RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sativex Solution pour pulvérisation buccale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre contient :
38 à 44 mg et 35 à 42 mg de deux extraits (en tant qu'extraits mous) de *Cannabis sativa* L., folium cum flore (feuille et fleur de cannabis), correspondant à 27 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol et 25 mg de cannabidiol.
Solvant d'extraction : dioxyde de carbone liquide.

Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient :
2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 2,5 mg de cannabidiol (CBD) issus de *Cannabis sativa* L.

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient jusqu'à 40 mg d'éthanol.
Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient 52 mg de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation buccale
Solution jaune/marron dans un flacon pulvérisateur.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sativex est un traitement indiqué pour améliorer les symptômes des patients adultes atteints de spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) qui n'ont pas suffisamment répondu aux autres traitements antispastiques et chez qui un essai initial du traitement a démontré une amélioration cliniquement significative des symptômes liés à la spasticité.

4.2 Posologie et mode d'administration

Sativex est destiné à une administration par voie buccale uniquement.

Sativex est destiné à être utilisé en complément des traitements anti-spastiques déjà en cours.

Le traitement doit être instauré et contrôlé par un médecin spécialisé dans le traitement de cette population de patients.

Utilisation chez les adultes
Il convient d'agiter le flacon pulvérisateur avant utilisation et de diriger le spray à différents endroits sur la surface buccale, en prenant soin de changer de site d'application à chaque utilisation du produit. Les patients devront être informés qu'une période pouvant aller jusqu'à deux semaines peut s'avérer nécessaire pour trouver la dose optimale et que des effets indésirables, le plus souvent des étourdissements, peuvent survenir au cours de cette période. Ces effets indésirables sont en général légers et disparaissent en quelques jours. Toutefois en fonction de la gravité et de l'intensité de ces effets, les médecins devront discuter de la nécessité du maintien de la dose en cours, de la réduction de cette dose ou de l'interruption, au moins temporaire, du traitement.

Afin de minimiser la variabilité de la biodisponibilité chez chaque patient, l'administration de Sativex devra, dans la mesure du possible, être standardisée par rapport à la prise alimentaire (voir rubrique 4.5). De plus, commencer ou arrêter certains produits médicinaux concomitants pourrait nécessiter une nouvelle titration de la dose (voir rubrique 4.5).

Période de titration :
Une période de titration est nécessaire pour atteindre la dose optimale. Le nombre de pulvérisations ainsi que les heures d'administration varieront d'un patient à l'autre.
Le nombre de pulvérisations devra être augmenté chaque jour en suivant le schéma indiqué dans le tableau ci-dessous. La dose de l'après-midi/de la soirée devra être prise à n'importe quel moment entre 16h et le coucher. Une fois instaurée, la dose du matin devra être prise à n'importe quel moment entre le réveil et 12h (midi). Le patient peut continuer d'augmenter progressivement la dose à raison d'une pulvérisation de plus par jour, jusqu'à un maximum de 12 pulvérisations par jour, jusqu'à ce qu'il obtienne un soulagement optimum des symptômes. Il convient de laisser un intervalle d'au moins 15 minutes entre les pulvérisations.

Jour	**Nombre de pulvérisations le matin**	**Nombre de pulvérisations l'après-midi**	(Nombre total de pulvérisations par jour)
1	**0**	**1**	1
2	**0**	**1**	1
3	**0**	**2**	2
4	**0**	**2**	2
5	**1**	**2**	3
6	**1**	**3**	4
7	**1**	**4**	5
8	**2**	**4**	6
9	**2**	**5**	7
10	**3**	**5**	8
11	**3**	**6**	9
12	**4**	**6**	10
13	**4**	**7**	11
14	**5**	**7**	12

Période d'entretien :
Après la période de titration, il est conseillé aux patients de maintenir la dose optimale établie. La dose médiane obtenue dans les essais cliniques réalisés chez les patients atteints de sclérose en plaques est de huit pulvérisations par jour. Une fois la dose optimale établie, les patients peuvent répartir les doses tout au long de la journée en fonction de leur réponse individuelle et de leur tolérance. Une augmentation ou une diminution de la posologie peut s'avérer pertinente en cas de modification de la sévérité de l'état du patient, de changement des médicaments concomitants, ou de survenue d'effets indésirables gênants. Des doses supérieures à 12 pulvérisations par jour ne sont pas recommandées.

Examen par le médecin
Une évaluation complète de la sévérité des symptômes liés à la spasticité ainsi que de la réponse au traitement anti-spastique standard devra être effectuée avant l'instauration du traitement. Sativex est uniquement indiqué chez des patients présentant une spasticité modérée à sévère qui n'ont pas bien répondu aux autres traitements anti-spastiques. La réponse du patient à Sativex devra être examinée après quatre semaines de traitement. En cas d'absence d'amélioration cliniquement significative des symptômes liés à la spasticité au cours de l'essai initial du traitement, le traitement par Sativex devra

être arrêté. Dans les essais cliniques, une amélioration cliniquement significative a été définie comme une amélioration d'au moins 20 % des symptômes liés à la spasticité sur une échelle d'autoévaluation numérique allant de 0 à 10 et cotée par le patient lui-même (voir rubrique 5.1). L'effet du traitement à long terme devra être réévalué de façon périodique.

