

Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé

Sativex®

Soumis à la loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes

Composition

Principes actifs

Extrait mou de *Cannabis sativa L., folium cum flore* correspondant à 61-71% de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), agent d'extraction: dioxyde de carbone liquide.

Extrait mou de *Cannabis sativa L., folium cum flore*, correspondant à 60-71% de cannabidiol (CBD), agent d'extraction: dioxyde de carbone liquide.

Excipients

Ethanolum anhydricum, Propylenglyolum, Aromaticum: Menthae piperitae aetheroleum.

Contient 42-44% vol. d'alcool. Une pulvérisation de 100 µl contient au maximum 0,04 g d'éthanol.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Solution pour pulvérisation buccale. 1 pulvérisation de 100 µl contient 3,8-4,4 mg d'extrait mou de *Cannabis sativa L., folium cum flore* (cannabis sativae folii cum flore extractum spissum) correspondant à 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 3,5-4,2 mg d'extrait mou de *Cannabis sativa L., folium cum flore* (cannabis sativae folii cum flore extractum spissum) correspondant à 2,5 mg de cannabidiol (CBD).

Indications/Possibilités d'emploi

Sativex est utilisé pour améliorer les symptômes de la spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux autres traitements antispastiques et qui ont montré une amélioration cliniquement pertinente des symptômes liés à la spasticité lors d'une tentative initiale de traitement.

Posologie/Mode d'emploi

Sativex est destiné exclusivement à un usage dans la cavité buccale.

Sativex doit être utilisé en complément aux médicaments antispastiques déjà utilisés par le patient.

Le traitement par Sativex doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté et spécialisé dans ce domaine thérapeutique.

Adultes

Agiter précautionneusement le flacon pulvérisateur avant l'emploi, puis l'utiliser en position verticale. Il est plus facile d'utiliser correctement le spray en procédant sous contrôle de la vue à l'aide d'un miroir, notamment en cas de troubles de la motricité dus à la maladie. Le spray doit être appliqué dans une autre zone de la muqueuse buccale à chaque utilisation. Les patients doivent être informés que la recherche de la dose optimale peut durer jusqu'à 2 semaines et que des effets indésirables, notamment des vertiges, peuvent survenir pendant cette période. Ces effets indésirables sont habituellement légers et disparaissent en quelques jours. Selon la sévérité et l'intensité des effets indésirables, le médecin traitant doit cependant envisager le maintien de la dose actuelle, une réduction de la dose ou une interruption au moins temporaire du traitement.

Pour minimiser les variations de biodisponibilité, l'administration de Sativex doit être standardisée autant que possible par rapport aux repas (voir «Interactions»).

Ajustement de la posologie/titration

Une période de titration est nécessaire pour déterminer la dose optimale. Le nombre et les horaires des pulvérisations sont variables d'un patient à l'autre.

Le nombre de pulvérisations doit être augmenté tous les jours selon le schéma suivant (tableau 1) et doit être consigné dans le tableau 2.

La dose de l'après-midi/du soir doit être administrée à un moment quelconque entre 16 h et le coucher. Si la dose du matin est introduite, celle-ci doit être administrée entre le réveil et midi. Le patient peut augmenter la dose par paliers de 1 pulvérisation par jour, jusqu'à un maximum de 12 pulvérisations par jour et jusqu'à obtenir un soulagement optimal des symptômes. Un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre les pulvérisations.

Tableau 1

Jour	Nombre de pulvérisations le matin	Nombre de pulvérisations le soir	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

déterminée, les patients peuvent répartir celle-ci sur la journée selon leur réponse et leur tolérance individuelles. Une nouvelle titration vers le haut ou le bas peut s'avérer appropriée en cas de modifications de l'état du patient ou des médicaments associés, ou en cas d'apparition d'effets indésirables gênants. Ne pas administrer de doses supérieures à 12 pulvérisations par jour.

Surveillance médicale

Avant de débiter le traitement, il est nécessaire d'évaluer soigneusement la sévérité des symptômes liés à la spasticité et la réponse aux autres médicaments antispastiques. Sativex n'est indiqué que chez les patients atteints d'une spasticité modérée à sévère qui n'ont pas répondu suffisamment à d'autres médicaments antispastiques. La réponse du patient à Sativex doit être contrôlée après 4 semaines de traitement. Si aucune amélioration cliniquement pertinente des symptômes liés à la spasticité n'est constatée pendant cette période initiale, le traitement doit être arrêté. Au cours des études cliniques, ceci était défini comme une amélioration d'au moins 20% des symptômes liés à la spasticité sur une échelle d'évaluation de 0 à 10 utilisée par le patient (voir «Propriétés/Effets»). Le bénéfice du traitement à long terme doit être réévalué à intervalles réguliers.

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

On ne dispose d'aucune donnée sur la prise de doses multiples chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Sativex peut être administré sans ajustement de la posologie à des patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'administration à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère n'est pas recommandée, car on ne dispose d'aucune information sur l'accumulation de THC et de CBD en cas d'utilisation à long terme (voir «Pharmacocinétique»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucune étude n'est disponible chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Il faut cependant s'attendre à un renforcement ou un allongement des effets de Sativex. Une surveillance médicale plus fréquente est recommandée (voir «Mises en garde et précautions»).

