Typ IA Variation (A.6) von Swissmedic genehmigt 04.05.2023

Sativex®

Untersteht dem Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Dickextrakt aus *Cannabis sativa L., folium cum flore,* entsprechend 61-71% Delta-9-Tetrahydro-cannabinol (THC), Auszugsmittel: flüssiges Kohlenstoffdioxid.
Dickextrakt aus *Cannabis sativa L., folium cum flore*, entsprechend 60-71% Cannabidiol (CBD), Auszugsmittel: flüssiges Kohlenstoffdioxid.

Hilfsstoffe

Ethanolum anhydricum, Propylenglycolum, Aromaticum: Menthae piperitae aetheroleum.
Enthält 42-44 Vol.% Alkohol. Ein Sprühstoss à 100 µl enthält max. 0,04 g Ethanol.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung. 1 Sprühstoss à 100 µl enthält 3,8-4,4 mg Dickextrakt aus *Cannabis sativa L., folium cum flore* (cannabis sativae folii cum flore extractum spissum) entsprechend 2,7 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und 3,5-4,2 mg Dickextrakt aus *Cannabis sativa L., folium cum flore* (cannabis sativae folii cum flore extractum spissum) entsprechend 2,5 mg Cannabidiol (CBD).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

Dosierung/Anwendung

Sativex ist ausschliesslich für die Anwendung in der Mundhöhle vorgesehen.
Sativex ist als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten antispastischen Medikation vorgesehen.

Die Therapie mit Sativex muss von einem in diesem Therapiegebiet erfahrenen und spezialisierten Arzt bzw. einer in diesem Therapiegebiet erfahrenen und spezialisierten Ärztin eingeleitet und überwacht werden.

Erwachsene
Die Sprühflasche vor der Anwendung vorsichtig umschütteln und die Flasche dann in aufrechter Position anwenden. Die richtige Anwendung wird erleichtert, wenn sie unter Sichtkontrolle mithilfe eines Spiegels vorgenommen wird – insbesondere bei gestörten Bewegungsabläufen aufgrund der Erkrankung. Das Spray soll bei jeder Anwendung auf eine andere Stelle der Mundschleimhaut appliziert werden. Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass die optimale Dosisfindung bis zu 2 Wochen dauern kann und dass während dieser Zeit unerwünschte Wirkungen, vor allem Schwindel, auftreten können. Diese unerwünschten Wirkungen sind üblicherweise mild und klingen nach einigen Tagen ab. Der behandelnde Arzt bzw. die behandelnde Ärztin soll jedoch in Abhängigkeit des Schweregrades und der Intensität der unerwünschten Wirkungen die Beibehaltung der aktuellen Dosierung, eine Reduktion der Dosis oder ein zumindest zeitweiser Unterbruch der Behandlung in Betracht ziehen.
Die Anwendung von Sativex sollte möglichst in Verbindung mit Mahlzeiten standardisiert erfolgen, um Schwankungen in der Bioverfügbarkeit zu minimieren (siehe «Interaktionen»).

Dosisanpassung/Titration
Zur Ermittlung der optimalen Dosierung ist eine Titrationsphase erforderlich. Die Anzahl und der Zeitpunkt der Sprayanwendung ist von Patient zu Patient unterschiedlich.
Die Anzahl der Sprühstösse sollte jeden Tag entsprechend des nachfolgenden Schemas (Tabelle 1) erhöht werden und in der Tabelle 2 protokolliert werden.
Die Nachmittags-/Abenddosis sollte zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen 16 Uhr und dem Schlafengehen verabreicht werden. Wenn die Morgendosis eingeführt wird, soll diese in der Zeit zwischen dem Aufwachen und Mittag verabreicht werden. Der Patient kann die Dosis schrittweise um 1 Sprühstoss pro Tag auf höchstens 12 Sprühstösse pro Tag erhöhen, bis eine optimale Linderung der Symptome erreicht ist. Zwischen den Sprühstössen sollte ein Zeitabstand von mindestens 15 Minuten liegen.

Tabelle 1

Tag	**Anzahl der Sprühstösse am Morgen**	**Anzahl der Sprühstösse am Abend**	Gesamtanzahl der Sprühstösse pro Tag
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

Nicht mehr als 12 Sprühstösse pro Tag anwenden.

Tabelle 2 (Protokoll)

Wochentag und Datum (Patienten sollen dieses eintragen)	Protokoll der Sprühstösse pro Tag (Patienten sollen Strichliste führen)	Wochentag und Datum (Patienten sollen dieses eintragen)	Protokoll der Sprühstösse pro Tag (Patienten sollen Strichliste führen)	Wochentag und Datum (Patienten sollen dieses eintragen)	Protokoll der Sprühstösse pro Tag (Patienten sollen Strichliste führen)

Erhaltungstherapie

Nach der Titrationsphase sollten die Patienten die erreichte Optimaldosis beibehalten. Die mittlere Dosis in klinischen Studien betrug 8 Sprühstösse pro Tag. Nach Ermittlung der optimalen Dosis können die Patienten die Dosis entsprechend der individuellen Antwort und Verträglichkeit über den Tag verteilen. Retitration nach oben oder nach unten kann angemessen sein, wenn sich der Zustand des Patienten oder die Begleitmedikation ändert oder wenn störende Nebenwirkungen auftreten. Dosen über 12 Sprühstösse pro Tag dürfen nicht verabreicht werden.