Population pédiatrique
L'administration de Sativex n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Un essai randomisé contrôlé versus placébo a été réalisé chez les enfants et adolescents atteint d'infirmité motrice cérébrale ou de lésions traumatiques du système nerveux central et les résultats concernant l'efficacité ont été négatifs. Les données sont décrites dans la rubrique 5.1.

Sujets âgés
Aucune étude spécifique n'a été menée chez les personnes âgées, bien que des patients ayant jusqu'à 90 ans aient été inclus dans les essais cliniques. Toutefois, chez les personnes âgées ayant davantage tendance à développer certains effets indésirables liés au système nerveux central (SNC), il faut faire preuve de prudence en termes de sécurité personnelle, par exemple lors de la préparation de boissons ou d'aliments chauds.

Patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique significative
Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses multiples chez des sujets présentant une insuffisance hépatique. Sativex peut être administré aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère sans ajustement de la dose. L'administration à des patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas recommandée, en raison de l'absence d'information sur l'accumulation potentielle de THC ou de CBD en cas d'administration prolongée (voir rubrique 5.2).

Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une 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.

4.3 Contre-indications

Sativex est contre-indiqué chez les patients :
- présentant une hypersensibilité aux cannabinoïdes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- présentant des antécédents connus ou suspectés ou des antécédents familiaux de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique, des antécédents de trouble sévère de la personnalité ou toute maladie psychiatrique significative autre qu'une dépression associée à leur maladie sous-jacente.
- qui allaitent (du fait des taux considérables de cannabinoïdes probables dans le lait maternel et les effets indésirables potentiels sur le développement des nourrissons).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des étourdissements légers ou modérés sont fréquemment rapportés. Ceux-ci surviennent le plus souvent au cours des premières semaines de traitement.

Des modifications de la fréquence du pouls et de la tension artérielle ont été observées après l'administration de la dose initiale ; la prudence est par conséquent de mise au cours de la titration initiale de la dose. Des évanouissements ont été observés avec l'utilisation de Sativex. L'utilisation de Sativex n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire grave. Toutefois, après l'administration de Sativex chez des volontaires sains à une posologie allant jusqu'à 18 pulvérisations deux fois par jour, aucune modification cliniquement pertinente de la durée de l'intervalle QTc, PR ou QRS, de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle n'a été observée.

La prudence est de mise lors du traitement de patients présentant un antécédent d'épilepsie ou de convulsions à répétition jusqu'à ce que de nouvelles informations soient disponibles.

Des symptômes psychiatriques tels qu'anxiété, illusions, modifications de l'humeur et idées paranoïaques ont été signalés pendant le traitement par Sativex. Ces symptômes résultent probablement d'effets transitoires sur le SNC et sont en général d'intensité légère ou modérée et bien tolérés. On peut s'attendre à ce qu'ils disparaissent avec la diminution de la dose de Sativex ou l'interruption du traitement.

Une désorientation (ou confusion), des hallucinations et des impressions délirantes ou des réactions psychotiques transitoires ont également été rapportées, et dans quelques cas un lien de causalité entre l'administration de Sativex et des idées suicidaires n'a pu être écarté. Dans ces circonstances, il convient de cesser immédiatement le traitement par Sativex et de surveiller le sujet jusqu'à la disparition totale du symptôme.

Il existe un risque d'augmentation de l'incidence des chutes chez les patients dont la spasticité a été réduite et chez qui la force musculaire est insuffisante pour maintenir une posture ou une démarche. En plus du risque accru de chutes, les effets indésirables sur le SNC liés au traitement par Sativex, en particulier pour les personnes âgées, pourraient avoir des répercussions sur divers aspects de la sécurité personnelle, comme la préparation de nourriture ou de boissons chaudes.

Bien qu'il existe un risque théorique d'effet additif avec les myorelaxants comme le baclofène et les benzodiazépines, augmentant ainsi le risque de chutes, rien n'a été observé dans les essais cliniques avec Sativex. Les patients devront tout de même être avertis de cette possibilité.

Femmes en âge de procréer

Sativex peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5).
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement par Sativex. Il n'a actuellement pas été établi si Sativex était susceptible de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent utiliser une méthode supplémentaire de contraception pendant la durée du traitement et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Grossesse et allaitement : voir rubrique 4.6

Les patients ayant des antécédents d'abus de substances sont davantage prédisposés à un risque d'abus avec Sativex également (voir rubrique 5.1).

L'arrêt brutal d'un traitement au long cours par Sativex n'a pas entraîné de tableau clinique caractéristique ou chronologiquement compatible avec un syndrome sevrage Les conséquences probables de cet arrêt brutal se limiteront à des troubles passagers du sommeil, de l'humeur ou de l'appétit chez certains patients. Aucune augmentation de la posologie quotidienne n'a été observée lors de l'utilisation à long terme, et le taux d'intoxication rapporté par les patients est faible. Toutes ces raisons indiquent qu'une dépendance avec Sativex est peu probable.