Patients âgés

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec des patients âgés, et seuls quelques patients âgés de plus de 65 ans ont participé aux études cliniques. Les patients âgés étant par principe davantage sujets aux effets indésirables sur le système nerveux central, l'indication du traitement doit être soigneusement pesée chez ceux-ci.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Sativex n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Une étude randomisée et contrôlée par placebo a été menée auprès d'enfants et d'adolescents avec infirmité motrice cérébrale ou lésions traumatiques du système nerveux central. Les résultats concernant l'efficacité étaient négatifs (voir «Propriétés/Effets»).

Contre-indications

- Hypersensibilité aux extraits de cannabis ou à l'un des excipients selon la composition.
- Suicidalité ou idées suicidaires.
- Antécédents connus ou suspectés, personnels ou familiaux, de schizophrénie ou d'autres psychoses; antécédents d'un trouble sévère de la personnalité ou d'un autre trouble psychiatrique important, à l'exception d'une dépression en relation avec la sclérose en plaques.
- Allaitement (étant donné les quantités importantes de composants de l'extrait de cannabis pouvant vraisemblablement être contenus dans le lait maternel et les éventuels troubles du comportement chez l'enfant).

Mises en garde et précautions

Des crises vertigineuses faibles ou modérées surviennent fréquemment, surtout au début du traitement. L'utilisation de Sativex n'est pas recommandée chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires sévères. Des modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ayant été observées pendant la période de traitement initiale, la prudence est recommandée surtout pendant la période préliminaire de titration de la dose. Des évanouissements ont été observés lors de l'utilisation de Sativex. Aucune modification cliniquement significative de la durée des intervalles QT_c, PR ou QRS, de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle n'a cependant été constatée lors de l'utilisation de jusqu'à 18 pulvérisations de Sativex deux fois par jour chez des volontaires sains.

La prudence est recommandée lors du traitement de patients ayant des antécédents d'épilepsie ou de crises convulsives récidivantes, car on ne dispose pas d'informations suffisantes à ce sujet.

Des symptômes psychiatriques tels qu'anxiété, hallucinations sensorielles, sautes d'humeur et idées paranoïdes ont été rapportés au cours du traitement par Sativex. Ceux-ci sont généralement de nature légère à modérée et peuvent diminuer lors d'une réduction de la dose ou d'un arrêt du traitement.

Une désorientation (ou une confusion), des hallucinations et un délire ou des réactions psychotiques passagères ont également été rapportés et dans quelques cas, un lien entre l'utilisation de Sativex et des idées suicidaires n'a pas pu être exclu. En cas d'apparition de telles réactions, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par Sativex et de surveiller étroitement les patients jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Sativex contient 42-44% vol. d'éthanol. Chaque pulvérisation contient jusqu'à 0,04 g d'éthanol. La dose maximale est de 12 pulvérisations par jour, ce qui correspond à une quantité inférieure à 0,5 g d'éthanol. Cette quantité d'alcool pourrait cependant être nocive pour les patients alcooliques.

Il existe un risque accru de chutes, en particulier chez les patients dont la spasticité a été réduite et dont la force musculaire ne suffit pas à maintenir la posture et la marche. En plus du risque accru de chutes, les effets indésirables de Sativex sur le système nerveux central et les troubles moteurs liés à la maladie pourraient avoir un impact sur différents aspects de la sécurité personnelle, tels que lors de la préparation des repas et des boissons chaudes.

Bien qu'il existe un risque théorique de survenue d'un effet additif avec des myorelaxants tels que le baclofène et les benzodiazépines, ce qui augmente le risque de chutes, ceci n'a pas été observé au cours des études cliniques réalisées avec Sativex. Les patients doivent cependant être avertis de cette possibilité.

Il est possible que Sativex diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir «Interactions»). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant la durée de la prise de Sativex. On ne sait pas, à l'heure actuelle, si Sativex peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. C'est la raison pour laquelle les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux devraient avoir recours à une méthode contraceptive supplémentaire pendant le traitement et pendant les trois mois suivant l'arrêt du traitement (voir «Interactions» et «Grossesse/Allaitement»). Les patients ayant des antécédents d'abus de substances addictives, peuvent avoir une tendance accrue à abuser également de Sativex (voir «Propriétés/Effets»).

L'arrêt brutal d'un traitement à long terme par Sativex n'a pas entraîné un type ou un profil temporel uniforme de symptômes de sevrage et les éventuelles conséquences se limitent à des troubles du sommeil, des troubles émotionnels ou des troubles de l'appétit passagers. Aucune augmentation de la dose quotidienne supérieure à la dose efficace n'a été observée lors de l'utilisation à long terme et l'«effet planant» rapporté par les patients eux-mêmes a été faible. C'est pourquoi une dépendance de Sativex est peu probable.

Des événements indésirables pouvant être mis en rapport avec le mode d'utilisation du médicament ont été rapportés. Les réactions aux sites d'administration ont fréquemment consisté en des douleurs lancinantes légères à modérées, des douleurs et une gêne dans la bouche, une dysgueusie, des ulcérations buccales et une glossodynie.