Ärztliche Überwachung

Vor Beginn der Behandlung sollte eine sorgfältige Abklärung des Schweregrades der mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptome und des Ansprechens auf andere antispastisch wirkende Arzneimittel erfolgen. Sativex ist nur bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik indiziert, welche auf andere antispastisch wirkende Arzneimittel nicht ausreichend angesprochen haben. Das Ansprechen des Patienten auf Sativex soll nach 4 Wochen Behandlung überprüft werden. Falls keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen in dieser Initialphase festgestellt wird, sollte die Behandlung abgebrochen werden. In den klinischen Studien wurde dies als eine Mindestverbesserung von 20% von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen auf einer vom Patienten mitgeteilten Bewertungsskala von 0-10 definiert (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Der Nutzen der Langzeitbehandlung sollte in regelmässigen Abständen neu bewertet werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Es liegen keine Daten zur mehrfachen Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Sativex kann bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Eine Verabreichung an Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da keine Informationen über die mögliche Akkumulation von THC und CBD bei Langzeit-Dosierung vorliegen (siehe «Pharmakokinetik»).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Es liegen keine Studien mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Es muss jedoch mit einer Verstärkung oder Verlängerung der Wirkung von Sativex gerechnet werden. Eine häufigere Überwachung durch den Arzt bzw. die Ärztin wird empfohlen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Ältere Patienten
Es wurden keine spezifischen Studien mit älteren Patienten durchgeführt, und nur wenige Patienten in einem Alter von über 65 Jahren nahmen an den klinischen Studien teil. Da ältere Patienten grundsätzlich anfälliger sind für zentralnervöse Nebenwirkungen, sollte bei ihnen die Indikationsstellung für die Behandlung sorgfältig abgewogen werden.

Kinder und Jugendliche
Sativex wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Cerebralparese oder traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems durchgeführt. Die Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit waren negativ (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit auf Cannabisextrakte oder einen der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.
- Suizidalität oder Suizidgedanken.
- bekannte oder vermutete Anamnese oder Familienanamnese von Schizophrenie oder anderen Psychosen; Anamnese von schwerer Persönlichkeitsstörung oder einer anderen erheblichen psychiatrischen Störung, mit Ausnahme von Depressionen, die in Verbindung mit der Multiplen Sklerose stehen.

- Stillzeit (im Hinblick auf die beachtlichen Mengen von Bestandteilen des Cannabisextraktes, die in der Muttermilch wahrscheinlich enthalten sein können, und die möglichen Entwicklungsstörungen bei Kindern).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Schwache oder mässige Schwindelanfälle treten häufig auf, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Die Anwendung von Sativex bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird nicht empfohlen. In der initialen Behandlungsphase wurden Änderungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks beobachtet, so dass diesbezüglich vor allem während der einleitenden Dosistitration Vorsicht geboten ist. Bei der Anwendung von Sativex wurden Ohnmachtsanfälle beobachtet. Bei der Anwendung von Sativex bei gesunden Freiwilligen mit bis zu 18 Sprühstössen zweimal täglich gab es jedoch keine klinisch bedeutsamen Änderungen der QT_c-, PR- oder QRS-Intervalldauer, der Herzfrequenz oder des Blutdrucks.
Bei der Behandlung von Patienten mit einer Anamnese von Epilepsie oder rezidivierenden Krampfanfällen ist Vorsicht geboten, weil nicht ausreichend Informationen dazu vorliegen.
Psychiatrische Symptome wie Angst, Sinnestäuschungen, Stimmungsschwankungen und paranoide Vorstellungen wurden während der Behandlung mit Sativex berichtet. Diese sind im Allgemeinen leichter bis mittelschwerer Natur und können bei einer Dosisreduktion oder einem Behandlungsabbruch nachlassen.
Desorientierung (oder Verwirrung), Halluzinationen und Wahnvorstellungen oder vorübergehende psychotische Reaktionen wurden ebenfalls berichtet, und in einigen Fällen konnte ein Zusammenhang zwischen der Sativex-Anwendung und Suizidgedanken nicht ausgeschlossen werden. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte die Behandlung mit Sativex umgehend abgebrochen werden und die Patienten bis zum vollständigen Nachlassen der Symptome sorgfältig überwacht werden.
Sativex enthält 42-44 Vol.% Ethanol. Jeder Sprühstoss enthält bis zu 0,04 g Ethanol. Die maximale Dosis liegt bei 12 Spraystössen pro Tag, entsprechend einer Menge von weniger als 0,5 g Ethanol. Diese Alkoholmenge könnte jedoch für alkoholkranke Patienten schädlich sein.
Es besteht das Risiko eines Anstiegs von Stürzen, insbesondere bei den Patienten, deren Spastik reduziert wurde und deren Muskelstärke nicht ausreicht, um Haltung und Gang aufrechtzuerhalten. Zusätzlich zum erhöhten Sturzrisiko könnten die zentralnervösen unerwünschten Wirkungen von Sativex und gestörte Bewegungsabläufe bei der Erkrankung einen Einfluss auf verschiedene Aspekte der persönlichen Sicherheit haben, wie etwa bei der Zubereitung von Mahlzeiten und heissen Getränken.
Obwohl ein theoretisches Risiko besteht, dass es zu einer additiven Wirkung mit Muskelrelaxantien wie Baclofen und Benzodiazepinen kommt und dadurch das Risiko von Stürzen erhöht wird, wurde

