

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr**SATIVEX**[®]

Solution de 27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et de 25 mg/mL de cannabidiol (CBD), vaporisation buccale

Antispasmodique

GW Pharma Ltd
Sovereign House,
Histon, Cambridge, UK, CB24 9BZ

Date d'approbation initiale :
2005-04-15

Date de révision :
2019-11-18

Numéro de contrôle de la présentation : 207694

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| 1 INDICATIONS..... | 3 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »..... | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 4 |
| 5 SURDOSE..... | 6 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 8 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 13 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 16 |
| 10 MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 19 |
| 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION..... | 23 |
| 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 24 |
| 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 25 |
| 14 ESSAIS CLINIQUES | 26 |
| 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 27 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SATIVEX® (delta-9-tétrahydrocannabinol [THC] et cannabidiol [CBD]) est indiqué comme :

- traitement d'appoint pour le soulagement des symptômes de spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques (SP) qui n'ont pas bien répondu à d'autres traitements et chez qui un essai initial du traitement a entraîné une amélioration appréciable.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de SATIVEX® n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans, par conséquent SATIVEX® ne doit pas être utilisé chez les adolescents et les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Il y a peu de données sur l'utilisation de SATIVEX® par des personnes âgées, par conséquent, le médicament doit être prescrit avec prudence et le patient doit faire l'objet d'un suivi étroit.

2 CONTRE-INDICATIONS

SATIVEX® est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir « Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement ».
- chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, comme une cardiopathie ischémique, de l'arythmie, une hypertension mal contrôlée ou une insuffisance cardiaque grave
- chez les patients qui ont des antécédents de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique
- chez les enfants de moins de 18 ans
- chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception fiable et les hommes fertiles qui n'utilisent pas une méthode de contraception fiable (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 »).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Tolérance et sevrage : Le THC et le CBD sont les principaux ingrédients actifs de SATIVEX®. Le THC peut entraîner une dépendance physique et psychologique et il peut faire l'objet d'abus.

Conduite de véhicules ou utilisation de machines : Il faut dire au patient de ne pas prendre le volant et de ne pas entreprendre des tâches qui exigent du jugement et de la coordination.

Risques cardiovasculaires : Les cannabinoïdes ont des effets cardiovasculaires qui comprennent de la tachycardie et des modifications passagères de la tension artérielle, y compris des épisodes d'hypotension orthostatique. SATIVEX® n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire, comme une cardiopathie ischémique, des arythmies, une hypertension mal contrôlée ou une insuffisance cardiaque grave.

Convulsions : 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 dans le traitement des patients qui ont des antécédents d'épilepsie ou de convulsions à répétition.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- SATIVEX® est destiné à un usage buccal uniquement.
- La vaporisation doit être dirigée sous la langue ou vers l'intérieur des joues. Le médicament ne doit pas être vaporisé toujours au même endroit.
- Il faut dire au patient de ne pas diriger la vaporisation vers le pharynx et de ne pas l'inhaler. Il ne faut pas vaporiser le médicament dans le nez.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Début et stabilisation du traitement

- Le premier jour du traitement, les patients devraient se vaporiser le médicament une fois le matin et une autre fois l'après-midi ou le soir. La dose du matin peut être administrée à tout moment entre le réveil et midi, et la dose de l'après-midi peut être administrée à tout moment de 16 h à l'heure du coucher.
- Les jours suivants, le patient peut progressivement augmenter le nombre total de vaporisations, à raison d'une vaporisation de plus par jour, en fonction des besoins et de la tolérance. Il doit y avoir un intervalle d'au moins 15 minutes entre deux vaporisations.

Durant le réglage initial de la posologie, les vaporisations doivent être réparties uniformément au long de la journée.

- En cas de réactions indésirables inacceptables, comme des étourdissements ou d'autres réactions liées au système nerveux central (SNC), l'administration doit être interrompue jusqu'à ce qu'elles disparaissent. Certains patients peuvent continuer le traitement à la dose atteinte en augmentant l'intervalle entre les doses; d'autres peuvent avoir besoin de réduire les doses suivantes. Le patient doit ensuite de nouveau déterminer avec soin la posologie qu'il tolère et qui le soulage.

Une fois le réglage de la posologie terminé, on recommande au patient de s'en tenir à la dose optimale atteinte. Une augmentation ou une diminution de la posologie peut être nécessaire si l'état du patient s'améliore ou se détériore, s'il y a des changements dans la médication concomitante ou si des effets secondaires inacceptables surviennent.

La dose habituelle varie de 4 à 8 vaporisations par jour. La majorité des patients ont besoin de 12 vaporisations au maximum. La posologie doit être corrigée en fonction des besoins et de la tolérance. Les données sur l'administration de plus de 12 vaporisations par jour sont limitées. Certains patients peuvent avoir besoin et peuvent tolérer un plus grand nombre de vaporisations.

4.3 Administration

4.3.1 Amorçage

1. Secouer doucement le flacon.
2. Retirer le capuchon protecteur.
3. Pour amorcer la pompe, tenir le flacon de SATIVEX® en position verticale et, en dirigeant le jet dans un papier-mouchoir, appuyer deux ou trois fois fermement et rapidement sur le poussoir jusqu'à l'obtention de fines gouttelettes.

Important : orienter le jet à distance de soi et vers un papier-mouchoir lors de l'amorçage. Ne pas amorcer la pompe près d'un enfant, d'un animal domestique ou de flammes nues.

4.3.2 Administration

1. Secouer doucement le flacon.
2. Retirer le capuchon protecteur.
3. Tenir le flacon en position verticale et diriger le jet dans la bouche.

Appuyer fermement et rapidement sur le poussoir en direction de la surface buccale dans les régions suivantes : sous la langue ou à l'intérieur des joues. Le médicament ne doit pas être vaporisé toujours au même endroit.

Ne jamais diriger le jet vers la gorge, car SATIVEX® peut causer de l'irritation.

4. Remettre le capuchon protecteur en place.
5. Garder le flacon à l'écart des sources de chaleur et de la lumière directe du soleil.

4.4 Dose oubliée

SATIVEX® est un médicament dont le patient règle lui-même la posologie et qu'il s'administre au besoin, par conséquent, les doses oubliées sont sans objet.

5 SURDOSE

5.1 Signes et symptômes

Il n'y a aucun cas connu de surdose intentionnelle de SATIVEX®. Des signes et symptômes de surdose ont été signalés lors d'une étude approfondie de l'intervalle QT réalisée selon les normes internationales. Après 18 vaporisations en 20 minutes, certains sujets ont présenté des signes et symptômes psychiatriques graves. Les premiers effets indésirables, apparus de une à deux heures plus tard, correspondaient aux effets d'une intoxication au cannabis et au THC. Chez quatre patients sur 257, les symptômes d'intoxication ont évolué vers d'importants symptômes psychiatriques, p. ex. dépression, anxiété, paranoïa, délire, hallucinations et/ou psychose. Ces symptômes graves ont atteint un plateau après deux à trois heures et ont persisté de neuf à 24 heures.

5.2 Traitement

Les traitements recommandés comprennent des consultations psychologiques et des interventions pour éviter les lésions. Les traitements additionnels devraient être des traitements symptomatiques et de soutien. Il est possible d'utiliser des benzodiazépines chez les patients exhibant une forte agitation. Le patient doit être suivi durant son rétablissement jusqu'à la disparition de tous les symptômes cliniques. La possibilité que plusieurs médicaments soient en cause est à envisager.

5.3 Cas de surdose de THC oral

5.3.1 Signes et symptômes

Les symptômes d'une LÉGÈRE intoxication au 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 au THC comprennent : altération de la mémoire, dépersonnalisation, altération de l'humeur, rétention urinaire et ralentissement du transit intestinal; les symptômes d'une GRAVE intoxication au THC comprennent : baisse de la coordination motrice, léthargie, trouble de l'élocution et hypotension orthostatique. Des réactions de panique peuvent survenir chez les patients inquiets et les patients qui présentent un trouble convulsif peuvent avoir des convulsions.

La dose létale estimée de THC intraveineux chez les humains est de 30 mg/kg (2100 mg/70 kg).

5.3.2 Traitement

En cas de surdose assez grave pour plonger le patient dans une stupeur, il faut prendre les précautions d'usage chez un patient inconscient, soit dégager les voies respiratoires et surveiller les signes vitaux. Les patients qui ont des réactions dépressives, hallucinatoires ou psychotiques doivent être placés dans un endroit calme et être rassurés. On peut utiliser des benzodiazépines (5 à 10 mg de diazépam par voie orale) pour traiter une agitation extrême. Dans les cas d'hypotension, les patients doivent être placés dans la position de Trendelenburg (tête plus basse que les pieds) ou la position de Trendelenburg modifiée (élévation des jambes uniquement) jusqu'à ce que leur tension artérielle revienne à la normale. L'administration intraveineuse de liquides ou de vasopresseurs est rarement nécessaire.