Des effets indésirables pouvant être associés à la voie d'administration du médicament ont été rapportés. Les réactions types survenues au niveau du site d'application ont été principalement un picotement léger à modéré au moment de l'application. Les réactions fréquentes au niveau du site d'application comprenaient : douleur au site d'application, douleur et gêne buccales, dysgueusie, ulcération buccale et glossodynie. Deux cas de leucoplasie possible ont été observés mais aucun des deux cas n'a été confirmé par histologie; un troisième cas était sans lien avec le traitement. Compte tenu de cela, il est conseillé aux patients qui présentent une gêne ou une ulcération au site d'application du médicament de vaporiser le médicament à des endroits différents dans la bouche et de ne plus vaporiser le médicament sur des muqueuses douloureuses ou enflammées. Une inspection régulière de la muqueuse buccale est également recommandée pendant le traitement à long terme. Si des lésions apparaissent ou si la douleur persiste, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les lésions ou la douleur disparaissent.

Il convient d'informer les patients qui sont susceptibles de se rendre à l'étranger qu'il peut s'avérer illégal d'emporter ce médicament dans certains pays. Il convient de les inciter à vérifier le statut juridique du produit avant de voyager avec Sativex.

Excipients

Chaque 100 microlitres de Sativex contient jusqu'à 40 mg d'éthanol, équivalent à 50 % en volume d'éthanol. Ceci correspond à environ 480 mg par dose journalière maximale (pour un adulte d'un poids corporel de 70 kg), équivalent à environ 10 ml de bière ou 5 ml de vin. La petite quantité d'alcool dans ce médicament ne produira pas d'effet perceptible.

Ce médicament contient 52 mg de propylène glycol dans chaque pulvérisation de 100 microlitres.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets potentiels de Sativex sur d'autres médicaments
In vitro, il a été observé que Sativex était un inhibiteur réversible des CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 et 2C19 à des concentrations excédant largement celles susceptibles d'être atteintes en clinique. Des études *in vitro* ont également démontré que Sativex était capable d'une inhibition dépendante du temps du CYP3A4, à des concentrations cliniquement pertinentes. La vitesse d'inactivation de l'enzyme CYP3A4 devrait être rapide. L'administration simultanée de Sativex et d'autres substrats du CYP3A4 est susceptible d'entrainer une augmentation de la concentration plasmatique du médicament concomitant. Il est conseillé de revoir le schéma posologique de ces médicaments.

Les données résultant d'une étude d'induction *in vitro* du complexe CYP ont indiqué que des concentrations plasmatiques de THC et de CBD obtenues avec des doses cliniques de Sativex pourraient être suffisantes pour entraîner l'induction des CYP1A2, 2B6 et CYP3A4 au niveau de l'ARNm. L'administration simultanée de Sativex et d'autres médicaments métabolisés par ces isoenzymes du cytochrome P_{450} est susceptible d'accélérer le métabolisme et de diminuer l'activité de ces autres médicaments, tels que les coumarines, les statines, les bêtabloquants et les corticostéroïdes. Lorsque des substrats sensibles du CYP sont administrés simultanément à Sativex, il est conseillé de revoir leur schéma posologique.

Enzymes UGT
Sativex s'est révélé inhibiteur des enzymes UGT1A9 et UGT2B7 au cours d'une étude *in vitro*, à des concentrations susceptibles d'être atteintes en clinique. Des précautions doivent être prises lors de la prescription de Sativex avec des médicaments concomitants exclusivement métabolisés par l'une de ces UGT ou les deux (par exemple le propofol et certains médicaments antiviraux).
Les patients présentant des anomalies génétiques de glucuro-conjugaison (par exemple la maladie de Gilbert) sont susceptibles de présenter une augmentation des concentrations sériques de bilirubine, et doivent être traités avec prudence en cas d'administration simultanée de Sativex.

Effets potentiels d'autres médicaments sur Sativex
Les deux principaux composants de Sativex, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), sont métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P_{450}.

Inhibition du cytochrome P_{450}
L'administration concomitante de kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du THC (de respectivement 1,2 et 1,8 fois), de son principal métabolite (de respectivement 3 et 3,6 fois) et du CBD (de 2 fois dans chaque cas). Par conséquent, si un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. itraconazole, ritonavir, clarithromycine) est instauré ou arrêté au cours du traitement par Sativex, une nouvelle titration de la dose peut être requise (voir rubrique 4.2).

Le traitement concomitant de Sativex (4 pulvérisations) avec du fluconazole (gélule à 200 mg), un inhibiteur du CYP2C9, a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{max} moyenne du THC de 22 % et de l'AUC moyenne de 32 %. L'exposition au métabolite 11-OH-THC a également augmenté la C_{max} et

l'AUC respectivement d'un facteur de 2,1 et de 2,5, indiquant que le fluconazole peut éventuellement inhiber son métabolisme ultérieur. La C_{max} du CBD a également été augmenté d'environ 40 %, mais sans changement significatif de l'AUC. Il n'a été observé aucun changement significatif de l'exposition au 7-OH-CBD, bien qu'une augmentation d'un métabolite mineur circulant du CBD, le 6-OH-CBD, ait été constatée (jusqu'à 2,2 fois sur base de la C_{max} et de l'AUC). La signification clinique de cette interaction médicamenteuse n'est pas entièrement élucidée, toutefois la prudence s'impose en cas d'administration concomitante de Sativex avec des inhibiteurs puissants du CYP2C9, puisque cela peut entraîner une augmentation de l'exposition au THC, au CBD et à leurs métabolites.

