de 15 minutes. Lorsqu'un traitement préalable par le nabilone était administré, les vomissements induits par la méchloréthamine ont été observés uniquement dans 2 essais sur 8, après un temps de latence moyen de 209 minutes.

Le nabilone atténue les vomissements induits par le cisplatine chez le pigeon.

L'administration intramusculaire de nabilone à des doses aussi faibles que 0,02 mg/kg a réduit les épisodes de vomissements induits par l'administration intraveineuse d'une dose de 8 mg/kg de cisplatine. Le nabilone est environ 80 à 160 fois plus efficace que la prochlorpérazine dans ce modèle expérimental. L'administration intraveineuse de doses de 0,125, 0,25 et 0,5 mg/kg de prochlorpérazine contrecarre efficacement les vomissements induits par l'apomorphine. Par contre, l'administration intraveineuse de doses de 0,008, 0,016 et 0,032 mg/kg de nabilone était totalement inefficace pour contrecarrer les vomissements induits par l'apomorphine.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Une dose de 2 mg de nabilone marqué au carbone 14 (48  $\mu$ Ci) contenant du polyvinylpyrrolidone (PVP) comme excipient a été administrée par voie orale à deux sujets à jeun. La concentration plasmatique de nabilone marqué au carbone 14 a atteint approximativement 10 ng/mL en 1 à 2 heures, puis a décru de façon exponentielle avec le temps. Après l'administration orale du complexe  $^{14}$ C-nabilone-PVP, 60 % de la radioactivité totale a été récupérée dans les selles et 24 % dans l'urine, soit un taux de récupération de 84 %.

On a mené des études sur l'administration intraveineuse d'une solution obtenue par dissolution du nabilone dans l'éthanol. Une dose intraveineuse de 0,5 mg de nabilone marqué au carbone 14 a été administrée à 5 sujets normaux. L'aire moyenne sous la courbe de la concentration plasmatique résultante était de 90 ng/h/mL. Environ 22 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et environ 67 % dans les selles. Moins de 1 % s'est retrouvée dans le CO<sub>2</sub> expiré.

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

Ces résultats appuient l'hypothèse que la plus grande partie de la dose orale est absorbée. Ils suggèrent en outre que, dans la fourchette de doses étudiées, l'élimination du médicament ne dépend pas de la voie d'administration ni de la dose.

Du nabilone marqué au carbone 14 (0,5 mg, 12  $\mu$ Ci) a été administré par voie intraveineuse à 5 sujets. Après l'administration, la radioactivité totale a disparu du plasma selon un tracé suivant au moins deux phases; la première phase correspondant à l'absorption et à la distribution du médicament dans les tissus et la seconde phase correspondant probablement à la biotransformation et à l'excrétion du médicament.

Le métabolite de type alcool se forme rapidement et disparaît à un taux inférieur à celui de la

molécule mère. La demi-vie plasmatique moyenne de la radioactivité totale chez les cinq sujets était de  $20,6 \pm 1,3$  heures sur une période allant de 17 à 25 heures.

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

## TOXICOLOGIE

### *Toxicité aiguë :*

La DL<sub>50</sub> orale du nabilone est  $> 1\ 000$  mg/kg chez la souris,  $> 2\ 000$  mg/kg chez le rat,  $> 1$  mg/kg chez le chat et  $> 5$  mg/kg chez le singe. La DL<sub>50</sub> orale et intraveineuse chez le chien est de plus de 1 mg/kg. Les symptômes de toxicité, chez toutes ces espèces, sont l'hypoactivité, l'ataxie et la dépression respiratoire. Une dose intraveineuse unique de 1 mg/kg a provoqué rapidement une ataxie et une perte de conscience de 48 heures chez le chien.

### *Toxicité subaiguë :*

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

Des rats ont reçu du nabilone dans leur alimentation pendant 92 jours, à raison de 6,25, 12,50 et 25,00 mg/kg. Tous les individus ont présenté une hypothermie au cours des 24 premières heures. Au cours de la première semaine, les individus du groupe recevant la dose la plus élevée ont présenté une catatonie et une hypersensibilité au toucher. Une baisse légère à modérée du gain de poids a été observée dans tous les groupes de traitement.

*Chiens :* Des doses de 0,4 mg/kg/jour de nabilone ont été administrées par voie intraveineuse

à des chiens pendant 14 jours. Les effets observés étaient une hypersensibilité au toucher, une sédation, une dépression respiratoire, des tremblements légers, de l'ataxie et de l'anorexie. Tous les chiens ont présenté une thrombophlébite au point d'injection.

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

#### *Toxicité chronique :*

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

Une étude comparative sur la toxicité subaiguë du nabilone et du (3S)-carbinol a été menée chez le chien. Des doses de nabilone et de (3S)-carbinol de 2 mg/kg ont été administrées quotidiennement pendant cinq jours par voie intraveineuse à un mâle et une femelle pour chaque substance. Un chien traité par le nabilone est devenu moribond et a été sacrifié au deuxième jour de l'étude. On a observé de l'anorexie, de l'ataxie, une hypoactivité, des vomissements et des tremblements dans les deux groupes de traitement. Les concentrations plasmatiques de (3S)-carbinol étaient de 27 à 37 fois plus élevées que celles de nabilone. On n'a observé aucun cas de convulsion. Les concentrations tissulaires de (3S)-carbinol et de nabilone dans le cerveau n'ont pas été mesurées.