Pour traiter une surdose présumée et obtenir des renseignements à jour, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Buccale | Vaporisation buccale 27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (de Tetranabinex® – extrait de Cannabis sativa L.) et 25 mg/mL de cannabidiol (de Nabidiolex® – extrait de Cannabis sativa L.) | Éthanol anhydre Essence de menthe poivrée Propylèneglycol |

Chaque vaporisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol et

2,5 mg de cannabidiol.

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

SATIVEX[®] est contenu dans un flacon en verre ambré muni d'une pompe de dosage dotée d'un tube plongeur en polypropylène et d'un goulot en élastomère, couvert d'un capuchon en polyéthylène. La pompe de dosage vaporise 100 microlitres à la fois.

Formats : 10 mL.

Le flacon de 10 mL permet jusqu'à 90 vaporisations mesurées.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Pendant le réglage initial de la posologie, le patient peut ressentir des effets indésirables inacceptables, notamment des étourdissements. Ces effets devraient disparaître avec une diminution de la dose ou l'interruption du traitement (voir « SURDOSE, signes et symptômes »).

Un réglage prudent de la posologie et un suivi sont recommandés quand SATIVEX[®] est utilisé chez un patient qui prend un médicament qui contient du fentanyl ou un de ses analogues, comme l'alfentanil et le sufentanil (voir « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES »).

Il faut être prudent lors de la prise de sédatifs, d'hypnotiques, de médicaments qui ont des effets sédatifs ou psychotropes, car ils peuvent avoir un effet additif quand ils sont pris en même temps que le SATIVEX[®].

Muqueuse buccale

Il est recommandé d'inspecter régulièrement la muqueuse buccale. Si la muqueuse est douloureuse ou enflammée, il faut conseiller aux patients d'interrompre les vaporisations sur le site concerné. Les cas d'irritation au site d'application sont courants durant un traitement de courte et de longue durée par SATIVEX[®].

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la partie II – TOXICOLOGIE.

Appareil cardiovasculaire

Les cannabinoïdes ont des effets cardiovasculaires qui comprennent de la tachycardie et des modifications passagères de la tension artérielle, y compris des épisodes d'hypotension orthostatique. SATIVEX[®] est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, comme une cardiopathie ischémique, des arythmies, une hypertension mal contrôlée ou une insuffisance cardiaque grave.

Dépendance/tolérance

Il est établi que le cannabis à des fins récréatives induit une dépendance chez certains utilisateurs. Le THC est un psychotrope qui peut entraîner une dépendance physique et psychologique et peut faire l'objet d'abus.

SATIVEX[®] contient du THC et doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont antécédents d'abus d'alcool ou d'autres drogues, ou de dépendance à l'alcool. La polytoxicomanie est courante, et la marijuana, qui contient les mêmes composés actifs, est une substance qui fait souvent l'objet d'abus. Par conséquent, SATIVEX[®] n'est pas recommandé chez les patients qui ont tendance à la toxicomanie ou à l'abus de drogues.

Dans une étude sur les risques d'abus, il a été démontré qu'une dose de 4 vaporisations d'affilée de SATIVEX[®] ne présentait pas plus de risques d'abus que le placebo. Avec des doses plus importantes de 8 à 16 vaporisations d'affilée de SATIVEX[®], le risque d'abus était plus élevé qu'avec le placebo.

Dans les études ouvertes de longue durée, aucune augmentation de la dose de SATIVEX[®] n'a été observée.

Conduite de véhicules ou utilisation de machines

SATIVEX[®] peut affaiblir les capacités mentales ou physiques requises pour exécuter des tâches pouvant être dangereuses, notamment la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il faut dire au patient de ne pas prendre le volant et de ne pas entreprendre des tâches qui exigent du jugement et de la coordination. Il faut également avertir les patients des effets additifs ou synergiques de SATIVEX[®] avec d'autres dépresseurs du SNC, notamment les opioïdes, les inhibiteurs de GABA, les sédatifs ou hypnotiques et l'alcool.

SATIVEX[®] peut avoir des effets indésirables, comme des étourdissements et de la somnolence, lesquels peuvent nuire au jugement et à l'exécution de tâches complexes. Les patients doivent savoir que SATIVEX[®] a déjà été la cause de cas de perte de connaissance.

Ce médicament peut aussi altérer la perception et les fonctions cognitives et peut affecter la capacité du patient à conduire en toute sécurité.

Sang

Les études cliniques en laboratoire n'ont mis en évidence aucune tendance cliniquement significative en ce qui a trait aux paramètres hématologiques.

Foie / voies biliaires / pancréas

Il existe des données sur les effets d'une dose unique de 4 vaporisations de SATIVEX[®] chez des personnes ayant une fonction hépatique normale et d'autres atteintes d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave. SATIVEX[®] peut être administré à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère, mais avec prudence, en particulier pour les doses élevées. Il n'est pas conseillé d'administrer ce médicament à des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave en raison d'une concentration maximale élevée et de l'exposition au THC, au CBD et à leurs métabolites (voir « **Populations particulières et problèmes de santé particuliers** »). Il n'existe aucune donnée sur des doses multiples chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

SATIVEX[®] contient environ 50 % v/v d'éthanol. Une dose contient jusqu'à 0,04 g d'éthanol. Une dose quotidienne médiane de 5 vaporisations contiendrait jusqu'à 0,2 g d'éthanol. L'éthanol peut être nocif pour les personnes alcooliques. C'est à prendre en considération chez les groupes à haut risque comme les patients atteints d'une maladie du foie.

Système immunitaire

Aucune anomalie cliniquement significative de la fonction immunitaire n'a été observée durant les essais cliniques sur SATIVEX[®].

Surveillance et analyses en laboratoire

Il est recommandé d'effectuer une surveillance systématique en laboratoire adaptée à l'état de la maladie du patient et à la médication concomitante. Comme les cannabinoïdes s'accumulent dans la graisse corporelle, il est possible d'en détecter des traces dans le sang et l'urine durant les quelques semaines qui suivent la fin de l'administration de SATIVEX[®].

Système nerveux

Dans les études cliniques sur SATIVEX[®], une augmentation du nombre de chutes a été observée. Il n'a pas été établi si cela était dû à des étourdissements, à une hypotension orthostatique ou à une spasticité réduite. Il faut avertir les patients de prendre des précautions contre les chutes.

Il n'y a pas suffisamment de données pour définir l'effet de SATIVEX[®] sur le seuil épiléptogène. Il faut faire preuve de prudence dans le traitement des patients qui ont des antécédents d'épilepsie ou de convulsions à répétition.

Des évanouissements ont été observés lors de l'utilisation de SATIVEX[®]. Les effets sur le SNC, en particulier les étourdissements (voir le 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[®] est interrompu (voir « SURDOSE »).

Considérations périopératoires

SATIVEX[®] peut entraîner des modifications mineures et passagères de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Les effets centraux et périphériques de SATIVEX[®] doivent être pris en compte en situation périopératoire.

Psychiatrie

Le THC a des effets complexes sur le SNC. 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.

Comme le THC peut altérer l'état mental, SATIVEX[®] 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 approprié jusqu'à ce que son état mental revienne à la normale. Les patients doivent cesser de s'administrer du SATIVEX[®] s'ils ont des symptômes de désorientation ou de confusion.

SATIVEX[®] ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont des antécédents personnels ou

familiaux de psychose (notamment de schizophrénie et de psychose affective), car les cannabinoïdes peuvent aggraver les symptômes. SATIVEX[®] doit être utilisé avec prudence, ou pas du tout, chez les patients qui reçoivent d'autres psychotropes à cause des effets potentiellement additifs ou synergiques sur le SNC. En cas de désorientation (ou de confusion), d'hallucinations, de croyances délirantes ou de réaction psychotique, il faut cesser sans tarder le traitement par SATIVEX[®] et surveiller le patient jusqu'à la disparition du symptôme (voir « CONTRE-INDICATIONS »).

Des idées suicidaires et d'autres symptômes liés à la dépression ont été signalés. On ne peut exclure un lien causal entre l'administration de SATIVEX[®] et l'apparition d'idées suicidaires. L'incidence des symptômes de dépression signalés correspond à celle observée dans les populations de patients atteints de SP suivis pendant une longue période. En cas d'idées suicidaires, il faut cesser sans tarder le traitement par SATIVEX[®] et surveiller le patient jusqu'à la disparition complète du symptôme.