Induction du cytochrome P_{450}
Après le traitement par la rifampicine, inducteur du CYP3A4, une diminution de la C_{max} et de l'ASC du THC (de respectivement 40 % et 20 %), de son principal métabolite (de respectivement 85 % et 87 %) et du CBD (de respectivement 50 % et 60 %), a été observée. Par conséquent, un traitement concomitant par des inducteurs enzymatiques puissants (par exemple rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis) doit être évité, si possible. Si on l'estime nécessaire, une titration prudente est recommandée, notamment au cours des deux semaines suivant l'arrêt de l'inducteur.

Généralités
La prudence s'impose lorsque le patient prend un hypnotique, un sédatif, ou un médicament avec des effets sédatifs potentiels en raison de la possibilité d'un effet additif sur la sédation et les effets myorelaxants.

Bien qu'aucune augmentation des effets indésirables n'ait été observée avec Sativex chez les patients prenant déjà des médicaments anti-spastiques, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de Sativex avec de tels agents étant donné qu'une diminution du tonus et de la puissance musculaires peut survenir, entraînant un risque accru de chutes.

Sativex peut interagir avec l'alcool, entraînant une altération de la coordination, de la concentration et de la capacité à réagir rapidement. Il convient en général d'éviter de consommer des boissons alcoolisées au cours du traitement par Sativex, en particulier au début du traitement ou lors du changement de dose. Il convient d'avertir les patients qu'en cas de consommation d'alcool lors du traitement par Sativex, les effets additifs sur le SNC peuvent affecter leur aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines, et augmenter le risque de chutes.

Contraceptifs hormonaux
Il a été observé que Sativex induisait les enzymes métabolisantes et les transporteurs de médicaments *in vitro*.
Sativex peut éventuellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Par conséquent les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux d'action systémique doivent ajouter une méthode supplémentaire par barrière.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'expérience concernant les effets de Sativex sur la reproduction humaine est insuffisante. Bien qu'aucun effet n'ait été observé sur la fertilité, des recherches indépendantes chez l'animal ont démontré que les cannabinoïdes altéraient la spermatogenèse (rubrique 5.3). Par conséquent, les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant la durée du traitement et pendant trois mois après la fin du traitement.

Il doit être indiqué aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux qu'une méthode contraceptive supplémentaire fiable par barrière, non hormonale, doit être utilisée pendant le traitement par Sativex.

Grossesse
Sativex ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si l'on estime que le bénéfice du traitement l'emporte sur les risques potentiels pour le fœtus et/ou l'embryon.

Allaitement
Les données toxicologiques / pharmacodynamiques sur les animaux qui sont disponibles ont montré une excrétion de Sativex/ métabolites dans le lait (pour les détails, voir rubrique 5.3).

Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. Sativex est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité
Dans les études sur la fertilité des rongeurs, le traitement avec du Sativex n'a eu aucun effet chez les mâles ou les femelles. Il n'y a eu aucun effet sur la progéniture des mères traitées avec du Sativex.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sativex peut entraîner des effets indésirables tels que des étourdissements et une somnolence qui peuvent altérer le jugement et l'exécution de tâches demandant de l'habileté. Les patients ne doivent pas conduire, utiliser des machines ou se livrer à une quelconque activité à risque s'ils ressentent des effets significatifs sur le SNC, tels que des étourdissements ou une somnolence. Il convient d'informer les patients que quelques cas de perte de connaissance ont été observés avec Sativex.

Ce médicament peut altérer la fonction cognitive et affecter la capacité d'un patient à conduire des véhicules en toute sécurité. Lors de la prescription de ce médicament, il convient de communiquer aux patients les éléments suivants :

- Le médicament est susceptible d'affecter votre capacité à conduire des véhicules.
- Ne conduisez pas avant de connaitre les effets que le médicament peut avoir sur vous.
- Vérifiez la législation nationale pour déterminer les obligations concernant la conduite sous l'influence de ce médicament.

4.8 Effets indésirables

Le programme clinique de Sativex a jusqu'à présent inclus plus de 1500 patients atteints de SEP dans des essais contrôlés contre placebo et des études ouvertes de suivi à long terme dans lesquels certains patients ont utilisé jusqu'à 48 pulvérisations par jour.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des quatre premières semaines d'exposition étaient des étourdissements, survenant principalement au cours de la période de titration initiale, et de la fatigue. Ces effets sont habituellement légers à modérés et disparaissent en quelques jours, même en cas de poursuite du traitement (voir rubrique 4.2). Lorsque le schéma recommandé de titration de la dose était utilisé, l'incidence des étourdissements et de la fatigue lors des quatre premières semaines était considérablement réduite.

La fréquence des effets indésirables ayant un lien plausible avec Sativex, déterminés à partir d'essais contrôlés contre placebo chez des patients atteints de SEP, selon les classes de systèmes d'organes (SOC), est indiquée ci-dessous (certains de ces effets indésirables peuvent relever de la maladie sous-jacente).