Des doses de 0,0, 0, 1, 0,5 et 2,0 mg/kg/jour de nabilone ont été administrées par voie naso-gastrique à des singes rhésus pendant un an. Un groupe additionnel a reçu des doses de 2,0 mg/kg/jour par intermittence, soit une période de traitement de deux semaines suivie



d'une période sans traitement de deux semaines. Les seules perturbations observées ont été une hypoactivité et une sédation au cours des deux premiers jours de l'étude, dans les groupes recevant des doses moyennes ou élevées. Des épisodes passagers d'anorexie et des épisodes isolés d'ataxie et de vomissement ont également été observés dans les groupes recevant des doses élevées.

#### *Études de tératogénicité :*

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

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

#### *Études sur la reproduction :*

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

*Études périnatales et postnatales :*

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

*Tests de létalité dominante chez le rat :*

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

*Test du micronoyau :*

Le traitement par le nabilone n'a eu aucun effet sur la fréquence de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse des rats.

*Hypothermie chez le rat :*

Des cas d'hypothermie provoquée par le nabilone ont été observés chez le rat, indépendamment de l'âge, du sexe ou de l'état nutritionnel des individus traités.

## RÉFÉRENCES

1. Aapro MS, Dupont D. Dose-finding study of a new schedule of administration of nabilone (Cesamet<sup>®</sup>), an antiemetic cannabinoid drug. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1985; 14(Suppl.):S1.
2. Archer RA, Blanchard WB, Day WA, Johnson DW, Lavagnino ER, Ryan CW, Baldwin JE. Cannabinoids. 3. Synthetic Approaches to 9-Ketocannabinoids. Total Synthesis of Nabilone. *J Org Chem.* Juin 1977; 42(13):2277-2284.
3. Borison HL, McCarthy LE, London SW. Cannabinoids and emesis. *N Engl J Med.* 1978; 298(26): 1480-1481.
4. Castaner J, Weetman DF. Nabilone. *Drugs Future (Espagne).* 1978; 3(3):207-210.
5. Craigmill AL. Cannabinoids and handling-induced convulsions. *Res Commun Psychol Psychiat Behav.* 1979; 4(1):51-63.
6. Crawford SM, 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 WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev.* Juin 1986; 38(2):151-178.
8. Dodds L. Cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharm J.* 10 mai 1986; 236(6379): 588-590.
9. Forest GJ, 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, TS, Jones SE, Dean J *et al.* Nabilone: A potent antiemetic cannabinol with minimal euphoria. *Biomedicine*. 1977; 27:331-334.
11. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE *et al.* Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 7 juin 1979; 300(23):1295-1297.
12. Lemberger L. From "grass" roots to clinical utility. *Clin Pharmacol Ther*. Janvier 1986; 39(1):1-4.
13. Lemberger L, Rowe H. Clinical pharmacology of nabilone, a cannabinol derivative. *Clin Pharmacol Ther*. Décembre 1975; 18(06):720-726.
14. Markham JK, Hanasono GK, Adams ER, Owen NV. Reproduction studies on nabilone, A synthetic 9-ketocannabinoid. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1979; 48(1):A-119.
15. McCarthy LE, Borison HL. Antiemetic activity of nabilone: A cannabinol derivative, reversed by naloxone in awake cats. *Pharmacologist*. 1977; 19(578):230.
16. Nagy CM, Furnas BE, Einhorn LH, Bond WH. Nabilone (N) antiemetic crossover study in cancer chemotherapy patients. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1978; 19(118):30.
17. Pomeroy M, Fennelly JJ, Towers M. Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Cancer Chemother Pharmacol*. Juillet 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*. Juillet 1977; 22(1):85-91.
19. Stark P, Archer RA. Preclinical pharmacologic profile of a psychoactive cannabinoid.

- Pharmacologist*. 1975; 17:210.
20. Stark P, Dews PB. Cannabinoids. I. Behavioural Effects. *J Pharmacol Exp Ther*. Juillet 1980; 214(1):124-130.
  21. Stark P, Dews PB. Cannabinoids. II. Cardiovascular Effects. *J Pharmacol Exp Ther*. Juillet 1980; 214(1):131-138.
  22. Steele N, Gralla RJ, Braun DW, Young CW. 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*. 22 mai 1986; 62(23):1741-1744.
  24. Triozzi P, Laszlo J. Nausea and vomiting. In: Rakel RE, Éd. : *Conn's Current Therapy*. Philadelphie : Saunders; 1986 : p. 5-9.
  25. Ward A, Holmes B. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*. 1985, 30(2):127-144.
  26. Monographie de produit de <sup>N</sup>CESAMET<sup>®</sup> (nabilone en capsules à 1 mg, 0,5 mg, 0,25 mg. Valeant Canada limitée. Date de révision : 17 mars 2009.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>N</sup>APO-NABILONE  
Nabilone  
0,25 mg, 0,50 mg, et 1 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'APO-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 d'APO-NABILONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Indications :

APO-NABILONE (nabilone) est indiqué pour la prise en charge des nausées et des vomissements intenses provoqués par une thérapie anticancéreuse.