Deux cas de leucoplasie éventuelle ont été observés, mais aucun d'eux n'a été confirmé sur le plan histologique; un troisième cas était sans rapport avec Sativex. Dans ce contexte, il faut informer les patients présentant des douleurs ou des ulcérations au niveau du site d'administration, de changer de site et de côté d'administration et de ne pas pulvériser Sativex sur une muqueuse lésée ou inflammatoire. Un examen régulier de la muqueuse buccale est également recommandé dans le cadre d'un traitement à long terme. Si des lésions ou des plaies persistantes sont observées, le traitement doit être interrompu jusqu'à la guérison complète.

Les patients doivent être informés que le transport de Sativex lors de voyages à l'étranger est illégal dans certains pays. Avant tout voyage à l'étranger, le patient doit donc éclaircir le statut juridique de Sativex.

Les patients doivent être informés qu'ils présentent des résultats positifs aux tests de dépistage d'abus de drogues pour le cannabis.

Interactions

Interactions pharmacocinétiques

Les deux composants principaux de Sativex, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), sont métabolisés par les systèmes enzymatiques du cytochrome P₄₅₀ et des UGT.

Études in vitro

Au cours d'une étude *in vitro*, Sativex a entraîné, à des concentrations bien supérieures à celles vraisemblablement atteintes en clinique, une inhibition réversible des enzymes du CYP450 3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9 et 2C19. Des études *in vitro* montrent aussi que Sativex, à des concentrations cliniquement pertinentes, peut provoquer une inhibition du CYP3A4 en fonction du temps. L'enzyme CYP3A4 serait alors rapidement inactivée. L'administration concomitante de Sativex et d'autres substrats de CYP3A4 peut être à l'origine d'une augmentation de la concentration plasmatique de l'autre médicament. Il est recommandé d'effectuer une vérification du schéma posologique de ce médicament.

Selon une étude *in vitro* portant sur l'induction du CYP450, il est possible que les taux plasmatiques de THC et de CBD atteints suite à l'utilisation de doses cliniques de Sativex puissent suffire à entraîner une induction du CYP1A2, du CYP2B6 et du CYP3A4 au niveau de l'ARNm.

Il a pu être constaté au cours d'une étude *in vitro* que Sativex inhibe, à des concentrations pouvant être obtenues en clinique, les enzymes UGT UGT1A9 et UGT2B7. La prudence est recommandée lorsque Sativex est prescrit en même temps que des médicaments exclusivement métabolisés par ces deux enzymes UGT ou par l'une de ces deux enzymes (par ex. le propofol et certains médicaments antiviraux). Les patients atteints d'un trouble génétique de la glucurono-conjugaison (par ex. syndrome de Gilbert) peuvent présenter des concentrations sériques de bilirubine augmentées et doivent être traités avec prudence lorsqu'ils reçoivent Sativex en même temps.

In vitro et à des concentrations cliniquement pertinentes, Sativex n'a pas inhibé les transporteurs suivants: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3 et la glycoprotéine P (P-gp). Ni le THC ni le CBD ne sont des substrats de la P-gp, de BCRP, d'OATP1B1 ou d'OATP1B3.

Sur la base des données *in vitro*, un effet inhibiteur du CBD sur la glycoprotéine P dans l'intestin ne peut pas être exclu. La prudence est donc recommandée lors d'un traitement concomitant par la digoxine et d'autres médicaments servant de substrats pour la glycoprotéine P.

Données in vivo

Inducteurs enzymatiques

Après un traitement par la rifampicine, un inducteur du CYP3A4, une diminution de la C_{max} et de l'AUC du THC (réduction resp. de 40% et 20%), de son principal métabolite (réduction resp. de 85% et de 87%) et du CBD (réduction resp. de 50% et de 60%) a été observée. Une nouvelle titration de la dose peut par conséquent s'avérer nécessaire lorsqu'un traitement concomitant par des inducteurs enzymatiques puissants (p.ex. rifampicine, carbamazépine, millepertuis) est commencé ou arrêté pendant un traitement par Sativex.

Inhibiteurs enzymatiques

Le traitement concomitant par le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'AUC du THC (resp. de 1,2 et 1,8 fois), de son principal métabolite 11-OH-THC (resp. de 3 et 3,6 fois) et du CBD (resp. de 2 et 2 fois). Une nouvelle titration de la dose peut s'avérer nécessaire lorsqu'un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 (p.ex. kétoconazole, ritonavir, clarithromycine) est commencé ou arrêté pendant un traitement par Sativex.