dies in klinischen Studien mit Sativex nicht beobachtet. Die Patienten sollten aber vor dieser Möglichkeit gewarnt werden.
Sativex kann möglicherweise die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern (siehe «Interaktionen»). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Sativex eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Sativex die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern kann. Deshalb sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Therapie und für drei Monate nach Beendigung der Therapie eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden (siehe «Interaktionen» und «Schwangerschaft, Stillzeit»).
Patienten, die eine Anamnese von Suchtmittelmissbrauch haben, können eher dazu neigen, Sativex ebenfalls zu missbrauchen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).
Ein abrupter Abbruch einer Langzeitbehandlung mit Sativex hat nicht zu einem einheitlichen Muster oder Zeitprofil von Entzugserscheinungen geführt und die möglichen Folgen sind beschränkt auf vorübergehende Schlaf-, Emotions- oder Appetitstörungen. Es wurde keine über die Wirkdosis hinausgehende Erhöhung der täglichen Dosierung bei Langzeitanwendung beobachtet, und die von den Patienten selbst berichtete «Rauschwirkung» war gering. Aus diesem Grund ist eine Abhängigkeit von Sativex wenig wahrscheinlich.
Es wurde über unerwünschte Ereignisse berichtet, die mit der Art der Anwendung des Arzneimittels in Verbindung gebracht werden können. Reaktionen an den Anwendungsstellen bestanden häufig aus leichten bis mässigen stechenden Schmerzen, Schmerzen und Unbehagen im Mund, Dysgeusie, Mundulzerationen und Glossodynie.
Zwei Fälle von möglicher Leukoplakie wurden beobachtet, aber keiner davon wurde histologisch bestätigt; ein dritter Fall stand nicht im Zusammenhang mit Sativex. Unter diesem Aspekt sind Patienten, welche Schmerzen oder Ulzerationen an der Anwendungsstelle erfahren, angewiesen, die Anwendungsstelle und -seite zu wechseln und Sativex nicht auf wunde oder entzündete Schleimhaut aufzusprühen. Eine regelmässige Untersuchung der Mundschleimhaut wird im Rahmen einer Langzeitbehandlung ebenfalls empfohlen. Wenn Läsionen und anhaltendes Wundsein beobachtet wird, sollte die Behandlung bis zur vollständigen Heilung abgebrochen werden.
Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass bei Reisen ins Ausland das Mitführen von Sativex in gewissen Ländern illegal ist. Der rechtliche Status von Sativex sollte deshalb vor einer Auslandsreise durch den Patienten abgeklärt werden.
Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sie in Screeningtests auf Drogenmissbrauch positive Befunde für Cannabis aufweisen.

Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen

Die zwei Hauptbestandteile von Sativex, Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), werden über das Cytochrom P_{450}- und das UGT-Enzymsystem metabolisiert.

In-vitro-Studien

In einer *In-vitro*-Studie bewirkte Sativex in Konzentrationen weit über denen, die klinisch wahrscheinlich erreicht werden, eine reversible Hemmung der CYP450-Enzyme 3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9 und 2C19. *In-vitro* Untersuchungen zeigten auch, dass Sativex in klinisch relevanten Konzentrationen das Potential für eine zeitabhängige Hemmung von CYP3A4 hat. Das CYP3A4-Enzym wird voraussichtlich schnell inaktiviert. Die gleichzeitige Verabreichung von Sativex mit anderen CYP3A4-Substraten kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration des Begleitmedikamentes führen. Eine Überprüfung des Dosierungsschemas dieser Arzneimittel wird empfohlen.

Einer *In-vitro*-Studie zur Induktion von CYP450 zufolge ist es möglich, dass die durch Anwendung klinischer Dosen von Sativex erreichten Plasmaspiegel von THC und CBD ausreichen könnten, um auf mRNA-Ebene eine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 zu bewirken.

In einer *In-vitro*-Studie wurde festgestellt, dass Sativex in Konzentrationen, die klinisch erreicht werden können, die UGT-Enzyme UGT1A9 und UGT2B7 hemmt. Vorsicht ist geboten, wenn Sativex mit Begleitmedikamenten verschrieben wird, die ausschliesslich von beiden oder einem dieser UGT-Enzyme metabolisiert werden (z.B. Propofol und bestimmte antivirale Arzneimittel). Patienten mit genetischen Glukoronidierungsstörungen (z.B. Gilbert-Syndrom) können erhöhte Serumkonzentrationen von Bilirubin aufweisen und müssen mit Vorsicht behandelt werden, wenn Sativex gleichzeitig verbreicht wird.

In-vitro hemmte Sativex in klinisch relevanten Konzentrationen die folgenden Transporter nicht: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3 und P-Glycoprotein (P-gp). THC und CBD sind keine Substrate von P-gp, BCRP, OATP1B1 und OATP1B3. Basierend auf *in-vitro* Daten kann eine inhibitorische Wirkung von CBD auf p-Glykoprotein im Darm nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist deshalb angebracht bei gleichzeitiger Behandlung mit Digoxin und anderen Arzneimitteln, die als Substrate für p-Glykoprotein dienen.

In-vivo-Daten

Enzyminduktoren

Nach einer Behandlung mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin wurde eine Reduktion der C_{max} und der AUC von THC (40% bzw. 20% Reduktion), seines Hauptmetaboliten (85% bzw. 87% Reduktion) und von CBD (50% bzw. 60% Reduktion) beobachtet. Daher kann eine erneute Dosistitration erforderlich sein, wenn während der Behandlung mit Sativex eine gleichzeitige Therapie mit starken Enzyminduktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut) begonnen oder abgebrochen wird.

Enzyminhibitoren

Die gleichzeitige Behandlung mit dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol führte zu einer Erhöhung von C_{max} und AUC von THC (1,2- resp. 1,8-fach), seines Hauptmetaboliten 11-OH-THC (3- bzw. 3,6-fach) und von CBD (2- bzw. 2-fach). Eine erneute Dosistitration kann erforderlich sein, wenn während der Behandlung mit Sativex eine gleichzeitige Therapie mit CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) begonnen oder abgebrochen wird.