Au cours d'études de courte durée sur SATIVEX[®], chez des personnes atteintes de SP, de la désorientation (4,1 %), de la dépression incluant une humeur dépressive (2,9 %), de la dissociation (1,7 %), une humeur euphorique (2,2 %), des hallucinations (0,9 %), des hallucinations auditives (0,2 %), des hallucinations visuelles (0,2 %), des illusions (0,1 %), de la paranoïa (0,5 %) et des idées suicidaires (0,5 %) ont été signalées. Au cours d'études de prolongation de phase III à long terme (n = 1016), un effet indésirable supplémentaire ayant un lien causal plausible avec SATIVEX[®], soit une perception délirante (0,1 %), a aussi été signalé par des patients atteints de sclérose en plaques.

Fonction rénale

Aucune étude particulière n'a été réalisée auprès de patients atteints d'une importante insuffisance rénale; par conséquent, SATIVEX[®] doit être utilisé avec prudence chez de tels patients. Des évaluations fréquentes par un clinicien sont recommandées.

Sensibilité/résistance

SATIVEX[®] 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 »).

Santé reproductive

Reproduction – Des recherches indépendantes sur diverses espèces animales ont révélé que les cannabinoïdes sont associés à des signes de toxicité pour la reproduction au début de la gestation et qu'ils ont des effets sur la spermatogenèse. Les données sur les effets de SATIVEX[®] sur la reproduction chez les humains sont limitées. Par conséquent, les femmes en âge de procréer et les hommes fertiles doivent utiliser une méthode de contraception fiable durant le traitement et pendant trois mois après la fin du traitement.

Il faut conseiller aux patients qui prennent des contraceptifs hormonaux d'utiliser, en plus, une méthode contraceptive de barrière durant un traitement par SATIVEX[®].

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les études sur les animaux ont démontré que les cannabinoïdes peuvent avoir des effets néfastes sur le développement du fœtus. SATIVEX® est contre-indiqué chez les femmes enceintes. SATIVEX® ne doit pas être utilisé chez les femmes qui veulent concevoir un enfant.

Dans les essais cliniques sur SATIVEX®, toutes les participantes ont dû utiliser un contraceptif fiable, et tous les participants masculins ont dû s'assurer qu'ils utilisaient une méthode de contraception avec leur partenaire. Si une participante tombait enceinte, elle devait mettre fin à sa participation à l'essai.

7.1.2 Allaitement

SATIVEX® est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Dans les études sur les espèces animales en laboratoire, en raison de la lipophilie des cannabinoïdes, une quantité considérable de cannabinoïdes a été découverte dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) :

Les données tirées des études sur les animaux ont indiqué que les cannabinoïdes interfèrent avec le développement des rongeurs nouveau-nés et adolescents. SATIVEX® est contre-indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Il y a peu de données sur l'utilisation de SATIVEX® par des personnes âgées, par conséquent, le médicament doit être prescrit avec prudence et le patient doit faire l'objet d'un suivi étroit.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

SATIVEX[®] a été administré à 805 patients atteints de SP au cours d'études contrôlées par placebo et 1016 patients au cours d'études de prolongation ouvertes à long terme. Plus de 300 patients atteints de SP ont été traités par SATIVEX[®] pendant plus de six mois et 231 patients atteints de SP ont été traités par SATIVEX[®] 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 les tableaux 1 et 2), les effets indésirables suivants, dont le rapport de causalité avec SATIVEX[®] était plausible, ont été observés chez des patients atteints de SP (n = 1016) recevant un traitement à long terme par SATIVEX[®] : palpitations (1,2 %), dyschromie dentaire (2,1 %), trouble de la muqueuse orale (2,2 %), dyschromie de la muqueuse buccale (0,7 %), desquamation de la muqueuse buccale (0,7 %), stomatite (0,6 %), hypertension (0,3 %), perception délirante (0,1 %) et syncope (0,9 %).

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables qui sont observés peut ne pas refléter les fréquences observées en pratique et ne doit pas être comparée aux fréquences observées dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour reconnaître les effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation de leur fréquence.

Les données suivantes résument les effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez des patients atteints de divers troubles neurologiques.

Dans l'ensemble des essais contrôlés par placebo chez des patients atteints de SP, les effets indésirables étaient généralement légers ou modérés, et la fréquence des arrêts de traitement en raison des effets indésirables s'élevait à 9,8 % chez les patients traités par SATIVEX[®] par rapport à 4,7 % pour ceux ayant reçu le placebo. Chez la plupart des patients, les effets indésirables ont disparu sans traitement, et chez certains autres, après une réduction de la dose de SATIVEX[®]. Ces chiffres proviennent d'études qui intègrent une période de réglage de la posologie jusqu'à la dose thérapeutique optimale et/ou la dose maximale tolérée durant laquelle la fréquence des effets indésirables est susceptible d'être maximale. Puisque la dose de SATIVEX[®] qui produit l'effet voulu est déterminée par les patients, ces derniers sont plus susceptibles de ressentir des effets indésirables durant la période de réglage de la posologie qu'après avoir établi la dose optimale.

Les effets indésirables liés au traitement qui sont apparus chez 1 % ou plus des patients traités par SATIVEX[®], et à une fréquence supérieure (ou égale) à 1 % que chez ceux qui recevaient le placebo dans la phase aiguë des essais de phase III, sont présentés ci-dessous dans les tableaux 1 et 2. Le tableau 1 présente tous les effets indésirables liés au site d'application, car le placebo utilisé dans les études contenait les mêmes excipients (éthanol et propylèneglycol) que SATIVEX[®]. Le tableau 1 exclut les effets sur le SNC, lesquels sont présentés au tableau 2.

Tableau 1 : Effets indésirables apparus au cours du traitement par SATIVEX® au cours d'études contrôlées par placebo chez des patients atteints de SP à une fréquence de 1 % ou plus, et ≥1 % plus fréquemment qu'avec le placebo (à l'exclusion des effets sur le SNC)

| | SATIVEX® n = 805 (%) | Placebo n = 741 (%) |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Troubles cardiaques | | |
| Tachycardie | 1,0 | 0,4 |
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe | | |
| Vertiges | 6,5 | 2,0 |
| Troubles oculaires | | |
| Vision trouble | 1,9 | 0,4 |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Douleur à la partie supérieure de l'abdomen | 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 |
| Inconfort buccal* | 1,9 | 1,9 |
| Douleur buccale* | 2,1 | 2,2 |
| Vomissements | 3,5 | 2,2 |
| Troubles généraux et réactions au site d'application | | |
| 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 |
| Infections et infestations | | |
| Pharyngite* | 1,2 | 1,1 |
| Lésions, empoisonnement et complications d'une intervention | | |
| Chute | 1,5 | 0,5 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Anorexie (y compris diminution de l'appétit) | 2,1 | 0,7 |
| Augmentation de l'appétit | 1,4 | 0,4 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Dysgueusie (altération du goût)* | 3,1 | 0,8 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Irritation de la gorge* | 0,5 | 0,1 |

* réaction au site d'application

Tableau 2 : Effets indésirables sur le SNC apparus au cours du traitement par SATIVEX® dans des études contrôlées par placebo sur des patients atteints de SP à une fréquence de 1 % ou plus, et ≥1 % plus fréquemment qu'avec le placebo

| | SATIVEX® n = 805 (%) | Placebo n = 741 (%) |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Troubles généraux et réactions au site d'application | | |
| Sentiment d'anormalité | 2,4 | 0,5 |
| Sentiment d'ivresse | 3,0 | 0,4 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Amnésie (y compris perte de mémoire à court terme) | 1,1 | 0,3 |
| Troubles de l'équilibre (mauvais équilibre) | 2,9 | 1,8 |
| Troubles de l'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 |
| Troubles psychiatriques | | |
| Anxiété* | 0,9 | 0,9 |
| Dépression (y compris humeur dépressive) | 2,9 | 2,0 |
| Désorientation (y compris 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 |

* inclus, car il y a un lien plausible avec SATIVEX®

8.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques

8.3.1 Site d'application

Des réactions au site d'application ont été signalées par environ 14 % des patients recevant SATIVEX® ou le placebo. Elles comprenaient : glossodynie, ulcérations buccales, inconfort buccal, douleurs buccales, irritation au site d'application, douleurs au site d'application, pharyngite, irritation de la gorge et dysgueusie. La fréquence était similaire pour les patients traités par SATIVEX® et ceux ayant reçu le placebo, ce qui semble indiquer que certaines réactions au site d'application peuvent être dues aux excipients (50 % éthanol et 50 % propylène glycol). La majorité de ces réactions consistaient en une sensation de brûlure légère ou modérée au moment de l'administration. Des ulcérations buccales ont été observées chez 1,5 % des patients qui utilisaient SATIVEX® comparativement à 0,8 % pour le placebo. Deux cas possibles de leucoplasie ont été signalés comme étant liés à SATIVEX®, mais aucun n'a reçu une confirmation histologique; un troisième cas était sans lien avec le traitement.