Le traitement concomitant par Sativex (4 pulvérisations) et par fluconazole (capsules de 200 mg), un inhibiteur du CYP2C9, a entraîné une augmentation de 37% de la C_{max} moyenne du THC et de 32% de l'AUC moyenne du THC. L'exposition à son métabolite 11-OH-THC a également augmenté d'un facteur 2,1 la C_{max} et d'un facteur 2,5 l'AUC, ce qui suggère que le fluconazole peut inhiber le métabolisme subséquent du THC. La C_{max} du CBD a elle-aussi augmenté, d'env. 40%, mais sans variation significative de l'AUC (augmentation de 26%). Aucune variation significative de l'exposition au 7-OH-CBD n'a été constatée, bien qu'une augmentation (jusqu'à un facteur 2,2 en se basant sur la C_{max} et l'AUC) du 6-OH-CBD, le métabolite circulant moins important du CBD, ait été observée. La pertinence clinique de ces interactions médicamenteuses n'est pas encore complètement élucidée. La prudence est néanmoins recommandée lors de l'administration concomitante de Sativex et d'inhibiteurs puissants de CYP2C9, car celle-ci est susceptible de provoquer une augmentation de l'exposition au THC, au CBD et à leurs métabolites.

Le traitement concomitant par l'oméprazole, un inhibiteur du CYP2C19, n'a pas entraîné de modifications notables des paramètres pharmacocinétiques des composants THC et CBD.

Autres interactions

Lorsque Sativex est administré au moment des repas, la C_{max} et l'AUC du composant THC sont 1,6 et 2,8 fois plus élevées que celles mesurées à jeun. Les valeurs correspondantes du composant CBD sont 3,3 et 5,1 fois plus élevées.

Sativex peut interagir avec l'alcool, ce qui peut entraîner des troubles de la coordination, de la concentration et des réactions. De manière générale, il convient de renoncer à la consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement par Sativex, en particulier au début du traitement ou lors

d'une modification de la dose. Les patients doivent être informés que la consommation d'alcool pendant un traitement par Sativex peut être associée à un risque accru de chutes et d'autres accidents.

Lors de l'administration de Sativex à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, il n'y a pas eu d'augmentation manifeste de la sévérité ou de la fréquence des effets indésirables avec l'augmentation du degré de sévérité de l'insuffisance. Les concentrations plasmatiques accrues de THC et de CBD chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère n'étaient pas associées à une augmentation de la sévérité ou de la fréquence des effets indésirables. Aucune corrélation nette entre les modifications des paramètres pharmacocinétiques et le degré de sévérité de l'insuffisance hépatique n'a été mise en évidence.

Effet de Sativex sur d'autres médicaments

Il a été observé que Sativex induisait *in vitro* des enzymes et des transporteurs participant au métabolisme de médicaments. Sativex peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique. C'est la raison pour laquelle les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux à action systémique devraient avoir recours, en plus, à une méthode barrière pour leur contraception.

L'administration concomitante de Sativex et d'autres médicaments métabolisés par des enzymes du cytochrome P-450 peut accélérer le métabolisme de ces autres médicaments et diminuer leur efficacité. Parmi eux figurent par ex. les coumariniques, les statines, les bêtabloquants et les corticostéroïdes. Lorsque des substrats sensibles au CYP sont administrés en même temps que Sativex, une vérification du schéma posologique de ces substrats est recommandée.

Effet d'autres médicaments sur Sativex

La prudence est recommandée avec les hypnotiques, les sédatifs et les médicaments potentiellement sédatifs, car ceux-ci peuvent exercer un effet sédatif ou myorelaxant additif.

Bien que la fréquence des effets indésirables observée chez les patients déjà traités par des médicaments antispastiques n'ait pas été augmentée, la prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de Sativex, car une réduction du tonus musculaire et de la force musculaire peut entraîner un risque accru de chutes.

Grossesse, allaitement

On ne dispose pas d'une expérience suffisante chez l'être humain concernant les effets de Sativex sur la reproduction. Les expérimentations animales ne révèlent pas de tératogénicité, mais identifient les organes de reproduction comme les organes cibles (voir «Données précliniques»).

Les femmes en âge de procréer et les hommes fertiles ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant la durée du traitement et les trois mois suivant la fin du traitement.

Il convient en outre d'aviser les patientes qui utilisent des contraceptifs hormonaux d'avoir recours, pendant le traitement par Sativex, à une méthode contraceptive non hormonale fiable (par ex. une

méthode barrière) en supplément, car il est possible que Sativex diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir «Interactions»).

Grossesse

Sativex ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus ou l'embryon.

Allaitement

Étant donné les quantités importantes de cannabinoïdes vraisemblablement présentes dans le lait maternel et les éventuels troubles du développement chez l'enfant, Sativex est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir «Données précliniques»).

Fertilité

Bien qu'aucun effet sur la fertilité n'ait été observé, des études indépendantes sur l'animal ont montré que les cannabinoïdes perturbaient la spermatogenèse.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

L'utilisation de Sativex n'affecte normalement pas l'aptitude à la conduite et la capacité à utiliser des machines. Mais des effets indésirables tels que des vertiges et une somnolence peuvent survenir, notamment au début du traitement, ce qui peut altérer la faculté de jugement et l'exécution de tâches complexes. Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire, utiliser de machines ou exercer d'autres activités dangereuses. Les patients doivent en outre être informés que quelques cas de perte de connaissance sont survenus sous Sativex.