Die gleichzeitige Behandlung von Sativex (4 Sprühstösse) mit dem CYP2C9-Inhibitor Fluconazol (200 mg Kapseln) führte zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} von THC um 37% und einer mittleren AUC von 32%. Die Exposition gegenüber dem Metaboliten 11-OH-THC nahm ebenfalls auf etwa das 2,1-fache und 2,5-fache für C_{max} und AUC zu, was darauf hindeutet, dass Fluconazol den nachfolgenden Metabolismus von THC hemmen kann. Die C_{max} von CBD stieg ebenfalls um etwa 40%, aber es gab keine signifikante Veränderung der AUC (Erhöhung um 26%). Es gab auch keine signifikante Veränderung der Exposition gegenüber 7-OH-CBD, obwohl eine Zunahme (auf das bis zu 2,2-fache basierend auf C_{max} und AUC) des weniger wichtigen, zirkulierenden Metaboliten von CBD, dem 6-OH-CBD, beobachtet wurde. Die klinische Relevanz dieser Arzneimittelwechselwirkungen ist noch nicht vollständig geklärt. Dennoch ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Sativex mit potenten CYP2C9-Inhibitoren Vorsicht geboten, da diese zu einer erhöhten Exposition gegenüber THC, CBD und deren Metaboliten führen kann.

Die gleichzeitige Behandlung mit dem CYP2C19-Inhibitor Omeprazol führte zu keinen nennenswerten Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter der Bestandteile THC und CBD.

Andere Interaktionen

Wenn Sativex zu den Mahlzeiten angewendet wird, sind die C_{max} und AUC Werte für den Bestandteil THC 1,6 und 2,8-mal höher als im nüchternen Zustand. Für den Bestandteil CBD betragen die entsprechenden Werte das 3,3- und 5,1-fache.

Sativex kann mit Alkohol interagieren, wodurch die Koordination, Konzentration und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein können. Generell sollte während der Behandlung mit Sativex auf alkoholische Getränke verzichtet werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einer Dosisänderung. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme von Alkohol während einer Sativex-Therapie mit einer erhöhten Sturzgefahr und dem Risiko von anderen Unfällen verbunden sein kann.

Bei Verabreichung von Sativex an Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz gab es mit steigendem Grad der Insuffizienz keine offensichtliche Erhöhung der Schwere oder Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen. Die erhöhten THC- und CBD-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz waren nicht mit einer erhöhten Schwere oder Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen assoziiert. Es wurde kein

eindeutiger Zusammenhang zwischen den Veränderungen von PK-Parametern und dem Leberfunktionsgrad festgestellt.

Wirkung von Sativex auf andere Arzneimittel
Es wurde beobachtet, dass Sativex *in-vitro* Arzneimittel-metabolisierende Enzyme und Transporter induziert. Sativex kann die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva verringern. Daher sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung anwenden.
Die gleichzeitige Verabreichung von Sativex mit anderen Arzneimitteln, die durch die Cytochrom P-450 Enzyme metabolisiert werden, kann den Metabolismus dieser anderen Arzneimittel beschleunigen und ihre Wirksamkeit verringern. Hierzu zählen z.B. Coumarine, Statine, Betablocker und Kortikosteroide. Wenn empfindliche CYP-Substrate zusammen mit Sativex verabreicht werden, wird eine Überprüfung des Dosierungsschemas dieser Substrate empfohlen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sativex

Vorsicht ist geboten bei Hypnotika, Sedativa und Arzneimitteln mit potentiell sedierender Wirkung, da diese einen additiven Effekt hinsichtlich Sedierung und Muskelrelaxation ausüben können.

Obwohl keine erhöhte Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen bei Patienten festgestellt wurden, welche bereits mit antispastisch wirkenden Arzneimitteln behandelt werden, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Sativex Vorsicht angebracht, da eine Reduktion des Muskeltonus und der Muskelkraft zu einem erhöhten Sturzrisiko führen kann.

Schwangerschaft, Stillzeit

Die Erfahrungen am Menschen zum Einfluss von Sativex auf die Reproduktion sind unzureichend. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Teratogenität, identifizieren jedoch die Reproduktionsorgane als betroffene Zielorgane (siehe Kapitel «Präklinische Daten»).
Gebärfähige Patientinnen und männliche, zeugungsfähige Patienten mit einer gebärfähigen Partnerin sollten über die Dauer der Therapie und drei Monate nach Beendigung der Therapie eine zuverlässige kontrazeptive Methode anwenden.
Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten ausserdem darauf hingewiesen werden, während der Sativex-Therapie eine zusätzliche zuverlässige, nicht-hormonelle Methode zur Empfängnisverhütung (z.B. Barrieremethode) zu verwenden, da Sativex möglicherweise die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern könnte (siehe «Interaktionen»).

Schwangerschaft

Sativex sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, ausser die Vorteile der Behandlung überwiegen die möglichen Gefahren für den Fötus bzw. Embryo.

Stillzeit
Im Hinblick auf die beachtlichen Mengen von Cannabinoiden, die in der Muttermilch wahrscheinlich enthalten sind, und die möglichen Entwicklungsstörungen bei Kindern, ist Sativex während der Stillzeit kontraindiziert (siehe «Präklinische Daten»).