SOC MedDRA	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)**
Infections et infestations			pharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie (y compris diminution de l'appétit), augmentation de l'appétit	
Troubles psychiatriques		dépression, désorientation, dissociation, humeur euphorique	hallucinations (non spécifiées, auditives, visuelles), illusions, paranoïa, idées suicidaires, perception délirante*

SOC MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Troubles du système nerveux	étourdissements	amnésie, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, léthargie, altération de la mémoire, somnolence	syncope
Troubles oculaires		vision trouble	
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		vertiges	
Troubles cardiaques			palpitations, tachycardie
Troubles vasculaires			hypertension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales			irritation de la gorge
Troubles gastro-intestinaux (aux)		constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, glossodynie, ulcération buccale, nausées, gêne buccale, douleur buccale, vomissements	douleurs abdominales (hautes), décoloration de la muqueuse buccale*, affection de la muqueuse buccale, exfoliation de la muqueuse buccale, stomatite, décoloration dentaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	douleur au site d'application, asthénie, sensation anormale ou d'ivresse, malaise	irritation au site d'application
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute	

* signalés dans les études ouvertes de suivi à long terme :
un seul cas de bigéminisme ventriculaire a été signalé bien que celui-ci se soit produit dans le cadre d'une allergie aiguë aux noix.

Voir également les rubriques 4.4, 4.5 et 4.7.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Il n'y a eu aucun cas de surdosage volontaire par Sativex. Toutefois, des signes et symptômes de surdosage/intoxication ont été observés au cours d'une étude approfondie de Sativex sur l'intervalle QT portant sur 257 sujets ayant reçu 18 pulvérisations sur une période de 20 minutes deux fois par jour. Il s'agissait de réactions de type agonisme CB_1 provoquées par une intoxication aiguë, comprenant des étourdissements, des hallucinations, des délires, une paranoïa, une tachycardie ou une

bradycardie avec hypotension. Chez 3 des 41 sujets ayant reçu 18 pulvérisations deux fois par jour, l'intoxication s'est présentée comme une psychose toxique transitoire qui a disparu à l'arrêt du traitement. Vingt-deux sujets ayant reçu ce multiple important de la dose recommandée ont terminé avec succès la période d'étude de 5 jours.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques
Code ATC : N02BG10

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sativex dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la spasticité. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Mécanisme d'action
Dans le système endocannabinoïde humain (ECS), les récepteurs cannabinoïdes CB_1 et CB_2 sont principalement retrouvés sur les terminaisons nerveuses où ils jouent un rôle dans la régulation rétrograde de la fonction synaptique. Le THC agit comme agoniste partiel des récepteurs CB_1 et CB_2, en reproduisant les effets des endocannabinoïdes, ce qui peut entraîner une modulation des effets des neurotransmetteurs (par ex. diminution des effets des neurotransmetteurs excitateurs, tels que le glutamate).

Lors d'études sur la SEP et la spasticité chez l'animal, il a été démontré que les agonistes des récepteurs CB permettaient d'améliorer la raideur des membres ainsi que la fonction motrice. Ces effets sont contrecarrés par les antagonistes des récepteurs CB, et les souris déficientes en récepteurs CB_1 ont présenté une spasticité plus sévère. Chez les souris souffrant de CREAE (encéphalomyélite auto-immune expérimentale chronique récurrente), Sativex a entraîné une diminution dose dépendante de la raideur des pattes arrières.

Expérience clinique
Sativex a été étudié à des doses allant jusqu'à 48 pulvérisations par jour lors d'essais cliniques contrôlés d'une durée maximale de 19 semaines, chez plus de 1500 patients atteints de SEP. Au cours des essais pivots visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Sativex pour l'amélioration des symptômes chez des patients atteints de spasticité modérée à sévère en raison d'une sclérose en plaques (SEP), l'efficacité primaire a été mesurée au moyen d'une échelle d'évaluation numérique (EEN) allant de 0 à 10 points sur laquelle les patients ont indiqué le niveau moyen des symptômes liés à leur spasticité au cours des dernières 24 heures, où 0 représentait aucune spasticité et 10 la pire spasticité possible.

Dans un premier essai de phase 3 contrôlé versus placebo sur une période de traitement de 6 semaines, la différence par rapport au placebo s'est avérée statistiquement significative mais la pertinence de la différence entre les traitements qui était de 0,5 à 0,6 point sur l'EEN allant de 0 à 10 points était cliniquement discutable. Dans une analyse sur les répondeurs, 40 % des sujets sous Sativex et 22 % des sujets sous placebo ont répondu au traitement, en utilisant comme critère de réponse une diminution de plus de 30 % du score de l'EEN.
Une seconde étude de phase 3 évaluant le traitement sur 14 semaines n'est pas parvenue à démontrer un effet significatif du traitement. La différence de score sur l'EEN par rapport au placebo était de 0,2 point.