Effets indésirables

À ce jour, plus de 1500 patients atteints de sclérose en plaques et de spasticité réfractaire ont participé à des études cliniques contrôlées contre placebo et à des études ouvertes à long terme avec Sativex, et certains de ces patients ont reçu des doses allant jusqu'à 48 pulvérisations par jour.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les 4 premières semaines du traitement ont été des crises vertigineuses et une fatigue. Ces réactions ont généralement été légères à modérées et ont régressé en quelques jours, même lorsque le traitement a été poursuivi (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

La fréquence des effets indésirables survenus en rapport avec Sativex au cours des études contrôlées contre placebo et des études ouvertes à long terme chez des patients atteints de sclérose en plaques et de spasticité réfractaire, est indiquée ci-dessous et répertoriée selon les classes de systèmes d'organes.

La fréquence est indiquée comme suit: «très fréquents» ($\geq 1/10$), «fréquents» ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), «occasionnels» ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), «rares» ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$), «très rares» ($< 1/10'000$).

Infections et infestations

Occasionnels: pharyngite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: anorexie (y compris diminution de l'appétit), augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques

Fréquents: dépression, désorientation, dissociation, humeur euphorique.

Occasionnels: hallucinations (indéterminées, auditives, visuelles), hallucinations sensorielles, idées suicidaires, délire, y compris paranoïa.

Affections du système nerveux

Très fréquents: crise vertigineuse (25%).

Fréquents: amnésie, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, léthargie, troubles de la mémoire, somnolence.

Occasionnels: syncopes.

Affections oculaires

Fréquents: vue floue.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquents: vertiges.

Affections cardiaques

Occasionnels: palpitations, tachycardie.

Un cas isolé de bigéminisme ventriculaire a été rapporté en rapport avec une allergie aiguë aux noix.

Affections vasculaires

Occasionnels: hypertension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Occasionnels: irritations pharyngées.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: constipation, diarrhée, sécheresse buccale, glossodynie, aphtes de la muqueuse buccale, nausées, gêne et douleurs dans la cavité buccale, vomissements.

Occasionnels: douleurs abdominales (hautes), coloration de la muqueuse buccale, trouble de la muqueuse buccale, exfoliation de la muqueuse buccale, stomatite, coloration des dents.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: fatigue (12%).

Fréquents: douleurs au site d'application, asthénie, gêne, sensation d'ébriété, malaise.

Occasionnels: irritations au site d'application.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquents: chute.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucune expérience de surdosages volontaires de Sativex n'a été rapportée.

Signes et symptômes

Dans le cadre d'une étude sur le QT réalisée dans les règles de l'art avec Sativex chez 257 volontaires ayant reçu 18 pulvérisations sur une période de 20 minutes deux fois par jour, des signes et des symptômes d'un surdosage/d'une intoxication ont été observés. Ceux-ci ont compris des réactions dues à l'effet agoniste sur le CB₁ suite à une intoxication aiguë, telles que vertiges, hallucinations, délire, paranoïa, tachycardie ou bradycardie avec hypotension. 3 des 41 volontaires ayant reçu une dose de 18 pulvérisations deux fois par jour ont présenté une psychose toxique passagère, régressive à l'arrêt du traitement. 22 volontaires ayant reçu cette dose très supérieure à la dose recommandée ont cependant pu terminer l'étude de 5 jours.

Traitement

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien est indiqué.

Propriétés/Effets

Code ATC

N02BG10

Mécanisme d'action/Pharmacodynamique

Sativex se compose d'un extrait mou de fleurs et de feuilles de la plante de cannabis. Comme pour tous les extraits végétaux, les composants déterminants pour l'efficacité ne sont pas complètement identifiés et l'extrait total est considéré comme étant le principe actif. Des résultats plus précis d'études du comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique existent pour deux composants de cet extrait, le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), mais ces analyses ne peuvent pas être

transposées au comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'extrait total. Ces analyses ne permettent pas non plus de déduire le mode d'action précis de Sativex. Le mécanisme le plus plausible est le suivant: le THC, un composant de Sativex, agit comme un agoniste partiel du système endocannabinoïde (ECS) humain (composé de récepteurs CB1 et CB2) et imite les effets des endocannabinoïdes.

Dans les modèles expérimentaux de la SEP et de la spasticité chez l'animal, les agonistes des récepteurs CB ont entraîné un soulagement de la rigidité des membres et une amélioration de la motricité. Cet effet est inhibé par les antagonistes des CB et les souris knock-out CB₁ présentent une spasticité sévère. Dans le modèle murin CREAE (encéphalomyélite auto-immune expérimentale chronique et récidivante), Sativex a provoqué une réduction dose-dépendante de la rigidité des membres postérieurs.

Efficacité clinique

Sativex a été évalué à des doses atteignant jusqu'à 48 pulvérisations/jour au cours des études cliniques contrôlées d'une durée allant jusqu'à 19 semaines, menées chez plus de 1500 patients atteints de SEP. Dans les études d'homologation visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de Sativex pour améliorer les symptômes chez les patients présentant une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP), la mesure primaire d'efficacité était une échelle numérique (NRS = Numerical Rating Scale) en 11 points de 0 à 10 points, sur laquelle les patients indiquaient le niveau moyen de leurs symptômes liés à la spasticité survenus dans les 24 heures précédentes, 0 correspondant à aucune spasticité et 10 à la spasticité la plus sévère possible.

