

Spazio riservato al timbro che  
indica l'approvazione del testo

### **Sativex®**

*È soggetto alla legge federale sugli stupefacenti e sulle sostanze psicotrope*

### **Composizione**

#### *Principi attivi*

Estratto molle di *Cannabis sativa L., folium cum flore*, contenente il 61-71% di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), solvente di estrazione: anidride carbonica liquida.

Estratto molle di *Cannabis sativa L., folium cum flore* contenente il 60-71% di cannabidiolo (CBD), solvente di estrazione: anidride carbonica liquida.

#### *Sostanze ausiliare*

Ethanolum anhydricum, Propylenglycolum, Aromaticum: Menthae piperitae aetheroleum.

Contiene il 42-44% in volume di alcol. Una nebulizzazione da 100 µl contiene al massimo 0,04 g di etanolo.

### **Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità**

Spray per uso oromucosale, soluzione. 1 nebulizzazione da 100 µl contiene 3,8-4,4 mg di estratto molle di *Cannabis sativa L., folium cum flore* (cannabis sativae folii cum flore extractum spissum) corrispondenti a 2,7 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e 3,5-4,2 mg di estratto molle di *Cannabis sativa L., folium cum flore* (cannabis sativae folii cum flore extractum spissum) corrispondenti a 2,5 mg di cannabidiolo (CBD).

### **Indicazioni/possibilità d'impiego**

Sativex è utilizzato per migliorare la sintomatologia nei pazienti affetti da spasticità da moderata a grave conseguente a sclerosi multipla (SM) che non hanno risposto in maniera adeguata ad un'altra terapia farmacologica antispastica e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità durante un tentativo iniziale di trattamento.

### **Posologia/impiego**

Sativex è destinato esclusivamente all'uso oromucosale.

Sativex è indicato come terapia complementare al trattamento antispastico già utilizzato dal paziente.

La terapia con Sativex deve essere iniziata e monitorata da un medico esperto e specializzato in quest'area terapeutica.

### *Adulti*

Agitare delicatamente il flacone spray prima dell'uso, quindi tenerlo in posizione verticale durante l'applicazione. La corretta applicazione è facilitata dal controllo visivo mediante uno specchio, soprattutto in presenza di disturbi motori dovuti alla malattia. Lo spray dovrebbe essere applicato ad ogni impiego in un'area diversa della mucosa orale. I pazienti dovrebbero essere informati del fatto che per determinare la dose ottimale sono necessarie fino a 2 settimane e che in tale periodo possono insorgere effetti indesiderati, soprattutto vertigini. Questi effetti indesiderati sono generalmente lievi e regrediscono dopo alcuni giorni. Tuttavia, a seconda della gravità e dell'intensità degli effetti indesiderati, il medico curante può decidere di mantenere il dosaggio attuale, di ridurre la dose o di sospendere – almeno temporaneamente – il trattamento.

Sativex dovrebbe essere applicato il più possibile in maniera standardizzata in concomitanza con i pasti, per ridurre al minimo le fluttuazioni della biodisponibilità (cfr. «Interazioni»).

### *Aggiustamento della dose/titolazione*

per la determinazione del dosaggio ottimale è necessaria una fase di titolazione. Il numero e l'orario in cui effettuare le nebulizzazioni variano da paziente a paziente.

Il numero di nebulizzazioni va incrementato giornalmente secondo il seguente schema (tabella 1) e annotato nella tabella 2.

La dose pomeridiana/serale deve essere somministrata in un orario compreso tra le 16.00 e il momento di andare a letto. Se si introduce la dose mattutina, questa deve essere somministrata tra il momento del risveglio e mezzogiorno. Il paziente può continuare a incrementare le nebulizzazioni di 1 al giorno, arrivando a un massimo di 12 nebulizzazioni al giorno, fino a ottenere un'attenuazione ottimale dei sintomi. Tra una nebulizzazione e l'altra deve trascorrere un intervallo di almeno 15 minuti.