Quand les patients se plaignent d'un inconfort, il faut leur conseiller de varier le site d'application et de ne plus vaporiser le médicament sur des muqueuses douloureuses ou

enflammées. Il est fortement recommandé d'inspecter régulièrement la muqueuse buccale quand le médicament est utilisé à long terme. Si on observe des lésions, ou si une douleur persistante est signalée, le traitement doit être arrêté jusqu'à guérison complète.

8.3.2 Appareil cardiovasculaire

Le THC peut provoquer de la tachycardie. Ses effets sur la tension artérielle sont variables, mais les patients peuvent parfois avoir des symptômes d'hypotension orthostatique et/ou tomber en syncope quand ils se lèvent brusquement, en particulier lors du réglage initial de la posologie alors que la prudence s'impose. SATIVEX® n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire, comme une cardiopathie ischémique, des arythmies, une hypertension mal contrôlée ou une insuffisance cardiaque grave. Lors d'une étude approfondie de l'intervalle QT, des volontaires sains ont utilisé SATIVEX® durant cinq jours à raison de jusqu'à 18 vaporisations deux fois par jour. Aucune modification cliniquement importante n'a été enregistrée dans la durée de l'intervalle QTc, PR ou QRS, et dans la fréquence cardiaque ou dans la tension artérielle chez ces volontaires.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres observations quantitatives

Aucun effet systématique de SATIVEX® sur les paramètres hématologiques et de chimie clinique n'a été observé.

8.5 Effets indésirables post-commercialisation

Selon les déclarations spontanées post-commercialisation, le profil des effets indésirables correspond à celui des effets observés au cours des essais cliniques.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Interactions médicamenteuses graves

- Il faut être prudent lors de la prise de sédatifs, d'hypnotiques et de médicaments qui ont des effets sédatifs ou psychotropes, car ils peuvent avoir un effet additif quand ils sont pris en même temps que le SATIVEX®.
- L'alcool peut interagir avec SATIVEX® et par conséquent nuire à la coordination, la concentration et la capacité à répondre rapidement.

9.2 Aperçu

Les deux principaux composants de SATIVEX®, le delta 9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) sont métabolisés par les systèmes enzymatiques cytochrome P450 et UGT, comprenant CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A9 et UGT2B7. Durant les essais cliniques où SATIVEX® a été pris en concomitance avec d'autres médicaments

métabolisés par le cytochrome P450, aucune interaction médicament-médicament décelable cliniquement n'a été observée dans ces essais à des doses cliniques.

9.3 Interactions médicament-médicament

Possibilité que SATIVEX® modifie l'action d'autres médicaments

In vitro, SATIVEX® s'est révélé un inhibiteur réversible de CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 et 2C19 à des concentrations largement supérieures à celles qui pourraient être obtenues en clinique. Les études in vitro ont également démontré que SATIVEX® pouvait inhiber CYP3A4 en fonction du temps à des concentrations cliniquement importantes. Le taux d'inactivation de l'enzyme CYP3A4 devrait être rapide.

L'administration concomitante de SATIVEX® peut augmenter la concentration plasmatique des médicaments métabolisés par CYP3A4. Il faut être particulièrement prudent avec les patients qui prennent des médicaments qui sont des substrats pour CYP450 3A4 ou CYP450 2C19, notamment l'amitriptyline, le fentanyl et les opioïdes qui y sont liés, le sufentanil et l'alfentanil. Une révision du schéma posologique de ces médicaments est conseillée.

Une étude in vitro sur l'induction de CYP a indiqué qu'il était possible que les concentrations plasmatiques de THC et de CBD provenant de doses cliniques de SATIVEX® suffisent à provoquer l'induction de CYP1A2, 2B6 et CYP3A4 au niveau de l'ARN messager. L'administration de SATIVEX® en concomitance avec d'autres médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes du cytochrome P-450 peut accélérer le métabolisme et réduire l'activité de médicaments comme les coumarines, les statines, les bêtabloquants et les corticostéroïdes. Quand des substrats de CYP sensibles à l'effet inducteur sont administrés en concomitance avec SATIVEX®, il est conseillé de réviser le schéma posologique.

Enzymes UGT

Dans une étude in vitro, SATIVEX® a inhibé les enzymes UGT UGT1A9 et UGT2B7 à des concentrations qui pourraient être atteintes en clinique. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit SATIVEX® avec des médicaments concomitants qui sont métabolisés uniquement par l'un ou l'autre de ces enzymes UGT (p. ex., le propofol et certains antiviraux). Les patients atteints de troubles génétiques de glucuronocouplage (p. ex. la maladie de Gilbert) peuvent présenter des concentrations sériques accrues de bilirubine et doivent être traités avec prudence lorsque SATIVEX® est administré en concomitance.

Possibilité que des médicaments modifient l'action de SATIVEX®

Les deux principaux composants de SATIVEX®, le delta 9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) sont métabolisés par le système enzymatique cytochrome P450.

Inhibition enzymatique du cytochrome P450

Un traitement concomitant avec le kétoconazole, un inhibiteur de CYP3A4, a provoqué une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du THC (de 1,2 et de 1,8 fois, respectivement), de son principal métabolite, 11-hydroxy-THC (de 3 et 3,6 fois, respectivement) et de CBD (2 fois et 2 fois, respectivement). Par conséquent, si un traitement concomitant par des inhibiteurs de CYP3A4 (p. ex., itraconazole, ritonavir, clarithromycine) est commencé ou interrompu durant le traitement par SATIVEX®, un nouveau réglage de la posologie peut être nécessaire (voir la section 4.2). Il peut y avoir un risque d'interactions médicament-médicament en raison de l'inhibition de CYP450 par SATIVEX®.

Un traitement concomitant par SATIVEX® (4 vaporisations) et fluconazole (gélule de 200 mg), un inhibiteur de CYP2C9, a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{max} moyenne et de 32 % de l'ASC moyenne du THC.

L'exposition au métabolite 11-OH-THC a également augmenté la C_{max} et l'ASC par environ 2,1 fois et 2,5 fois respectivement, indiquant que le fluconazole peut inhiber le métabolisme subséquent. La C_{max} du CBD a également augmenté d'environ 40 %, mais il n'y a eu aucun changement significatif de l'ASC. Il n'y a pas eu de changement significatif dans l'exposition au 7-OH-CBD non plus, même si une augmentation du métabolite mineur circulant du CBD, le 6-OH-CBD, a été remarqué (multiplié jusqu'à 2,2 fois selon la C_{max} et l'ASC). La pertinence clinique de cette interaction médicamenteuse n'est pas parfaitement comprise, mais la prudence est de mise quand SATIVEX® est administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants de CYP2C9, car cela peut provoquer une augmentation de l'exposition au THC, au CBD et à leurs métabolites.

Induction enzymatique du cytochrome P-450

Après un traitement par la rifampicine, un inducteur de la CYP3A4, des réductions de la C_{max} et de l'ASC du THC (réduction de 40 % et de 20 %, respectivement), de son principal métabolite (réduction de 85 % et de 87 % respectivement) et du CBD (réduction de 50 % et de 60 %, respectivement) ont été observées. Il faut donc éviter si possible un traitement concomitant avec de forts inducteurs enzymatiques (p. ex., rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis perforé). Si on le juge nécessaire, un réglage attentif de la posologie est recommandé, particulièrement dans les deux semaines suivant la cessation de l'inducteur.

Liaison aux protéines

Le THC est fortement lié aux protéines plasmatiques et pourrait donc déplacer d'autres médicaments liés aux protéines. Bien que ce déplacement n'ait pas été confirmé in vivo, les praticiens devraient surveiller les patients lorsqu'ils administrent SATIVEX® à des patients qui reçoivent d'autres médicaments étroitement liés aux protéines afin de vérifier s'il faut modifier le schéma thérapeutique.

Inhibiteurs

La prudence est de mise quand les patients prennent des hypnotiques, des sédatifs ou des médicaments qui peuvent avoir des effets sédatifs en raison de l'effet additif possible de ces médicaments sur la sédation et la myorelaxation.

Même si la fréquence des effets indésirables n'est pas plus élevée chez les patients qui prennent des antispasmodiques, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre SATIVEX® en concomitance avec ces médicaments, car une réduction du tonus et de la puissance musculaires peut survenir, ce qui accroît le risque accru de chutes.