Dans une première étude de phase III, contrôlée contre placebo (GWMS0106), avec une durée de traitement de 6 semaines, la différence par rapport au placebo a été statistiquement significative, mais la pertinence clinique de la différence entre les traitements, d'env. 0,5 à 0,6 point sur l'échelle NRS de 0-10 points, était discutable. Dans une analyse des répondeurs, dans laquelle le critère utilisé était une réduction de plus de 30 pour cent du score NRS, 40% des patients traités par Sativex et 22% des patients ayant reçu le placebo ont répondu au traitement.

Une deuxième étude de phase III (GWCL0403) d'une durée de 14 semaines n'a pas montré d'effet thérapeutique important. Aucune différence statistiquement significative entre le groupe Sativex et le groupe placebo n'a été retrouvée dans la population ITT (réduction de 1,05 vs 0,85, différence de -0,23 point; IC à 95%: -0,59, 0,14; p=0,219).

Il a été postulé que, chez certains patients, un effet thérapeutique cliniquement significatif avait en partie été masqué par les données de patients non répondeurs dans les analyses des modifications moyennes. Lors des évaluations ayant comparé les scores NRS avec l'impression globale de changement par le patient (PGI), il a été estimé qu'une réponse NRS de 19 pour cent représentait une amélioration cliniquement significative de la PGI et une réponse de 28 pour cent «une forte amélioration» de la PGI. Dans les analyses exploratoires post-hoc regroupant les deux études

susmentionnées, une période d'essai de 4 semaines avec une valeur seuil NRS de 20 pour cent a été considérée comme un bon indice de prédiction d'une réponse définie par une réduction de 30 pour cent.

Une troisième étude de phase III (GWSP0604) a comporté une durée formalisée de 4 semaines avant la randomisation. L'objectif de cette étude était d'évaluer le bénéfice de la poursuite du traitement chez les patients ayant présenté une réponse initiale au traitement. 572 patients souffrant de sclérose en plaques et d'une spasticité réfractaire ont reçu Sativex en simple aveugle pendant quatre semaines. Après quatre semaines de traitement actif, 241 patients remplissaient le critère d'inclusion d'une réduction du NRS d'au moins 20% pour les symptômes spastiques, avec une modification moyenne par rapport au début du traitement de -3,0 points sur l'échelle NRS en 11 points. Ces patients ont ensuite été randomisés pour continuer de recevoir le traitement actif ou pour passer au placebo, pendant la période de 12 semaines en double aveugle de la durée totale de traitement de 16 semaines.

Pendant la période en double aveugle, les scores NRS moyens des patients traités par Sativex sont restés stables pour le critère d'évaluation principal (modification moyenne du score NRS de -0,19 à partir de la randomisation), tandis que les scores NRS moyens des patients passés au placebo se sont dégradés à nouveau, revenant au niveau avant le traitement (modification moyenne du score NRS +0,64). La différence entre les groupes de traitement (adaptée pour le NRS moyen, le NRS basal et l'état général) s'est élevée à 0,84 (IC à 95% -1,29, -0,40, $p=0,0002$).

Parmi les patients qui présentaient une réduction de 20 pour cent lors de la mesure du score NRS à la semaine 4 et qui ont poursuivi l'étude pour recevoir un traitement randomisé, 74% (Sativex) et 51% (placebo) des patients ont obtenu une réduction de 30 pour cent dans la semaine 16.

Les résultats au cours de la période randomisée de 12 semaines montrent aussi pour les critères secondaires des profils semblables à ceux observés pour le critère d'évaluation primaire (score NRS): l'amélioration observée durant les 4 premières semaines du traitement s'est maintenue chez les patients ayant continué de recevoir Sativex, alors que les scores des patients étant passés au placebo se sont dégradés, revenant au niveau avant le traitement.

Échelle modifiée d'Ashworth:

Sativex -0,1; Placebo +1,8; Différence ajustée -1,75 (IC à 95% -3,80, 0,30).

Fréquence des spasmes (par jour):

Sativex -0,05; Placebo +2,41; Différence ajustée -2,53 (IC à 95% -4,27, -0,79).

Trouble du sommeil lié à la spasticité (NRS 0 à 10):

Sativex -0,25; Placebo +0,59; Différence ajustée -0,88 (IC à 95% -1,25, -0,51).

Temps requis pour 10 mètres de marche (secondes):

Sativex -2,3; Placebo +2,0; Différence ajustée -3,34 (IC à 95% -6,96, 0,26).

Indice de motricité (bras et jambe):

Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement.

Indice de Barthel mesurant les activités de la vie quotidienne:

Rapport des cotes pour l'amélioration: 2,04.

L'impression globale de changement par le patient (OR=1,71), l'impression globale de changement par le personnel soignant (OR=2,40) et l'impression globale de changement par le médecin (OR=1,96) ont toutes montré une supériorité statistiquement significative de Sativex par rapport au placebo.