*Tabella 1*

Giorno	Numero di nebulizzazioni al mattino	Numero di nebulizzazioni alla sera	Numero complessivo di nebulizzazioni quotidiane
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4



### *Fase di mantenimento*

Dopo la fase di titolazione i pazienti dovrebbero mantenere la dose ottimale raggiunta. Negli studi clinici, la dose media è stata di 8 nebulizzazioni al giorno. Dopo la determinazione del dosaggio ottimale i pazienti possono suddividere la dose nell'arco della giornata in base alla risposta e alla tollerabilità individuale. Una nuova titolazione con incremento o riduzione della dose può essere opportuna quando lo stato del paziente o il trattamento complementare subiscono variazioni o se insorgono fastidiosi effetti collaterali. Non somministrare dosi superiori a 12 nebulizzazioni al giorno.

### *Monitoraggio medico*

Prima dell'inizio del trattamento va effettuata un'attenta valutazione della gravità dei sintomi associati alla spasticità e della risposta ad altri medicinali ad azione antispastica. Sativex è indicato solo nei pazienti con spasticità da moderata a grave che non hanno risposto adeguatamente ad altri medicinali ad azione antispastica. La risposta del paziente a Sativex deve essere valutata dopo 4 settimane di trattamento. Nel caso in cui in questa fase iniziale non si riscontri un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità, il trattamento deve essere interrotto. Negli studi clinici, la definizione di miglioramento clinicamente significativo era: miglioramento di almeno il 20% dei sintomi associati alla spasticità valutati dal paziente su una scala di valutazione da 0 a 10 (cfr. «Proprietà/effetti»). I benefici del trattamento a lungo termine dovrebbero essere riconsiderati a intervalli regolari.

### *Istruzioni posologiche speciali*

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità epatica*

Non ci sono dati sull'impiego di dosi ripetute in pazienti con disturbi della funzionalità epatica. Sativex può venir somministrato senza aggiustamento della dose in pazienti con disturbi lievi della funzionalità epatica. È sconsigliata la somministrazione a pazienti con compromissione moderata o grave della funzionalità epatica, poiché non ci sono informazioni su un possibile accumulo di THC e CBD in caso di somministrazione a lungo termine (cfr. «Farmacocinetica»).

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità renale*

Non sono disponibili studi su pazienti con funzionalità renale ridotta. Tuttavia, si può prevedere un rafforzamento o prolungamento dell'effetto di Sativex. Si raccomanda un monitoraggio più frequente da parte del medico (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

#### *Pazienti anziani*

Non sono stati effettuati studi specifici su pazienti anziani e solo un numero limitato di pazienti di età superiore a 65 anni ha partecipato agli studi clinici. Poiché i pazienti anziani sono generalmente più sensibili agli effetti collaterali sul sistema nervoso centrale, l'indicazione clinica al trattamento dovrebbe essere valutata attentamente in questi pazienti.

### *Bambini e adolescenti*

L'uso di Sativex nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età è sconsigliato. È stato condotto uno studio randomizzato, controllato con placebo su bambini e adolescenti con paralisi cerebrale o lesioni traumatiche del sistema nervoso centrale. I risultati riguardanti l'efficacia sono stati negativi (cfr. «Proprietà/effetti»).

### **Controindicazioni**

- Ipersensibilità agli estratti della cannabis o a uno qualsiasi degli eccipienti secondo la composizione.
- Tendenza al suicidio e pensieri suicidari.
- Anamnesi confermata o sospetta o anamnesi familiare di schizofrenia o altre psicosi; anamnesi di grave disturbo di personalità o altri disturbi psichiatrici significativi, esclusi i casi di depressione associata alla sclerosi multipla.
- Allattamento (considerate le notevoli quantità di componenti dell'estratto di cannabis che potrebbero essere presenti nel latte materno e i possibili disturbi nello sviluppo dei bambini).

### **Avvertenze e misure precauzionali**

Durante il trattamento, soprattutto all'inizio, insorgono spesso attacchi di vertigini di entità da lieve a moderata.

L'uso di Sativex in pazienti con gravi malattie cardiovascolari è sconsigliato. Nella fase iniziale del trattamento sono state osservate variazioni della frequenza del polso e della pressione arteriosa, pertanto si raccomanda cautela soprattutto durante la titolazione iniziale della dose. Durante l'uso di Sativex sono stati osservati svenimenti. Tuttavia, durante l'uso di Sativex in soggetti sani volontari, con dosi fino a 18 nebulizzazioni due volte al giorno, non si sono verificate variazioni clinicamente significative della durata degli intervalli QT<sub>c</sub>, PR e QRS, della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa.

Nel trattamento di pazienti con anamnesi di epilessia o attacchi epilettici recidivanti è richiesta cautela, perché non sono disponibili informazioni sufficienti al riguardo.