SATIVEX® peut interagir avec l'alcool et par conséquent nuire à la coordination, la concentration et la capacité à répondre rapidement. En général, il faut éviter de consommer des boissons alcoolisées durant un traitement par SATIVEX®, et en particulier au début du traitement ou lors d'un changement de la dose. Les patients doivent savoir que s'ils boivent de l'alcool durant leur traitement par SATIVEX®, les effets additifs sur le SNC peuvent leur faire perdre leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, et accroître le risque de chutes.

Contraceptifs hormonaux

Selon des observations in vitro, SATIVEX® induit les enzymes et les transporteurs d'enzymes de métabolisation.

SATIVEX® peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques, par conséquent, les femmes qui les utilisent doivent utiliser une méthode contraceptive de barrière supplémentaire.

9.4 Interactions médicament-aliment

On sait que le jus de pamplemousse est un inhibiteur de CYP3A4. Il faut s'abstenir de consommer des pamplemousses ou leur jus durant un traitement par SATIVEX®.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

On sait que le millepertuis perforé est un inducteur de CYP3A4. Il faut éviter d'en prendre durant un traitement par SATIVEX® sauf si les avantages l'emportent sur les risques d'interaction médicamenteuse.

9.6 Interactions médicament-analyses de laboratoire

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été établie. Les cannabinoïdes peuvent être détectés dans le plasma et dans l'urine plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par SATIVEX® (voir « Surveillance et analyses de laboratoire »).

9.7 Interactions médicament-mode de vie

Les effets du cannabis fumé ou consommé autrement s'additionnent à ceux de SATIVEX®, ce qui est susceptible de provoquer une intoxication ou d'autres effets indésirables. La consommation de cannabis n'est donc pas recommandée durant un traitement par SATIVEX®.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les tissus des mammifères contiennent au moins deux types de récepteurs de cannabinoïdes, les récepteurs CB₁ et CB₂. Les récepteurs CB₁ sont présents dans les terminaisons nerveuses dans le SNC, ainsi que dans certains tissus périphériques, notamment les ganglions de la racine dorsale, 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 CB₁ est hétérogène, selon un modèle conforme aux effets démontrés des cannabinoïdes sur les fonctions motrices, la cognition et la mémoire. Importants dans la modulation de la douleur, les récepteurs CB₁ 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 peuvent médier l'analgésie induite par les cannabinoïdes. Les récepteurs CB₂ sont surtout présents dans les cellules immunitaires centrales et périphériques, où ils peuvent moduler la fonction immunitaire par la libération de cytokines. Le cannabidiol (CBD) est un agoniste du récepteur TRPV-1 (vanilloïde) qui exerce un effet inhibiteur sur le captage de l'adénosine.

10.2 Pharmacodynamique

Les principaux effets pharmacologiques du THC sont des effets analgésiques, myorelaxants, antiémétiques, psychotropes et la stimulation de l'appétit. Le CBD a une activité analgésique, anticonvulsivante, myorelaxante, anxiolytique, neuroprotectrice, antioxydante, et antipsychotique. Le THC est métabolisé en 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH-THC), un métabolite psychotrope. Le principal métabolite primaire du CBD est le 7-hydroxy-cannabidiol.

10.3 Pharmacocinétique

Résumé des paramètres pharmacocinétiques de SATIVEX® chez des volontaires sains – dans deux études pharmacocinétiques à dose unique. Les différences entre les données pharmacocinétiques peuvent être attribuables à la variabilité entre les sujets et au déroulement des études.

•
Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (GWPK0112)**

| Traitement | Analyte | T _{max} (heures) (n = 12) | C _{max} (ng/mL) (n = 12) | t _{1/2} (heures) (n = 12) | ASC _{0-t} (min*ng/mL) (n = 12) | ASC _{inf} (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®* (À l'intérieur des joues) | 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 : 10,8 mg de THC et 10 mg de CBD)

** Les données pharmacocinétiques indiquent une importante variabilité entre les sujets. Le THC, le CBD et le 11-OH-THC apparaissent dans le plasma sanguin environ 30 minutes après l'administration.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (GWPK0215)

| Traitement | Analyte | T _{max} ** (heures) (n = 24) | C _{max} (ng/mL) (n = 24) | t _{1/2} (heures) (n = 24) | AUC _{0-t} (min*ng/mL) (n = 24) | AUC _{inf} (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 : 10,8 mg de THC et 10 mg de CBD)

** Comme les données ci-dessus représentent plus qu'un pic, le T_{max} peut représenter l'absorption buccale initiale et l'absorption gastro-intestinale qui survient ensuite.

Les données des concentrations plasmatiques et les paramètres pharmacocinétiques montrent une grande variabilité entre les sujets.

Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de SATIVEX® chez les patients atteints de SP – données pharmacocinétiques à l'état d'équilibre

| Paramètres | Cannabinoïde (Analyte) | Consultation A (n = 13) | Consultation B (n = 7) |
|--------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------|
| Concentration avant administration (ng/mL) | CBD | 0,12 – 4,41 | 0,75 – 4,19 |
| | THC | 0,16 – 4,64 | 0,47 – 5,67 |
| | 11-OH-THC | 0,05 – 5,41 | 1,02 – 5,67 |
| C _{max} (ng/mL) | CBD | 1,09 – 16,97 | 3,83 – 13,69 |
| | THC | 2,30 – 28,66 | 2,86 – 33,63 |
| | 11-OH-THC | 2,76 – 20,45 | 3,74 – 14,22 |
| T _{max} (heures) | CBD | 1 – 6 | 3,0 – 6 |
| | THC | 1 – 6 | 2,5 – 6 |
| | 11-OH-THC | 1 – 6 | 1,5 – 6 |

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

Les concentrations plasmatiques ont été étudiées chez un nombre limité de patients qui s'administraient une dose stable qu'ils avaient eux-mêmes déterminée durant le traitement établi dans la phase de prolongation de l'étude GWMS0001EXT. Apparemment, la plupart des patients avaient déterminé leur posologie à un niveau qui produisait des concentrations plasmatiques de THC et de CBD généralement dans la plage de 5 à 10 ng/mL ou inférieures. Les concentrations plasmatiques trouvées durant le traitement établi suggèrent qu'aucune accumulation importante de cannabinoïdes ne se produit.

Absorption : Après l'administration de SATIVEX® (4 vaporisations), le THC et le CBD sont absorbés rapidement et apparaissent dans le plasma dans les 15 minutes après une administration buccale unique. Avec SATIVEX®, une C_{max} moyenne d'environ 4 ng/mL était atteinte de 45 à 120 minutes après l'administration d'une dose unique de 10,8 mg de THC; elle était généralement bien tolérée et il y avait peu de signes d'effets psychotropes.

Quand SATIVEX[®] est administré en concomitance avec des aliments, la C_{max} moyenne et l'ASC moyenne du THC étaient multipliées par 1,6 et 2,8 fois comparativement à une administration à des patients à jeun. Pour le CBD, ces résultats étaient multipliés par 3,3 et 5,1.

Il y a une grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques entre les patients. Après l'administration à jeun d'une dose unique de SATIVEX[®] (4 vaporisations), la concentration plasmatique moyenne de THC avait un CV de 57,3 % pour une C_{max} (plage de 0,97 à 9,34 ng/mL) et un CV de 58,5 % pour l'ASC (plage de 4,2 à 30,84 h*ng/mL). De même, le CV pour le CBD était de 64,1 % (plage de 0,24-2,57 ng/mL) et 72,5 % (plage de 2,18-14,85 ng/mL) pour les mêmes paramètres, respectivement. Après neuf jours consécutifs de traitement, les CV pour les mêmes paramètres étaient de 54,2 % (C_{max} – plage de 0,92 à 6,37) et 37,4 % (ASC_{0-t} = 5,34 à 5,01 h*ng/mL) pour le THC et 75,7 % (C_{max} – plage de 0,34 à 3,39 ng/mL) et 46,6 % (ASC_{0-t} = 2,40 à 13,19 h*ng/mL) pour le CBD.

Il y a une grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques entre les patients recevant une dose unique et ceux recevant des doses multiples. Parmi les 12 patients qui ont reçu une dose unique de 4 vaporisations de SATIVEX[®], huit montraient une réduction de la C_{max} après neuf jours de doses multiples, tandis que trois affichaient une augmentation (1 abandon). Pour le CBD, sept montraient une réduction de la C_{max} après les jours de doses multiples, tandis que quatre affichaient une augmentation.