##### Mode d'action :

APO-NABILONE diminue les nausées (mal de cœur) et les vomissements.

##### Contre-indications :

Vous ne devriez pas prendre APO-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(e) de moins de 18 ans;
- vous allaitez;
- vous êtes enceinte.

##### Ingrédient médicamenteux :

L'ingrédient médicamenteux d'APO-NABILONE est le nabilone, un agent cannabinoïde synthétique.

##### Ingrédients non médicamenteux :

APO-NABILONE contient les ingrédients non médicamenteux suivants : rouge D&C n° 33 (capsule à 0,5 mg), jaune D&C n° 10 (capsules à 0,25 et 0,5 mg), bleu FD&C n° 1 (capsule à 0,25 mg), bleu FD&C n° 2 (capsule à 1 mg), rouge FD&C n° 40 (capsules à 0,25 et 0,5 mg), gélatine, oxyde de fer rouge (capsule à 1 mg), povidone, amidon pré-gélatinisé, talc et dioxyde de titane. Les enveloppes des capsules portent une inscription imprimée à l'encre noire comestible qui contient de l'hydroxyde d'ammonium, de l'oxyde de fer noir, du propylène glycol et de la gomme-laque.

##### Formes posologiques :

APO-NABILONE (nabilone) est offert en capsules à 0,25, 0,5 et 1 mg pour administration orale.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions

Comme APO-NABILONE réduit souvent les capacités mentales et physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses, ne conduisez pas d'automobile, ne faites pas fonctionner de machines et n'effectuez pas d'activités demandant de la vivacité d'esprit tant que les effets de APO-NABILONE n'ont pas disparu.

Durant la prise d'APO-NABILONE, ne prenez ni alcool, ni sédatifs, ni somnifères ou autres substances pouvant avoir un effet sur le système nerveux sans consulter votre médecin.

APO-NABILONE doit être pris avec extrême prudence si vous souffrez d'un dysfonctionnement hépatique grave ou si vous avez des antécédents de troubles affectifs non psychotiques.

##### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser APO-NABILONE si :**

- vous prenez des médicaments vendus avec ou sans ordonnance ou des médicaments naturels/à base d'herbes médicinales;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous êtes allergique au nabilone, l'ingrédient principal d'APO-NABILONE ou à tout autre ingrédient d'APO-NABILONE (voir « Ingrédients non médicamenteux »);
- vous souffrez d'hypertension ou de problèmes cardiaques.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Durant la prise d'APO-NABILONE, ne commencez pas à prendre de nouveaux médicaments, incluant les produits de santé naturels et de phytothérapie, sans avoir consulté votre médecin. Signalez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous avez achetés vous-même, sans ordonnance. APO-NABILONE peut interagir avec les agents suivants :

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

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

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

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

Votre médecin vous a prescrit APO-NABILONE pour votre usage personnel. Vous ne devriez laisser personne d'autre l'utiliser.

### Posologie habituelle chez l'adulte :

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

### Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-NABILONE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

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

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

### Dose manquée :

Si vous oubliez de prendre une dose d'APO-NABILONE, prenez-la aussitôt que vous constatez l'oubli. Si le moment de prendre la dose suivante est proche, sautez la dose oubliée et administrez la prochaine dose à l'heure habituelle. **Ne doublez pas** votre dose.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Certains patients peuvent ressentir les effets secondaires suivants : somnolence, agitation psychologique, vertige, sécheresse de la bouche,

dépression, ataxie, asthénie, vision trouble, troubles sensoriels, anorexie, mal de tête, hypotension orthostatique, euphorie et hallucinations. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez de tels effets secondaires.

Si les nausées (mal de cœur) et les vomissements ne diminuent pas durant la prise de APO-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 MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Contactez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le médicament et consultez d'urgence un médecin
		Cas graves	Tous les cas	
Fréquent	Endormissement		√	
	Sécheresse de la bouche	√		
	Euphorie		√	
	Hallucinations			√
	Somnolence		√	
	Vertigo		√	
Peu fréquent	Confusion			√
	Dépression		√	
	Dissociation			√
	Céphalée	√		
	Hypotension orthostatique		√	
	Cauchemars		√	
	Crises épileptiques			√
	Tachycardie		√	
	Tremblements		√	

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

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez APO-NABILONE hors de la vue et de la portée des enfants.

Conserver à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne sur le site Web de [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789

Adresse postale : Programme Canada  
Vigilance

Santé Canada,  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de [MedEffet](#).

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

## **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 15 mai 2015