Fertilität
Obwohl keine Wirkungen auf die Fertilität beobachtet wurden, zeigten unabhängige Untersuchungen an Tieren, dass Cannabinoide die Spermatogenese beeinträchtigen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Die Anwendung von Sativex beeinträchtigt normalerweise nicht die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann aber insbesondere zu Beginn der Behandlung zu unerwünschten Wirkungen wie Schwindel und Schläfrigkeit kommen, wodurch das Urteilsvermögen und die Ausführung von komplexen Aufgaben beeinträchtigt werden können. Patienten mit diesen unerwünschten Wirkungen sollten nicht Autofahren, Maschinen bedienen oder andere gefährliche Aktivitäten ausüben. Die Patienten sollten zudem darüber informiert werden, dass unter Sativex einige Fälle von Bewusstlosigkeit aufgetreten sind.

Unerwünschte Wirkungen

An Placebo-kontrollierten klinischen Studien und offenen Langzeitstudien mit Sativex haben bislang über 1500 Patienten mit Multipler Sklerose und refraktärer Spastik teilgenommen, bei denen einige Patienten bis zu 48 Sprühstösse pro Tag erhielten.
Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen während der ersten 4 Behandlungswochen waren Schwindelanfälle und Fatigue. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen leicht bis mässig und liessen nach einigen Tagen nach, selbst wenn die Behandlung fortgeführt wurde (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Sativex aus Placebo-kontrollierten Studien bzw. offenen Langzeitstudien bei Patienten mit Multipler Sklerose und refraktärer Spastik sind nachfolgend und geordnet nach Organklassen dargestellt.
Die Häufigkeit ist wie folgt angegeben: «Sehr häufig» (≥1/10), «häufig» (≥1/100, <1/10), «gelegentlich» (≥1/1000, <1/100), «selten» (≥1/10‘000, <1/1000), «sehr selten» (<1/10‘000).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Gelegentlich: Pharyngitis.

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen
Häufig: Anorexie (inklusive verminderter Appetit), erhöhter Appetit.

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Depression, Desorientierung, Dissoziation, euphorische Stimmung.
Gelegentlich: Halluzination (unbestimmt, auditiv, visuell), Sinnestäuschungen, Suizidgedanken, Wahnvorstellungen einschliesslich Paranoia.

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Schwindelanfall (25%).
Häufig: Amnesie, Gleichgewichtsstörung, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Schläfrigkeit.
Gelegentlich: Synkopen.

Augenerkrankungen
Häufig: Verschwommenes Sehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Häufig: Vertigo.

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie.
Es wurde ein Einzelfall von ventrikulärem Bigeminus im Zusammenhang mit einer akuten Nussallergie berichtet.

Gefässerkrankungen
Gelegentlich: Hypertonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Reizung im Rachen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Verstopfung, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Glossodynie, Mundschleimhautaphten, Nausea, Unbehagen und Schmerzen in der Mundhöhle, Erbrechen.

Gelegentlich: Bauchschmerzen (Ober-), Mundschleimhautverfärbung, Mundschleimhautstörung, Exfoliation der Mundschleimhaut, Stomatitis, Zahnverfärbung.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Fatigue (12%).
Häufig: Schmerzen an der Anwendungsstelle, Asthenie, Unbehagen, Trunkenheitsgefühl, Malaise.
Gelegentlich: Reizung an der Anwendungsstelle.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Häufig: Sturz.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit absichtlichen Überdosierungen von Sativex vor.

Anzeichen und Symptome

Im Rahmen einer lege-artis durchgeführten QT-Studie mit Sativex an 257 Probanden mit 18 Sprühstössen über eine 20-minütige Zeitperiode zweimal täglich wurden Anzeichen und Symptome einer Überdosierung/Vergiftung beobachtet. Diese beinhalteten CB_1-agonistische Reaktionen infolge einer akuten Vergiftung wie Schwindel, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Paranoia, Tachykardie oder Bradykardie mit Hypotonie. 3 von 41 Probanden mit einer Dosis von 18 Spraystössen zweimal täglich zeigten eine vorübergehende toxische Psychose, welche nach Behandlungsende rückläufig war.
22 Probanden, welche dieses Mehrfache der empfohlenen Dosierung erhalten hatten, konnten die 5-tägige Studie dennoch beenden.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung soll eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

N02BG10

Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Sativex besteht aus einem Dickextrakt aus Blüten und Blättern der Cannabispflanze. Wie bei allen Pflanzenextrakten sind die wirksamkeitsbestimmenden Bestandteile nicht vollständig identifiziert und wird der Gesamtextrakt als Wirkstoff betrachtet. Für zwei Bestandteile dieses Extraktes –Tetrahydro-cannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) – gibt es genauere Untersuchungsergebnisse bezüglich ihres pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Verhaltens, wobei diese Analysen nicht auf das pharmakokinetische und pharmakodynamische Verhalten des Gesamtextraktes übertragen werden können. Ein Rückschluss auf die genaue Wirkungsweise von Sativex ist anhand dieser Analysen ebenfalls nicht möglich. Am ehesten ist dieser Mechanismus denkbar: Der in Sativex enthaltene Bestandteil THC wirkt als partieller Agonist am menschlichen Endocannabinoid-System (ECS) (bestehend aus CB1 und CB2 Rezeptoren) und ahmt die Wirkung von Endocannabinoiden nach.
Bei tierexperimentellen Modellen von MS und Spastik führten CB-Rezeptor-Agonisten zu einer Linderung der Steifigkeit der Gliedmassen und zur Verbesserung der Motorik. Diese Wirkung wird durch CB-Antagonisten verhindert, und CB_1-Knockout-Mäuse zeigen eine schwerere Spastik. Im CREAE-Maus-Modell (chronisch rezidivierende experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis) führte Sativex zu einer dosisabhängigen Reduktion der Steifigkeit der hinteren Gliedmassen.