Distribution : Les cannabinoïdes étant fortement lipophiles, ils sont rapidement absorbés et distribués dans la graisse corporelle. La concentration obtenue dans le sang après l'administration buccale de SATIVEX[®] est moins élevée que celle qui suit l'inhalation de la même dose de THC parce que l'absorption est plus lente et la redistribution dans les tissus adipeux est rapide. En outre, une partie du THC subit un métabolisme de premier passage hépatique et est transformée en 11-OH-THC, son principal métabolite, lequel est ensuite transformé par oxydation en 11-nor-9-COOH-THC, le métabolite le plus abondant du THC, et de même, le CBD est transformé en 7-OH-CBD. Le THC a une forte liaison aux protéines (~97 %). Le THC et le CBD peuvent rester jusqu'à quatre semaines dans les tissus adipeux, avant d'être lentement libérés dans le sang à des concentrations sous-thérapeutiques, puis métabolisés et excrétés dans l'urine et les matières fécales.

Métabolisme : Le THC et le CBD sont métabolisés dans le foie. En outre, une partie du THC subit un métabolisme de premier passage hépatique et est transformée en 11-OH-THC, son principal métabolite, lequel est ensuite transformé par oxydation en 11-nor-9-COOH-THC, le métabolite le plus abondant du THC, et de même, le CBD est transformé en 7-OH-CBD. L'isoenzyme 2C9 du cytochrome hépatique humain P450 catalyse la formation de 11-OH-THC, le métabolite primaire, qui est ensuite métabolisé par le foie en d'autres composés, y compris 11-nor-carboxy- Δ^9 -THC (THC-COOH), le métabolite le plus abondant dans l'urine et le plasma humains. La sous-famille P450-3A catalyse la formation d'autres métabolites hydroxylés mineurs. Le CBD subit une métabolisation intense et plus de 33 métabolites ont été trouvés dans l'urine. La principale voie métabolique est l'hydroxylation puis l'oxydation en C-7, suivie par une hydroxylation supplémentaire dans les groupes pentyle et propényle. Le principal métabolite oxydé identifié est l'acide CBD-7-oïque contenant une chaîne latérale hydroxyéthyle.

Voir la section 9.3 pour trouver des renseignements sur les interactions médicamenteuses et le métabolisme par le système enzymatique cytochrome P450.

Transporteurs

In vitro, SATIVEX[®] n'a pas inhibé les transporteurs suivants à des concentrations cliniquement

importantes : BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 et glycoprotéine P.

Élimination : D'après les études cliniques sur SATIVEX[®], une analyse pharmacocinétique non compartimentale indique que la demi-vie d'élimination terminale plasmatique de premier ordre est de 1,94, 3,72 et 5,25 heures pour le THC et de 5,28, 6,39 et 9,36 pour le CBD après l'administration de 2, 4, et 8 vaporisations respectivement.

D'après la littérature, l'élimination plasmatique des cannabinoïdes oraux est biphasique, avec une demi-vie initiale d'environ quatre heures, et des demi-vies d'élimination terminales de l'ordre de 24 à 36 heures, voire plus longues. 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 des tissus adipeux est responsable de la longue demi-vie d'élimination terminale.

Populations particulières et problèmes de santé particuliers

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de SATIVEX[®] n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans, par conséquent SATIVEX[®] ne doit pas être utilisé chez les adolescents et les enfants (voir « CONTRE-INDICATIONS »).

La pharmacocinétique et la tolérance d'une dose buccale unique de 4 vaporisations de SATIVEX[®] (contenant 10,8 mg de THC et 10 mg de CBD) ont été étudiées chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique et chez des sujets sains ayant une fonction hépatique normale. La dose à l'étude a mené à des concentrations maximales variables et à diverses expositions au THC, au CBD et à leurs métabolites chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère. La dose a été bien tolérée et aucun nouveau problème d'innocuité n'a été découvert. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, la dose à l'étude a mené à des concentrations maximales plus élevées de THC, de CBD et de leurs métabolites, et à une plus grande fréquence des effets secondaires.

Il n'existe aucune donnée concernant les doses multiples chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune étude n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, une exacerbation ou une prolongation des effets de SATIVEX[®] est possible chez ces patients. Une évaluation clinique fréquente par un médecin est recommandée chez ces patients.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

SATIVEX[®] ne doit pas être utilisé après sa date de péremption. Une fois le flacon entamé, SATIVEX[®] doit être utilisé dans les 42 jours.

Avant la première utilisation, SATIVEX[®] doit être mis au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C) en position verticale. Ne pas congeler le flacon. Après la première utilisation, le flacon peut être gardé à température ambiante (de 15 à 25 °C). Quand SATIVEX[®] n'est plus utilisé, il

faut éliminer le reste du produit conformément à la réglementation locale ou le retourner à la pharmacie.

Garder à l'écart des sources de chaleur et de la lumière directe du soleil. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et cannabidiol (CBD)

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-isopropényl-cyclohexén-3-yl]-5-pentyl-1,3-benzènediol

Selon la numérotation standard de l'IUPAC : 2-[3-méthyl-6-isopropényl-2-cyclohexén-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzènediol

Formule moléculaire et masse moléculaire :

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

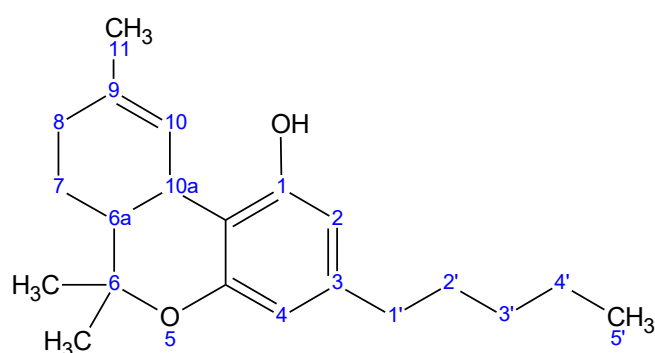
Masse moléculaire : 314,47

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

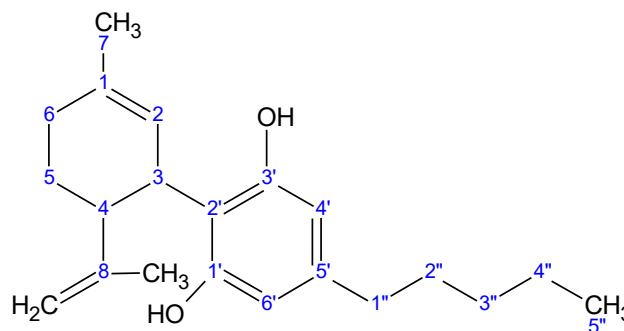
Masse moléculaire : 314,47

Formule de structure :

THC :



CBD (système de numérotation lié aux monoterpènes) :



Propriétés physicochimiques :

Le THC BDS (Tetranabinex®) est une substance semi-solide brune et visqueuse sans liquide immiscible. Il a une odeur caractéristique de cannabis décarboxylé. Généralement, il contient

pas moins de 64 % de THC, le reste consistant d'autres extraits de la plante.

Soluble dans :

le méthanol
l'éthanol
l'acétone
le dichlorométhane

Insoluble dans :

l'eau

Le CBD BDS (Nabidiolex®) est une substance semi-solide brune et visqueuse sans liquide immiscible. Il a une odeur caractéristique de cannabis décarboxylé. Généralement, il ne contient pas moins de 60 % de CBD, le reste consistant d'autres extraits de la plante.

Soluble dans :

le méthanol
l'éthanol
l'acétone
le dichlorométhane

Insoluble dans :

l'eau

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 EFFICACITÉ comme traitement d'appoint pour le soulagement des symptômes de spasticité chez des adultes atteints de SP qui n'ont pas bien répondu à d'autres traitements et chez qui un essai initial du traitement a entraîné une amélioration appréciable.

L'efficacité de SATIVEX® pour le soulagement de la spasticité chez les adultes atteints de SP a été démontrée durant l'étude GWSP0604. C'était une 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 habituelle 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® 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®, soit la dose qui soulageait ses symptômes ou la dose maximale 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® 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 chez des patients atteints de sclérose en plaques souffrant de spasticité chez qui le traitement d'appoint par SATIVEX® avait été avantageux pendant au moins 12 semaines avant la phase de sevrage avec répartition aléatoire.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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® chez l'humain est probablement très bonne. Selon les études à doses multiples, des signes indiquent une toxicité cumulative pour le THC chez les rongeurs qui peut être due à une surcharge métabolique. Le THC et le CBD semblent avoir un profil pharmacotoxicologique semblable chez les espèces de laboratoire, toutefois à des doses allant 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)

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 comme équivoques.

Les conditions de cette étude n'ont pas permis de déterminer une dose sans effet observé (DSEO). Toutefois, d'après la pathologie, la dose sans effet nocif observé (DSENO) 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.