L'hypothèse a été émise que dans les analyses des changements moyens de score, l'effet clinique du traitement chez certains patients pouvait être en partie masqué par les données provenant des sujets non répondeurs. Dans des analyses comparant les scores sur l'EEN avec l'impression globale de

changement selon le patient (PGI), il a été estimé qu'une réponse de 19 % sur l'EEN représentait une amélioration cliniquement pertinente de la PGI et une réponse de 28 % représentait une grande amélioration de la PGI. Dans les analyses exploratoires à posteriori combinant les deux études ci-dessus, une diminution du seuil de l'EEN de 20 % après une période d'essai de quatre semaines, était prédictive d'une éventuelle réponse définie comme une diminution de 30 %.

Un troisième essai de phase 3 comprenait une période d'essai thérapeutique formalisée de 4 semaines avant la randomisation. L'objectif de cet essai était d'évaluer le bénéfice de la poursuite du traitement chez les patients ayant obtenu une réponse initiale au traitement. 572 patients atteints de SEP et de spasticité réfractaire ont reçu Sativex en simple aveugle pendant 4 semaines. Après 4 semaines de traitement actif, 273 sujets ont obtenu une diminution d'au moins 20 % du symptôme de spasticité sur l'EEN, dont 241 ont satisfait aux critères d'entrée de randomisation, avec un changement moyen par rapport au début du traitement de -3,0 points sur l'EEN de 10 points. Ces patients ont ensuite été randomisés soit pour continuer à recevoir le traitement actif, soit pour passer sous placebo pour la phase d'essai en double aveugle de 12 semaines, soit une durée totale de traitement de16 semaines.

Au cours de la phase en double aveugle, les scores moyens sur l'EEN pour les patients recevant Sativex sont généralement restés stables (par rapport à la randomisation, changement moyen du score sur l'EEN de -0,19), alors que pour les patients passés sous placebo les scores moyens sur l'EEN ont augmenté (changement moyen du score sur l'EEN était de +0,64 et le changement médian était de +0,29). La différence* entre les groupes de traitement était de 0,84 (IC 95 % : -1,29, -0,40).
* Différence ajustée pour le centre, le score de l'EEN à l'évaluation initiale et le statut ambulatoire.

Parmi les patients qui ont présenté à la semaine 4 une diminution de 20 % sur l'EEN par rapport à leur score initial à l'inclusion et qui ont poursuivi l'essai afin de recevoir le traitement randomisé, 74 % des patients sous Sativex et 51 % des patients sous placebo ont obtenu une diminution de 30 % à la semaine 16.

Les résultats pour la phase randomisée de 12 semaines sont présentés ci-dessous pour les critères d'évaluation secondaires. La majorité des critères d'évaluation secondaires ont présenté un schéma similaire au score obtenu sur l'EEN ; les patients qui continuaient à recevoir Sativex ont maintenu l'amélioration observée depuis la période de traitement initiale de 4 semaines, alors que les patients passés sous placebo ont baissé :

Score d'Ashworth modifié pour la spasticité :	Sativex -0,1 ; placebo +1,8 Différence ajustée : -1,75 (IC 95 % : -3,80, 0,30)
Fréquence des spasmes (par jour) :	Sativex -0,05 ; placebo +2,41 Différence ajustée :-2,53 (IC 95 % : -4,27, -0,79)
Perturbation du sommeil à cause de la spasticité : (EEN de 0 à10)	Sativex -0,25 ; placebo +0,59 Différence ajustée : -0,88 (IC 95 % : -1,25, -0,51)
Marche chronométrée sur 10 mètres (secondes) :	Sativex -2,3 ; placebo +2,0 Différence ajustée :-3,34 (IC 95 % : -6,96, 0,26)
Index de motricité (bras et jambe) :	Aucune différence entre les groupes de traitement n'a été observée.
Indice de Barthel des activités de la vie quotidienne :	Rapport de cotes (Odds ratio - OR) pour l'amélioration : 2,04

L'impression globale de changement selon le patient (OR = 1,71), l'impression globale de changement selon l'aidant (OR = 2,40) et l'impression globale de changement selon le médecin (OR = 1,96) ont toutes démontré une supériorité statistiquement significative de Sativex sur le placebo.

Le bénéfice de la poursuite du traitement à long terme a été étudié dans un essai de sevrage randomisé, contrôlé contre placebo, en groupes parallèles chez des sujets recevant un traitement à long terme par Sativex. Trente-six patients ayant reçu, préalablement à l'essai, le traitement par Sativex pendant une période moyenne de 3,6 ans ont été randomisés pour, soit poursuivre le traitement par Sativex, soit passer sous placebo pendant 28 jours. Le critère d'évaluation primaire était le délai jusqu'à l'échec du traitement, défini comme la période entre le premier jour du traitement randomisé et une augmentation de 20 % sur l'EEN ou un arrêt prématuré du traitement randomisé. 44 % des patients sous Sativex et 94 % des patients sous placebo ont connu un échec du traitement, rapport de risque 0,335 (IC 95 % : 0,16, 0,69).
Dans une étude conçue pour identifier son potentiel en matière d'abus, Sativex administré à la dose de 4 pulvérisations consécutives ne différait pas significativement du placebo. Des doses plus élevées de Sativex de 8 à 16 pulvérisations consécutives ont montré un risque d'abus comparable à celui observé après administration de doses équivalentes de dronabinol, un THC de synthèse. Dans une étude sur l'intervalle QTc, une dose de Sativex consistant en 4 pulvérisations en 20 minutes deux fois par jour a été bien tolérée, alors qu'une dose considérablement suprathérapeutique de 18 pulvérisations en 20 minutes deux fois par jour a entraîné des effets psychoactifs et une détérioration cognitive.