Klinische Wirksamkeit

Sativex wurde bei Dosen von bis zu 48 Sprühstössen/Tag in kontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 19 Wochen bei mehr als 1‘500 MS-Patienten untersucht. In den Zulassungsstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sativex bei der Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS) war die Primäreffizienzmessung eine numerische 11-Punkte Rating-Skala (NRS) von 0 bis 10 Punkten, auf der die Patienten das durchschnittliche Niveau ihrer mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen in den vergangenen 24 Stunden angaben, wobei 0 für keine Spastik steht und 10 für die schwerstmögliche Spastik.
In einer ersten Placebo-kontrollierten Phase III-Studie (GWMS0106) über eine 6-wöchige Behandlungszeit war der Unterschied zu Placebo statistisch signifikant, jedoch war der Unterschied zwischen den Behandlungen von ca. 0,5 bis 0,6 Punkten auf der NRS von 0-10 Punkten von fragwürdiger klinischer Relevanz. In einer Responder-Analyse, in welcher als Kriterium eine mehr als 30-prozentige Reduktion des NRS-Wertes verwendet wurde, sprachen 40% der Sativex-Patienten und 22% der Placebo-Patienten auf die Behandlung an.

In einer zweiten Phase III-Studie (GWCL0403) von 14-wöchiger Dauer zeigten sich keine erheblichen therapeutischen Effekte. Es wurde in der ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Sativex-Gruppe und Placebo gezeigt (Reduktion von 1,05 vs. 0,85, Differenz -0,23 Punkte; 95% CI: -0,59, 0,14; p=0,219).
Es wurde postuliert, dass ein klinisch bedeutender therapeutischer Effekt bei einigen Patienten teilweise durch Daten von nicht ansprechenden Patienten in den Untersuchungen der durchschnittlichen Veränderungen überdeckt wurde. Bei Auswertungen, die die NRS-Werte mit der Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (PGI) verglichen, wurde geschätzt, dass eine 19-prozentige NRS-Reaktion eine klinisch relevante Verbesserung der PGI darstellt und eine Reaktion von 28% die PGI «stark verbessert». Bei explorativen kombinierten Post-hoc-Analysen der beiden oben genannten Studien wurde eine 4-wöchige Versuchszeit mit Hilfe eines 20-prozentigen NRS-Schwellenwertes als ein guter Prädiktor für eine Reaktion, die als 30-prozentige Reduktion definiert ist, erachtet.
Eine dritte Phase III-Studie (GWSP0604) beinhaltete eine formalisierte 4-wöchige Studiendauer vor der Randomisierung. Ziel der Studie war es, den Vorteil einer fortgeführten Behandlung für Patienten, die eine Anfangsreaktion auf die Behandlung gezeigt hatten, einzuschätzen. 572 Patienten mit Multipler Sklerose und refraktärer Spastik erhielten alle über vier Wochen einfach verblindet Sativex. Nach vier Wochen aktiver Behandlung erfüllten 241 das Einschlusskriterium einer Reduktion von mindestens 20% der NRS für das Spastiksymptom mit einer durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Beginn der Behandlung von -3,0 Punkten auf der 11-Punkte NRS. Diese Patienten wurden anschliessend randomisiert, um für die 12-wöchige doppelblinde Phase der Gesamtbehandlungsdauer von 16 Wochen entweder weiterhin die Aktivbehandlung zu erhalten oder zu Placebo zu wechseln.
Während der doppelblinden Phase blieben im primären Endpunkt die durchschnittlichen NRS-Werte der mit Sativex behandelten Patienten stabil, (durchschnittliche Veränderung ab Randomisierung des NRS-Wertes -0,19), wogegen die durchschnittlichen NRS-Werte der Patienten, die zu Placebo wechselten, sich wieder zum Zustand vor der Behandlung verschlechterten (durchschnittliche Veränderung des NRS-Wertes +0,64). Der Unterschied (angepasst für mittlere, Grund-NRS und Allgemeinzustand) zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,84 (95% CI -1,29, -0,40, p=0,0002). Von den Patienten, die eine 20-prozentige Reduktion bei der Untersuchung des NRS-Wertes in Woche 4 hatten und die Studie fortführten, um eine randomisierte Behandlung zu erhalten, erreichten 74% (Sativex) und 51% (Placebo) eine 30-prozentige Reduktion in Woche 16.
Die Ergebnisse über die 12-wöchige randomisierte Phase zeigen auch für die sekundären Endpunkte ähnliche Muster wie für den primären Endpunkt (NRS-Wert), wobei Patienten, die weiterhin Sativex erhalten hatten, ihre in der ersten 4-wöchigen Behandlungsphase beobachtete Verbesserung beibehielten, wohingegen Patienten, die zu Placebo gewechselt waren, sich wieder zum Zustand vor der Behandlung verschlechterten.