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

Toxicologie de doses multiples chez le chien

Lors d'une étude de cinq semaines chez des chiens, la dose maximale 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 maximale a été réduite à 100 mg/kg/jour pendant la période où la concentration du médicament était à l'état d'équilibre.

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 maximale 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 DSENO 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® à des humains qui en tirent des bienfaits thérapeutiques (de 5 à 30 ng/mL, étude GWMS0001EXT). Les C_{\max} plasmatiques produites par la dose maximale au cours de cette étude sont 98 fois plus élevées que la concentration plasmatique de THC prévue chez l'humain et 110 fois plus élevées que la concentration plasmatique de CBD prévue chez l'humain.

Études de toxicologie sur l'administration de doses multiples – SATIVEX®

Toxicologie de doses multiples chez le rat

SATIVEX® 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 les 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.

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 DSENO 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[®] 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 (rapport 1:1) ou de 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[®]. SATIVEX[®] 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[®] 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[®], on a effectué un test du micronoyau in vivo chez le rat. Dans des conditions expérimentales, SATIVEX[®] 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 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 de CBD BDS a été évalué au cours d'une étude de deux ans sur des rats (étude 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 mis en évidence aucune 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 de la consommation de nourriture et de l'indice de consommation de nourriture liée à la posologie 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 considérait que les différences par rapport aux animaux témoins étaient sans portée toxicologique. Rien n'a indiqué une augmentation de l'incidence de leucémie dans les groupes 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 masses 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 a pas eu de signes 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 non néoplasiques jugées associées au traitement comprenaient une augmentation de l'incidence de l'hypertrophie centrolobulaire 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, surtout chez les femelles.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Toxicité pour le développement embryofœtal (tératologie) chez le rat

Le choix des doses pour cette étude s'est fondé sur une étude de détermination posologique. Trois groupes de 24 rates de la souche CrI: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 DSEO 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 DSEO 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 embryofœtal (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 aux jours 24 et 27. 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 au 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 de la consommation de nourriture liées à la dose chez les lapines recevant 10 et 25 mg/kg/jour. Des réductions de la consommation de nourriture liées à la dose 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 aucun effet sur les 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 DSEO 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 prénatal 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. Chez celles qui avaient reçu une 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 DSENO pour les mères était de 1 mg/kg/jour.

Tableau 6 : 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 |

Tableau 6 : Comparaison des concentrations dans le plasma et le lait maternel

| | Concentrations dans le plasma (8 heures après l'administration) | | Concentrations dans le lait maternel (6 heures après l'administration) | |
|--------------|--------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------|--------|
| | <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 embryofœtale 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 DSEO était de 2 mg/kg/jour. Comme on s'y attendait, en raison de la lipophilie 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 DSENO 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 DSENO 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 l'essai à des rates à raison de 5 ou 25 mg/kg/jour durant 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 DSENO pour la fertilité des femelles et le développement embryonnaire précoce était de 25 mg/kg/jour.

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

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION
SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE
MÉDICAMENT**

PrSATIVEX®

**Vaporisateur buccal d'une solution de 27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol et de
25 mg/mL de cannabidiol**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **SATIVEX®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SATIVEX®**.

Mises en garde et précautions importantes

- Un des ingrédients de **SATIVEX®** peut causer une dépendance physique et psychologique et peut faire l'objet d'abus.
- **SATIVEX®** peut avoir des effets sur le cœur. Il peut provoquer des changements dans la pression sanguine et des battements de cœur rapides. **SATIVEX®** n'est pas recommandé si vous avez des problèmes cardiaques ou si vous faites de la haute pression.
- Quand vous utilisez ce médicament, ne prenez pas le volant, n'utilisez pas de machines et n'entreprenez pas de tâches qui exigent une bonne coordination et un bon jugement.
- Dites-le à votre médecin si vous avez des antécédents d'épilepsie ou de convulsions à répétition.

À quoi sert **SATIVEX®?**

SATIVEX® est utilisé pour soulager la rigidité musculaire chez les personnes atteintes de sclérose en plaques qui n'obtiennent pas suffisamment de soulagement à l'aide d'autres médicaments et qui obtiennent un soulagement supplémentaire avec **SATIVEX®**.

Comment **SATIVEX® agit-il?**

SATIVEX® atténue les symptômes liés à la rigidité musculaire et rend les muscles moins raides ou rigides. Vous saurez que le traitement fonctionne si vous constatez que ces symptômes s'atténuent.

Quels sont les ingrédients de **SATIVEX®?**

Ingrédients médicinaux : extraits de Cannabis sativa L. (Tetranabinex® et Nabidiolex®) équivalents à 27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 25 mg/mL de cannabidiol (CBD).

Ingrédients non médicinaux : éthanol, essence de menthe poivrée (aromatisant), propylèneglycol.

****SATIVEX®** est offert sous la forme posologique suivante :**

Vaporisation buccale

27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 25 mg/mL de cannabidiol (CBD).

N'utilisez pas SATIVEX® si :

- vous avez une allergie connue ou soupçonnée aux produits cannabinoïdes, au propylène glycol, à l'éthanol ou à l'essence de menthe poivrée
- vous avez une maladie cardiaque grave, p. ex., angine de poitrine, hypertension mal maîtrisée, problème cardiaque ou de rythme cardiaque, ou vous avez déjà subi une crise cardiaque
- vous souffrez de schizophrénie ou de dépression
- vous avez des antécédents de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques
- vous êtes un enfant ou un adolescent de moins de 18 ans
- vous êtes enceinte ou vous allaitez
- vous pourriez tomber enceinte et n'utilisez pas de méthode de contraception fiable
- vous êtes un homme et avez l'intention de concevoir un enfant pendant le traitement par SATIVEX®.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SATIVEX® afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez d'épilepsie
- vous avez des étourdissements ou des évanouissements
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques
- vous avez une dépendance envers des drogues ou l'alcool
- un membre de votre famille a souffert de schizophrénie ou d'épisodes psychotiques
- vous allez subir une intervention chirurgicale
- vous prenez d'autres médicaments.

Autres mises en garde à connaître :

- SATIVEX® peut affecter le fonctionnement de méthodes de contraception hormonales, comme la « pilule » ou les implants contraceptifs. Cela signifie que vous devez utiliser une méthode de contraception additionnelle.

Vous et votre partenaire devez utiliser une méthode contraceptive de barrière fiable, comme un préservatif, un diaphragme ou une cape cervicale. Vous devez utiliser cette méthode durant le traitement par SATIVEX® et pendant au moins trois mois après avoir cessé le traitement.

- Si vous consultez un autre médecin ou si vous êtes hospitalisé(e), mentionnez que vous utilisez SATIVEX®.
- SATIVEX® contient environ 50 % v/v d'éthanol, qui est un alcool. Chaque vaporisation contient environ 0,04 g d'alcool. La dose quotidienne habituelle représente plus d'une vaporisation. La quantité d'alcool contenue dans SATIVEX® peut être nocive si vous êtes alcoolique. Si vous avez une maladie du foie ou si vous souffrez d'épilepsie, demandez à votre médecin si vous pouvez utiliser SATIVEX®.

- SATIVEX® contient du propylène glycol, lequel peut causer de l'irritation.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SATIVEX® :

- sédatifs ou hypnotiques comme les benzodiazépines, p. ex., diazépam ou triazolam; d'autres sédatifs, p. ex., zopiclone, zolpidem, buspirone, millepertuis perforé (une préparation herbale)
- myorelaxants, p. ex. baclofène
- antibiotiques, p. ex., rifampicine, clarithromycine
- médicaments contre l'épilepsie ou la névralgie, p. ex., phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine
- statines pour le traitement d'un taux élevé de cholestérol, p. ex., atorvastatine ou simvastatine
- antifongiques, p. ex., itraconazole, fluconazole et kétoconazole
- corticostéroïdes utilisés contre l'inflammation, p. ex., hydrocortisone, béclo méthasone, prednisolone
- certains médicaments hormonaux utilisés dans la contraception ou contre certains types de cancer, p. ex., éthinyloestradiol, lévonorgestrel ou dydrogestérone
- anesthésiques utilisés pour endormir le patient ou relaxer les muscles avant une intervention, p. ex., propofol
- médicaments pour traiter le VIH/SIDA, p. ex., ritonavir
- médicaments pour éclaircir le sang, p. ex., warfarine
- bêtabloquants utilisés pour traiter l'hypertension, p. ex., bisoprolol, propranolol
- opioïdes utilisés dans le traitement de la douleur, p. ex., fentanyl, sufentanil et alfentanil
- antidépresseurs, p. ex., amitriptyline
- cannabis (marijuana, pot) – ne fumez pas de marijuana quand vous utilisez SATIVEX®
- l'alcool peut interagir avec SATIVEX® et par conséquent nuire à la coordination et la capacité à répondre rapidement
- jus de pamplemousse

Comment utiliser SATIVEX®

- Sauf avis contraire du médecin, suivez les instructions ci-dessous. S'il y a quelque chose que vous ne comprenez pas, demandez des éclaircissements à votre médecin ou à un pharmacien. Continuez d'utiliser ce médicament tant que le médecin vous le prescrit.
- Vaporisez SATIVEX® dans la bouche, sous la langue ou à l'intérieur d'une joue.
- Ne le vaporisez pas dans le fond de la gorge. Cela vous évitera d'inhaler SATIVEX® et d'avoir la gorge irritée.
- Vaporisez SATIVEX® à différents endroits de la bouche. Cela vous évitera d'avoir des sensations de brûlure et d'inconfort dans la bouche.
- Ne vaporisez pas le médicament dans le nez.
- Il doit y avoir un intervalle d'au moins 15 minutes entre deux vaporisations.
- En cas d'effets secondaires indésirables incommodes, réduisez le nombre de vaporisations ou espacez davantage les vaporisations.