Population pédiatrique
L'efficacité et l'innocuité du Sativex ont été évaluées dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines, incluant 72 enfants et adolescents âgés de 8 à 18 ans et atteints d'infirmité motrice cérébrale ou de lésions traumatiques du système nerveux central. La phase contrôlée versus placebo a été suivie par une phase d'extension ouverte de 24 semaines. La dose maximale autorisée dans cette étude était de 12 pulvérisations par jour et la période de titration portait sur 9 semaines. Au départ, la plupart des patients présentaient des limitations fonctionnelles importantes de la motricité globale (Gross Motor Function Classification Scale niveau IV ou V). Le critère principal d'évaluation pour l'efficacité a été le changement, comparé avec le début, du score sur l'échelle d'évaluation numérique (EEN) de la sévérité de la spasticité. Ce score allant de 0 à 10 points est une mesure du résultat communiquée par le soignant.
Après 12 semaines de traitement, le changement moyen du score EEN de la sévérité de la spasticité comparé avec le début était de -1,850 (ET 1,9275) pour les participants traités par Sativex et de -1,573 (ET 2,0976) pour les participants traités par placebo. La différence entre les moyennes des deux groupes, calculées par la méthode des moindres carrés (-0,166, IC 95% -1,119, 0,787), n'a pas été statistiquement significative (p = 0,7291).
Aucun nouveau résultat de sécurité n'a été identifié dans cette étude.
Aucune donnée n'est disponible pour les enfants âgés de moins de 8 ans (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après une administration de Sativex (quatre pulvérisations), le THC et le CBD sont absorbés assez rapidement et apparaissent dans le plasma dans les 15 minutes suivant une administration buccale unique. Avec Sativex, une C_{max} moyenne d'environ 4 ng/ml a été obtenue 45 à 120 minutes après une administration unique d'une dose de 10,8 mg, et la tolérance était en général bonne, avec peu d'effets psychoactifs significatifs.

Lors de l'administration de Sativex avec des aliments, la C_{max} moyenne et l'ASC du THC étaient respectivement 1,6-fois et 2,8-fois plus élevées par rapport à une administration à jeun. Les paramètres correspondants pour le CBD augmentaient de respectivement 3,3-fois et 5,1-fois.

Il existe un degré élevé de variabilité des paramètres pharmacocinétiques entre les patients. Après l'administration d'une dose unique de Sativex (quatre pulvérisations) à jeun, les concentrations plasmatiques moyennes de THC ont présenté un coefficient de variation (CV) de 57,3 % pour la C_{max} (plage de 0,97 à 9,34 ng/ml) et de 58,5 % pour une ASC (plage de 4,2 à 30,84 h*ng/ml). De même, le pourcentage de CV pour le CBD était de 64,1 % (plage de 0,24 à 2,57 ng/ml) et de 72,5 % (plage de 2,18 à 14,85 ng/ml) respectivement pour les mêmes paramètres. Après neuf jours consécutifs d'administration du traitement, le pourcentage des valeurs de CV pour les mêmes paramètres étaient

de respectivement 54,2% (plage C_{max} = 0,92-6,37) et 37,4 % (ASC_{0-t} = 5,34-15,01 h*ng/ml) pour le THC et 75,7% (plage C_{max} 0,34-3,39 ng/ml) et 46,6% (ASC_{0-t} = 2,40-13,19 h*ng/ml) pour le CBD.

Il existe un degré élevé de variabilité des paramètres pharmacocinétiques au sein des patients après une administration unique ou une administration répétée du traitement. Parmi les 12 sujets qui ont reçu quatre pulvérisations de Sativex en une dose unique, huit ont présenté des diminutions de la C_{max} et trois ont présenté des augmentations après neuf jours d'une administration de doses multiples (1 abandon). Pour le CBD, sept ont présenté des diminutions de la C_{max} et quatre ont présenté des augmentations après une administration de doses multiples.

Lorsque Sativex est administré par voie buccale, les concentrations plasmatiques de THC et d'autres cannabinoïdes sont plus faibles par rapport aux concentrations obtenues après l'inhalation de cannabinoïdes à une dose similaire. Une dose de 8 mg d'extrait de THC vaporisé, administré par inhalation, a entraîné une C_{max} plasmatique moyenne de plus de100 ng/ml dans les minutes suivant l'administration, avec un effet psychoactif important.

Le tableau présente les paramètres pharmacocinétiques pour Sativex, l'extrait de THC vaporisé et le cannabis fumé

	C_{max} du THC ng/ml	T_{max} du THC minutes	$ASC_{(0-t)}$ du THC ng/ml/min
Sativex (fournissant 21,6 mg de THC)	5,40	60	1362
Extrait de THC vaporisé en inhalation (fournissant 8 mg de THC)	118,6	17,0	5987,9
Cannabis fumé* (fournissant 33,8 mg de THC)	162,2	9,0	Aucune donnée

*Huestis et al, Journal of Analytical Toxicology 1992; 16:276-82.