Modifizierte Ashworth-Skala:
Sativex -0,1; Placebo +1,8; Angepasster Unterschied -1,75 (95% CI -3,80, 0,30).
Spasmushäufigkeit (pro Tag):
Sativex -0,05; Placebo +2,41; Angepasster Unterschied -2,53 (95% CI -4,27, -0,79).
Schlafstörung durch Spastik (NRS 0 bis 10):
Sativex -0,25; Placebo +0,59; Angepasster Unterschied -0,88 (95% CI -1,25, -0,51).
Zeitlich gemessenes 10-Meter-Gehen (Sekunden):
Sativex -2,3; Placebo +2,0; Angepasster Unterschied -3,34 (95% CI -6,96, 0,26).
Index für aktiven Bewegungsablauf (Arm und Bein):
Es wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.
Barthel-Index zur Messung der Aktivitäten des täglichen Lebens:
Quotenverhältnis für die Verbesserung: 2,04.
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (OR=1,71), Gesamteinschätzung der Veränderungen durch die Pflegeperson (OR=2,40) und Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Arzt bzw. die Ärztin (OR=1,96) zeigten alle eine statistisch signifikante Überlegenheit von Sativex gegenüber Placebo.
Der langfristige Vorteil einer fortgeführten Behandlung wurde in einer weiteren Studie (GWSP0702), einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Absetzungsstudie bei Patienten mit einer langfristigen Anwendung von Sativex untersucht. 36 Patienten, die vor der Studie im Durchschnitt 3,6 Jahre lang Sativex verwendet hatten, wurden randomisiert, um entweder mit der Sativex-Behandlung fortzufahren oder zu Placebo für 28 Tage zu wechseln. Der Hauptendpunkt war die Zeit bis zum Versagen der Behandlung, definiert als die Zeit vom ersten Tag der randomisierten Behandlung bis zu einem 20-prozentigen Anstieg der 11-Punkte NRS oder eines vorzeitigen Abbruchs der randomisierten Behandlung. Ein Behandlungsversagen trat bei 44% der Sativex-Patienten und bei 94% der Placebo-Patienten auf. Der Risiko-Quotient betrug 0,335 (95% CI 0,16, 0,69; p=0,013).

Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sativex wurde in einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 72 Kinder und Jugendlichen im Alter von 8-18 Jahren mit Cerebralparese oder traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems untersucht. Der Placebo-kontrollierten Phase folgte eine 24-wöchige Open-Label-Verlängerungsphase. Die maximal zulässige Tagesdosis in dieser Studie betrug 12 Sprühstösse und wurde über 9 Wochen titriert. Zu Beginn der Studie hatten die meisten Patienten schwere Beeinträchtigungen der motorischen Funktion (Level IV oder V der Gross Motor Function Classification). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die durchschnittliche Veränderung des Spastik-Schweregrads auf einer von 0-10 reichenden numerischen Rangskala (NRS) im Vergleich zum Ausgangswert, was ein von der Pflegeperson berichteter Endpunkt ist.

Nach 12 Behandlungswochen betrug die mittlere Veränderung des NRS-Scores für den Schweregrad der Spastik gegenüber dem Ausgangswert -1,850 (SD 1,9275) im Sativex-Arm und -1,573 (SD 2,0976) im Placebo-Arm. Basierend auf der Methode der kleinsten quadratischen Mittelwertunterschiede (least square mean difference) war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (-0,166, 95% CI -1,119, 0,787) statistisch nicht signifikant (p=0,7291). In dieser Studie wurden keine neuen Sicherheitserkenntnisse gefunden. Für Kinder unter 8 Jahren liegen keine Daten vor (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Pharmakokinetik

Die wirksamkeitsbestimmenden Bestandteile des Gesamtextrakts sind nicht vollständig bekannt. Für die zwei Hauptbestandteile dieses Extrakts, THC und CBD, gibt es genauere Untersuchungen des pharmakokinetischen Verhaltens, welche im folgenden beschrieben werden. Ein Rückschluss auf das pharmakokinetische Verhalten des Gesamtextrakts ist mittels dieser Daten nicht möglich.

Absorption

Nach Applikation von 4 Sprühstössen Sativex werden sowohl THC als auch CBD absorbiert und sind im Plasma innerhalb von 15 Minuten nach einer Einzeldosis in der Mundhöhle nachweisbar. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von Sativex beinhaltend 10,8 mg THC wurde eine mittlere C_{max} von ca. 4 ng/ml innerhalb von 45-120 Minuten erreicht.
Zwischen den Patienten besteht hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter ein hoher Variabilitätsgrad. Dies gilt auch für die Mehrfachgabe.
Wenn Sativex in der Mundhöhle angewendet wird, ist der Gehalt des Bestandteils THC sowie anderer Cannabinoide geringer als nach einer Inhalation von Cannabis oder Cannabisextrakten mit einem ähnlichen Gehalt an Cannabinoiden. Eine durch Inhalation verabreichte Dosis von 8 mg von verdampftem THC-Extrakt führte innerhalb von Minuten nach der Anwendung zu einer mittleren Plasma-C_{max} von mehr als 100 ng/ml, mit einer bedeutenden Psychoaktivität.

Distribution

Da Cannabinoide höchst lipophil sind, werden sie schnell absorbiert und im Körperfett verteilt. Zusätzlich unterliegt ein Teil des Bestandteils THC einer hepatischen First-Pass-Metabolisierung zu 11-OH-THC, dem ersten Stoffwechselprodukt von THC, welches anschliessend zu 11-nor-9-COOH-THC, dem häufigsten Stoffwechselprodukt von THC, oxidiert wird, und des Bestandteils CBD auf ähnliche Weise zu 7-OH-CBD. Die Proteinbindung von THC ist hoch (~97%). THC und CBD können bis zu vier Wochen in den Fettgeweben gelagert werden, aus denen sie langsam in subtherapeutischen Mengen zurück in den Blutstrom freigesetzt, dann verstoffwechselt und über den Urin und Faeces ausgeschieden werden.

Bei Screeningtests auf Drogenmissbrauch können deshalb bei den Anwendern und Anwenderinnen von Sativex auch noch Wochen und Monate nach Ende der Anwendung positive Befunde bezüglich Cannabisinhaltsstoffen erhoben werden.