Dose habituelle :

C'est vous qui déterminerez la dose qui est la bonne pour vous. Vous pouvez déterminer la dose qui vous convient le mieux en fonction du soulagement que vous procure SATIVEX®. Vous allez déterminer votre dose quotidienne habituelle en augmentant lentement et graduellement la dose au cours des premières semaines de traitement par SATIVEX®.

- Le premier jour, vous devez faire une vaporisation le matin et une autre l'après-midi ou le soir. La vaporisation du matin peut être faite à tout moment entre le réveil et midi, et la vaporisation de l'après-midi ou du soir peut être faite à tout moment entre 16 heures et le coucher.
- À partir du lendemain, vous pouvez graduellement et avec prudence augmenter la dose en ajoutant une vaporisation par jour. Augmentez la dose au besoin et selon votre tolérance pour soulager la raideur musculaire.
- Une fois que vous avez déterminé le nombre de vaporisations quotidiennes qui soulagent la rigidité musculaire, 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 raideur musculaire, suivez ce schéma.

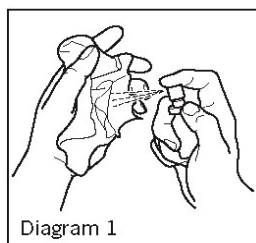
La dose moyenne de SATIVEX® est de 4 à 8 vaporisations par jour. La plupart des patients ont besoin de moins de 12 vaporisations par jour.

Les données sur l'administration de plus de 12 vaporisations par jour sont limitées, mais vous pourriez avoir besoin d'un plus grand nombre de vaporisations.

COMMENT UTILISER LE VAPORISATEUR

Quand vous ouvrez un nouveau flacon

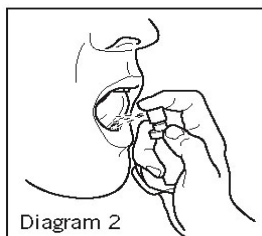
1. Secouez doucement le flacon et retirez le capuchon protecteur.
2. Tenez le flacon entre le pouce et le majeur et placez l'index sur le poussoir.
3. En dirigeant le jet dans un papier-mouchoir, appuyez deux ou trois fois fermement et rapidement sur le poussoir jusqu'à l'obtention de fines gouttelettes. Voir le diagramme 1.
4. Vous pouvez maintenant utiliser SATIVEX®.



Usage normal de SATIVEX®

1. Secouez doucement le flacon.

2. Retirez le capuchon protecteur.
3. Tenez le flacon entre le pouce et le majeur et placez l'index sur le poussoir.
4. Tenez le flacon en position verticale et dirigez le jet dans la bouche, sous la langue ou à l'intérieur d'une joue. Retenez votre souffle et appuyez fermement et rapidement sur le poussoir. Voir le diagramme 2.
5. Remettez le capuchon de protection.



Important :

- Si vous effectuez 5 vaporisations par jour, vous remarquerez que le bruit que fait le vaporisateur change après environ 17 jours. 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.

Surdose

Si vous pensez que vous avez pris une dose trop forte, communiquez immédiatement avec votre médecin, avec le service des urgences de l'hôpital le plus près de chez vous ou avec le centre antipoison régional, même si vous ne ressentez pas de symptômes.

En cas de surdose, vous pourriez avoir des symptômes d'intoxication comme les suivants :

- hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas)
- délire (croire des choses qui ne sont pas vraies)
- anxiété ou paranoïa (anxiété ou peur excessive)
- augmentation ou diminution de la fréquence cardiaque avec hypotension orthostatique (se sentir étourdi quand on se lève).

Si vous avez besoin de soins médicaux, apportez le vaporisateur. Le lendemain d'une surdose, prenez rendez-vous avec votre médecin habituel.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de vous administrer une vaporisation, ne vous en faites pas. SATIVEX® est un médicament qui est administré au besoin. Administrez-vous une vaporisation quand vous en avez besoin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SATIVEX®?

Vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans la liste quand vous utilisez SATIVEX®. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous vaporisez plusieurs fois SATIVEX® au même endroit dans la bouche, vous pourriez éprouver une sensation de brûlure ou un inconfort 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 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.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez d'utiliser le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| TRÈS COURANTS | ✓ | | |
| Fatigue | | | |
| Étourdissements | ✓ | | |
| COURANTS | | | ✓ |
| Impression d'excitation ou de perte de contact avec la réalité | | | |
| Problèmes de mémoire ou difficulté à se concentrer | ✓ | | |
| Difficulté à parler | ✓ | | |
| Impression de désorientation ou de confusion | | | ✓ |
| Dépression (humeur triste ou dépressive) | | ✓ | |
| Augmentation ou diminution de l'appétit | | ✓ | |
| Sentiment d'anormalité ou d'ivresse | ✓ | | |
| Changement du goût, ou sécheresse de la bouche | ✓ | | |
| Perte d'équilibre ou chute | | ✓ | |
| Nausées ou vomissements | ✓ | | |
| Constipation ou diarrhée | ✓ | | |
| Vision trouble | ✓ | | |

| | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|
| Manque d'énergie, sentiment d'être faible ou généralement souffrant | ✓ | | |
| RARES Voir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations) | | | ✓ |
| Pensées suicidaires | | | ✓ |
| Perdre le sens de la réalité et ne pas se comporter normalement | | | ✓ |
| Croire à des choses qui ne sont pas vraies | | | ✓ |
| Évanouissement | ✓ | | |
| Décoloration des dents ou de la bouche | ✓ | | |
| Infection ou irritation de la gorge | ✓ | | |
| Toux | ✓ | | |
| Douleur à l'estomac | ✓ | | |
| Avoir l'impression que les gens sont contre vous, ou peur et anxiété excessives | | | ✓ |
| Haute ou basse pression | | ✓ | |
| Battements de cœur rapides | | | ✓ |

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Entreposage :

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- En visitant le site Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer de la façon de faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En appelant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez un professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

- Gardez le flacon en position verticale.
- Conservez les flacons non ouverts au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C). Ne congelez pas les flacons.

- Une fois que SATIVEX[®] est ouvert, utilisez-le dans les 42 jours. Vous pouvez conserver les flacons ouverts de SATIVEX[®] à la température ambiante (15 à 25 °C).
- Ce produit est inflammable. Ne placez pas le flacon dans un endroit chaud, comme sous la lumière directe du soleil ou près d'une source de chaleur.
- N'utilisez pas SATIVEX[®] après la date de péremption qui figure sur l'étiquette. Quand vous n'utilisez plus SATIVEX[®], éliminez le reste du produit conformément à la réglementation locale ou retournez-le à la pharmacie.
- Gardez le flacon hors de la portée et de la vue des enfants.
- SATIVEX[®] peut ne pas être autorisé dans d'autres pays parce qu'il contient des extraits de cannabis. Avant d'emporter SATIVEX[®] avec vous dans un pays étranger, vous devriez peut-être vérifier si les médicaments qui contiennent du cannabis sont acceptés dans ce pays.

Pour en savoir davantage au sujet de SATIVEX[®], vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez obtenir ce document sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>), le site Web du fabricant (www.bayer.ca) ou en téléphonant au 1-800-265-7382.

Le présent dépliant a été rédigé par GW Pharma Ltd, Histon, Cambridge, UK, CB24 9BZ.

Dernière révision : 18 novembre 2019

Sativex[®], Tetranabinex[®] et Nabidiolex[®] sont des marques déposées de GW Pharma Ltd utilisées sous licence par Bayer Inc. Bayer et la croix Bayer sont des marques déposées de Bayer AG, utilisées sous licence par Bayer Inc. 84472655