Le bénéfice à long terme de la poursuite du traitement a été évalué dans une autre étude (GWSP0702), une étude de retrait contrôlée contre placebo, randomisée, en groupes parallèles, menée chez des patients ayant utilisé Sativex à long terme. 36 patients ayant utilisé Sativex pendant en moyenne 3,6 ans avant l'étude ont été randomisés pour poursuivre le traitement par Sativex ou pour être passés au placebo pendant 28 jours. Le principal critère d'évaluation était le temps jusqu'à l'échec du traitement, défini comme le temps écoulé entre le premier jour du traitement randomisé et une augmentation de 20 pour cent du score NRS en 11 points ou un arrêt prématuré du traitement randomisé. Un échec du traitement est survenu chez 44% des patients traités par Sativex et chez 94% des patients ayant reçu le placebo. Le rapport de risque s'est élevé à 0,335 (IC à 95% 0,16, 0,69; p=0,013).

Sécurité d'emploi et efficacité chez les patients pédiatriques

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Sativex ont été évaluées au cours d'une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines et incluant 72 enfants et adolescents âgés de 8 à 18 ans présentant une infirmité motrice cérébrale ou des lésions traumatiques du système nerveux central. La phase avec contrôle par placebo a été suivie par une phase d'extension en *open label* d'une durée de 24 semaines. Dans cette étude, la dose journalière maximale admise était de 12 pulvérisations, avec titration pendant 9 semaines. Au début de l'étude, les patients présentaient pour la plupart de graves déficiences de la fonction motrice (niveau IV ou V de la Gross Motor Function Classification). Le critère d'efficacité principal était la variation moyenne du degré de sévérité de la spasticité sur une échelle d'évaluation numérique (NRS) de 0 à 10 par rapport à la valeur à l'inclusion, ce qui est l'un des critères d'évaluation rapporté par le personnel soignant.

Après 12 semaines de traitement, la variation moyenne du score NRS pour le degré de sévérité de la spasticité par rapport à l'inclusion était de -1,850 (DS 1,9275) dans le bras Sativex et de -1,573 (DS 2,0976) dans le bras placebo. D'après l'analyse par la méthode des moindres carrés (*least square mean difference*), la différence entre les deux groupes (-0,166, IC à 95% -1,119, 0,787) n'était pas statistiquement significative (p = 0,7291). Au cours de cette étude, aucun nouveau signal de sécurité n'a été constaté. On ne dispose d'aucune donnée concernant les enfants de moins de 8 ans (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Pharmacocinétique

Les composants déterminants pour l'efficacité de l'extrait total ne sont pas complètement connus. Des études plus précises du comportement pharmacocinétique existent pour les deux principaux composants de cet extrait, le THC et le CBD et sont décrites ci-après. Ces données ne permettent pas de déduire le comportement pharmacocinétique de l'extrait total.

Absorption

Après l'administration de 4 pulvérisations de Sativex, aussi bien le THC que le CBD sont absorbés et décelables dans le plasma dans les 15 minutes après une dose unique dans la cavité buccale. Après l'administration d'une dose unique de Sativex contenant 10,8 mg de THC, une C_{max} moyenne d'env. 4 ng/ml a été atteinte en 45 à 120 minutes.

Il existe un degré élevé de variabilité des paramètres pharmacocinétiques entre les patients. Ceci est aussi vrai pour l'administration répétée.

La teneur du composant THC et d'autres cannabinoïdes est plus faible après l'administration de Sativex dans la cavité buccale qu'après l'inhalation de cannabis ou d'extraits de cannabis ayant une teneur similaire en cannabinoïdes. Une dose inhalée de 8 mg d'extrait de THC vaporisé a entraîné une C_{max} plasmatique moyenne supérieure à 100 ng/ml en l'espace de quelques minutes après l'utilisation, avec une psychoactivité importante.

Distribution

Étant fortement lipophiles, les cannabinoïdes sont rapidement absorbés et distribués dans les graisses corporelles. En outre, une partie du composant THC subit un métabolisme de premier passage dans le foie où il est converti en 11-OH-THC, le premier métabolite du THC, qui est ensuite oxydé en 11-nor-9-COOH-THC, le plus fréquent des métabolites du THC, et le composant CBD est transformé de la même manière en 7-OH-CBD. La liaison aux protéines du THC est élevée (~97%). Le THC et le CBD peuvent être stockés jusqu'à quatre semaines dans le tissu adipeux, duquel ils sont à nouveau libérés lentement dans la circulation sanguine dans des quantités subthérapeutiques, avant d'être métabolisés et éliminés par l'urine et les fèces.

Lors des tests de dépistage d'abus de drogues, les résultats concernant les composants du cannabis peuvent donc être encore positifs pendant des semaines ou des mois après la fin de l'utilisation chez les utilisateurs de Sativex.

Métabolisme

Les principaux composants de l'extrait de cannabis, le THC et le CBD, sont métabolisés dans le foie. En outre, une partie du THC subit un métabolisme de premier passage dans le foie où il est converti en 11-OH-THC, le premier métabolite du THC, et le CBD est transformé de la même manière en 7-OH-CBD. L'isoenzyme 2C9 du P_{450} hépatique humain catalyse la formation du principal métabolite, le 11-OH-THC, lequel est ensuite métabolisé par le foie en d'autres composés, y compris en 11-nor-carboxy-

Δ^9 -THC (THC-COOH), le métabolite le plus fréquemment mesuré dans le plasma et l'urine chez l'être humain. La sous-famille 3A du P₄₅₀ catalyse la formation d'autres métabolites hydroxylés moins importants. Le composant CBD subit un métabolisme extensif et plus de 33 métabolites ont été identifiés dans l'urine.