Metabolismus

Die Hauptbestandteile des Cannabisextrakts, THC und CBD, werden in der Leber metabolisiert. Zusätzlich durchläuft ein Teil des THC einen hepatischen First-Pass-Metabolismus zu 11-OH-THC, dem ersten Stoffwechselprodukt von THC, und CBD auf ähnliche Weise zu 7-OH-CBD. Das menschliche hepatische P_{450}-2C9-Isoenzym katalysiert die Bildung des Hauptstoffwechselprodukts 11-OH-THC, das dann weiter durch die Leber zu anderen Verbindungen, einschliesslich des am häufigsten vorhandenen Stoffwechselprodukts im menschlichen Plasma und Urin, 11-nor-carboxy-Δ^9-THC (THC-COOH), verstoffwechselt wird. Die P_{450}-3A-Unterfamilie katalysiert die Bildung von anderen hydroxylierten weniger wichtigen Stoffwechselprodukten. Der Bestandteil CBD wird extensiv metabolisiert und es wurden mehr als 33 Stoffwechselprodukte im Urin identifiziert.
Weitere Informationen zur Arzneimittelwechselwirkung und Stoffwechsel durch das Cytochrom-P_{450}-Enzymsystem siehe «Interaktionen».

Elimination

Im Rahmen von klinischen Studien wurde gezeigt, dass nach Anwendung von jeweils 2, 4 und 8 Sprühstössen Sativex die terminale Eliminationshalbwertzeit aus dem Plasma für den Bestandteil THC 1,9, 3,7 und 5,3 Stunden und für CBD 5,3, 6,4 und 9,4 Stunden betrug (siehe auch Angaben unter «Absorption» und «Distribution»).
In einer spezifischen Leberinsuffizienz-PK-Studie zeigte Sativex bei einer einmaligen Anwendung von 4 Sprühstössen (10,8 mg THC und 10 g CBD) keinen signifikanten Unterschied in der THC- oder CBD-Clearence zwischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung und gesunden Kontrollen. In den Probandenkohorten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung gab es jedoch eine deutlich reduzierte Clearance und eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit.

Präklinische Daten

Sicherheitspharmakologie

Effekte in tierexperimentellen Studien nach oraler Verabreichung wurden nur bei Expositionen beobachtet, die über die maximale menschliche Exposition hinausgehen und damit wenig Bedeutung für die klinische Anwendung haben.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur systemischen Toxizität nach Mehrfachgabe einer Kombination von THC- und CBD-Extrakten, wie in Sativex enthalten, wurden Effekte auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane in Nagern und Hund beobachtet (reduziertes Organgewicht von

Hoden/Nebenhoden, Uterus und Ovarien; verlängerter Zyklus und beeinträchtigte Spermatogenese im Nager).
Reproduktionstoxikologische Studien bei Ratten, die mit den THC- und CBD-Extrakten in Sativex durchgeführt wurden, zeigten keine unerwünschten Wirkungen hinsichtlich männlicher oder weiblicher Fertilität, weder in Hinblick auf die Anzahl der Paarungen von Tieren, die Anzahl von fruchtbaren Männchen und Weibchen oder Kopulation oder Fruchtbarkeitsindizes. Es kam zu einem reduzierten absoluten Gewicht der Nebenhoden bei einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag (THC 894-fache, CBD 597-fache Humanexposition). Keine Effekte auf das frühe Embryonen- und Fötenüberleben wurden bei einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag beobachtet (THC 1,5-fache, CBD 0,5-fache Humanexposition). Literaturdaten zeigen eine negative Wirkung von THC und/oder CBD auf die Spermienanzahl und -motilität.
Es gab keinen Hinweis auf teratogene Aktivität weder bei Ratten noch bei Kaninchen bei Dosierungen bis zu 25 mg/kg/Tag. In einer prä- und postnatalen Rattenstudie wurden jedoch die Überlebenschancen der Jungen und das Fütterungsverhalten durch Dosen von 2 und 4 mg/kg/Tag beeinträchtigt.
Wie aufgrund des lipophilen Charakters der Cannabinoide erwartet, wurden in Tierstudien beachtliche Mengen von Cannabinoiden in der Muttermilch gefunden. Nach wiederholter Verabreichung werden Cannabinoide in der Muttermilch aufkonzentriert (40- bis 60-mal die Plasmamenge). Dosen, welche die üblichen klinischen Dosen übersteigen, können das Wachstum von gestillten Säuglingen beeinträchtigen.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln zusammengemischt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch

Nach Anbruch 42 Tage haltbar.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (2-8°C) lagern.
Nach Anbruch und während dem Gebrauch muss das Spray nicht mehr im Kühlschrank, aber nicht über 25°C gelagert werden.
Aufrecht stehend lagern.

Hinweise für die Handhabung

Einmalige Vorbereitung (Vorpumpen): Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank vorsichtig umschütteln, Schutzkappe entfernen und in aufrechter Position zwei- oder dreimal in ein Tuch sprühen, bis ein feiner Sprühstrahl erscheint. Schutzkappe wieder aufsetzen.
Die Sprühflasche à 10 ml ermöglicht nach der Vorbereitung bis zu 90 Betätigungen (Sprühstösse) à 100 µl.

Hinweise zum Alkoholgehalt

Sativex enthält 42-44 Vol.% Ethanol. Jeder Spraystoss à 100 µl enthält max. 0,04 g Ethanol.

Hinweise für die Entsorgung

Ungebrauchte oder verfallene Produkte sind der Abgabestelle zur fachgerechten Entsorgung zurückzubringen.

Zulassungsnummer

62644 (Swissmedic)

Packungen

Packungen zu 1 oder 3 Sprayflaschen à 10 ml (1x10 ml zur Zeit nicht im Handel) [A+]

Zulassungsinhaberin

Almirall AG, 8304 Wallisellen.

Herstellerin

GW Pharma Ltd., GB-Cambridge

Stand der Information

April 2023