Distribution
Les cannabinoïdes étant hautement lipophiles, ils sont rapidement absorbés et distribués dans les tissus adipeux. Les concentrations sanguines résultantes après l'administration buccale de Sativex sont inférieures à celles obtenues en inhalant la même dose de THC car 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, le premier métabolite du THC qui subit ensuite une oxydation supplémentaire en 11-nor-9-COOH-THC, le métabolite le plus abondant du THC. De même, le CBD est transformé en 7-OH-CBD. Le THC est fortement lié aux protéines (~97 %). Le THC et le CBD peuvent être stockés pendant une période allant jusqu'à quatre semaines dans les tissus adipeux d'où ils sont lentement libérés dans la circulation sanguine à des concentrations infra-thérapeutiques, puis métabolisés et excrétés par l'urine et les fèces.

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, le premier métabolite du THC qui subit ensuite une oxydation supplémentaire en 11-nor-9-COOH-THC, le métabolite le plus abondant du THC. De même, le CBD est transformé en 7-OH-CBD. L'isoenzyme 2C9 du cytochrome P_{450} hépatique humain catalyse la formation de 11-OH-THC, le métabolite primaire, qui est ensuite métabolisé par le foie en d'autres composants, 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 P_{450}-3A catalyse la formation d'autres métabolites hydroxylés mineurs. Le CBD subit une métabolisation intense et plus de 33 métabolites ont été identifiés 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 rubrique 4.5 pour des informations concernant les interactions médicamenteuses et le métabolisme par le système enzymatique du cytochrome P_{450}.

Transporteurs
In vitro et à des concentrations cliniquement significatives, Sativex n'inhibe pas les transporteurs suivants : BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 et glycoprotéine-P.

Élimination
D'après les études cliniques avec 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 pulvérisations 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 par les tissus adipeux est responsable de la longue demi-vie d'élimination terminale.

Dans une étude pharmacocinétique portant spécifiquement sur l'insuffisance hépatique, une dose unique buccale de quatre pulvérisations de Sativex (soit 10,8 mg de THC et 10 mg de CBD) n'a montré aucune différence significative au niveau de la clairance du THC ou du CBD entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et les individus contrôles sains. Cependant, une réduction substantielle de la clairance et une prolongation de la demi-vie d'élimination a été observé dans les cohortes de sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets dans les études non cliniques n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale recommandée chez l'humain, ce qui indique que ces effets n'étaient pas pertinents pour ce qui est de l'utilisation clinique.

Les études de toxicité sur la reproduction menées avec les extraits de THC et CBD présents dans Sativex n'ont pas montré d'effets indésirables, que ce soit sur la fertilité masculine ou féminine, en termes de nombre d'accouplements des animaux, de nombre de mâles et de femelles fertiles, ou bien sur les indices de copulation ou de fertilité. On a observé une diminution du poids absolu des épididymes, avec un niveau de dose « sans effet » de 25 mg/kg/jour (150 mg/m^2) pour la fertilité masculine. Lors d'études chez le rat, les niveaux de dose « sans effet » pour les effets sur la survie embryonnaire et fœtale précoce étaient d'environ 1 mg/kg/jour (6 mg/m^2), ce qui est proche ou inférieur au niveau de dose maximal probable de Sativex chez l'homme. Aucun élément de preuve n'indiquant une quelconque activité tératogène chez le rat ou le lapin n'a été observé à des doses considérablement supérieures aux doses maximales probables chez l'homme. Toutefois, dans une étude pré et postnatale chez le rat, la survie des ratons et le comportement d'allaitement ont été affectés à des doses de 2 et 4 mg/kg/jour (12 et 24 mg/m^2 respectivement). Les données provenant de la littérature ont montré des effets nuisibles du THC et/ou du CBD sur le nombre et la mobilité des spermatozoïdes.

Comme on s'y attendait, des études chez l'animal ont montré qu'en raison de la nature lipophile des cannabinoïdes, des concentrations considérables de cannabinoïdes ont été retrouvées dans le lait maternel. Après une administration répétée, les cannabinoïdes sont concentrés dans le lait maternel (concentrations 40 à 60 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques). Des doses supérieures aux doses cliniques normales peuvent perturber les taux de croissance des nourrissons allaités.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Éthanol anhydre.
Propylène glycol.
Essence de menthe poivrée.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans
Après ouverture : stabilité après première ouverture
Flacon de 10 ml: 42 jours à partir de la date d'ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Une fois le flacon entamé, il n'est pas nécessaire de conserver le produit au réfrigérateur mais il doit être conservé à une température n'excédant pas 25°C.
Conserver en position verticale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon pulvérisateur de verre ambré de type I (le flacon de 10 ml est en verre ambré gainé plastique) muni d'une pompe doseuse composée d'un tube plongeur en polypropène et d'un goulot en élastomère couvert d'un capuchon en polypropylène. La pompe doseuse administre 100 microlitres par pulvérisation.

Présentation : 10 ml.
Le flacon de 10 ml permet d'administrer, après amorçage, jusqu'à 90 pulvérisations de 100 microlitres.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 ou 12 flacons pulvérisateurs de verre par boîte.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE426255

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 août 2012
Date du dernier renouvellement : 08 août 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2023.