Pour de plus amples informations sur les interactions médicamenteuses et le métabolisme par le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀, voir «Interactions».

Élimination

Il a été montré dans le cadre d'études cliniques qu'après l'utilisation de 2, 4 et 8 pulvérisations de Sativex, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale était respectivement de 1,9, 3,7 et 5,3 heures pour le composant THC et de 5,3, 6,4 et 9,4 heures pour le CBD (voir aussi les indications sous «Absorption» et «Distribution»).

Au cours d'une étude spécifique sur la pharmacocinétique en cas d'insuffisance hépatique, aucune différence significative concernant la clairance du THC ou du CBD n'a été observée entre patients présentant une insuffisance hépatique légère et témoins en bonne santé après une seule utilisation de 4 pulvérisations (10,8 mg de THC et 10 g de CBD). Dans la cohorte des participants avec insuffisance hépatique modérée à sévère, une clairance nettement réduite et une durée de demi-vie d'élimination prolongée ont toutefois été observées.

Données précliniques

Pharmacologie de sécurité

Dans les expérimentations animales après administration orale, des effets n'ont été observés qu'à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'être humain et ils sont donc peu pertinents pour l'utilisation clinique.

Toxicité sur la reproduction

Dans des études de toxicité systémique après administration répétée d'une association d'extraits de THC et de CBD telle que celle contenue dans Sativex, des effets sur les organes de reproduction masculins et féminins ont été observés chez les rongeurs et chez le chien (réduction du poids des testicules/épididymes, de l'utérus et des ovaires; allongement du cycle et altération de la spermatogenèse chez les rongeurs).

Les études de toxicité de reproduction, réalisées chez le rat avec les extraits de THC et de CBD contenus dans Sativex, n'ont révélé aucun effet indésirable concernant la fertilité masculine ou féminine, qu'il s'agisse du nombre d'accouplements des animaux, du nombre de mâles et de femelles fertiles, de la copulation ou de l'indice de fertilité. Une réduction du poids absolu des épидидymes a été constatée à une dose de 25 mg/kg/jour (894 fois l'exposition au THC et 597 fois l'exposition au CBD chez l'être humain). Aucun effet sur la survie précoce des embryons et des fœtus n'a été observé à une dose de 1 mg/kg/jour (1,5 fois l'exposition au THC, 0,5 fois l'exposition au CBD chez l'être humain).

Les données de la littérature montrent un effet négatif du THC et/ou du CBD sur le nombre et la motilité des spermatozoïdes.

Aucun indice d'activité tératogène n'a été relevé chez le rat ou le lapin à des doses atteignant jusqu'à 25 mg/kg/jour. Dans une étude prénatale et postnatale réalisée chez le rat, les chances de survie de la progéniture et le comportement alimentaire ont cependant été perturbés à des doses de 2 et 4 mg/kg/jour.

Comme attendu en raison du caractère lipophile des cannabinoïdes, des quantités importantes de cannabinoïdes ont été retrouvées dans le lait maternel au cours des études chez l'animal. Après administration répétée, les cannabinoïdes se concentrent dans le lait maternel (40 à 60 fois la quantité mesurée dans le plasma). Des doses excédant les doses cliniques habituelles peuvent perturber la croissance des nourrissons allaités.

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune étude de compatibilité n'ayant été effectuée, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Stabilité après ouverture

Peut être conservé 42 jours après l'ouverture.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver au réfrigérateur (2-8 °C).

Après ouverture et pendant l'utilisation, ne plus conserver le spray au réfrigérateur, mais ne pas le conserver au-dessus de 25 °C.

Conserver en position verticale.

Remarques concernant la manipulation

Préparation unique (amorçage de la pompe): après la sortie du réfrigérateur, secouer le flacon prudemment, retirer le capuchon protecteur et pulvériser deux ou trois fois en position verticale dans un mouchoir, jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse. Remettre le capuchon protecteur.

Après la préparation, le flacon pulvérisateur de 10 ml permet jusqu'à 90 actionnements (pulvérisations) de 100 µl.

Indications sur la teneur en alcool

Sativex contient 42-44% vol. d'éthanol. Chaque pulvérisation de 100 µl contient au maximum 0,04 g d'éthanol.

Remarque concernant l'élimination

Rapporter tous les produits inutilisés ou périmés à la personne qui l'a délivré en vue de leur élimination conforme.

Numéro d'autorisation

62644 (Swissmedic).

Présentation

Emballage de 3 flacons pulvérisateurs de 10 ml [A+]

Titulaire de l'autorisation

Almirall AG, 8304 Wallisellen.

Fabricant

Jazz Pharmaceuticals Operations UK Ltd., GB-Sittingbourne.

Mise à jour de l'information

Avril 2023