Durante il trattamento con Sativex sono stati riferiti sintomi psichiatrici quali ansia, illusioni, sbalzi d'umore e idee paranoide. Questi disturbi sono generalmente di entità lieve o moderata e possono attenuarsi in seguito alla riduzione della dose o alla sospensione del trattamento.

Sono stati osservati anche disorientamento (o confusione), allucinazioni e idee deliranti o reazioni psicotiche transitorie, e in alcuni casi non è stato possibile escludere un'associazione tra l'uso di Sativex e l'insorgenza di pensieri suicidari. Nel caso in cui si manifestino tali reazioni, il trattamento con Sativex deve essere interrotto immediatamente e i pazienti devono essere attentamente monitorati fino alla completa scomparsa dei sintomi.

Sativex contiene il 42-44% in volume di etanolo. Ogni nebulizzazione contiene fino a 0,04 g di etanolo. La dose massima è di 12 nebulizzazioni al giorno, corrispondenti a una quantità di etanolo inferiore a 0,5 g. Una tale quantità di alcol potrebbe tuttavia essere dannosa per i pazienti alcolisti.

Sussiste un rischio di aumento delle cadute, soprattutto nei pazienti in cui si è avuta una riduzione della spasticità e la forza muscolare non è sufficiente a mantenere la postura e l'andatura. Oltre all'incremento del rischio di cadute, gli effetti indesiderati di Sativex sul sistema nervoso centrale e i disturbi motori dovuti alla malattia potrebbero incidere sotto diversi aspetti della sicurezza personale, per esempio durante la preparazione di pasti e bevande calde.

Sebbene vi sia in teoria il rischio di un effetto additivo con miorilassanti quali baclofene e benzodiazepine, e di un conseguente aumento del rischio di cadute, tale aumento non è stato osservato negli studi clinici con Sativex. Tuttavia, occorre informare i pazienti di questa possibilità.

È possibile che Sativex riduca l'efficacia dei contraccettivi ormonali (cfr. «Interazioni»). Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante l'utilizzo di Sativex. Non è noto al momento se Sativex riduca effettivamente l'efficacia dei contraccettivi ormonali, perciò le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono usare un metodo anticoncezionale supplementare durante il periodo di trattamento e per tre mesi dopo il termine della terapia (cfr. «Interazioni» e «Gravidanza, allattamento»).

I pazienti con anamnesi di abuso di sostanze che danno dipendenza possono tendere ad abusare anche di Sativex (cfr. «Proprietà/effetti»).

La repentina interruzione di un trattamento a lungo termine con Sativex non ha portato a un quadro o profilo temporale univoco di sintomi di astinenza e le possibili conseguenze si limitano a disturbi transitori del sonno, delle emozioni o dell'appetito. Durante l'uso a lungo termine non è stato osservato alcun aumento della dose quotidiana al di là della dose efficace e l'effetto stupefacente riferito dai pazienti stessi è limitato. Per questo motivo una dipendenza da Sativex è poco probabile.

Sono stati segnalati eventi indesiderati associati alla modalità di somministrazione del medicamento. Le reazioni nel sito di applicazione comportano spesso dolore pungente da lieve a moderato, dolore e fastidio in bocca, disgeusia, ulcere orali e glossodinia.

Sono stati osservati due casi di possibile leucoplachia, ma nessuno dei due è stato confermato istologicamente; un terzo caso non era associato a Sativex. In relazione a questo aspetto, i pazienti che sviluppano dolore o ulcere nel sito di applicazione devono essere istruiti a cambiare sito e lato di applicazione e a non applicare Sativex su parti della mucosa lese o infiammate. Si raccomanda inoltre un regolare esame della mucosa orale durante i trattamenti a lungo termine. Se si osservano lesioni e indolenzimento persistente, il trattamento deve essere sospeso fino a completa guarigione.

In caso di viaggi all'estero, i pazienti dovrebbero essere informati del fatto che il possesso di Sativex è illegale in alcuni paesi. I pazienti dovrebbero quindi verificare lo status giuridico di Sativex prima di un viaggio all'estero.

Occorre inoltre informare i pazienti che, se sottoposti a test di screening per l'abuso di droghe, risulterebbero positivi alla cannabis.

### Interazioni

#### *Interazioni farmacocinetiche*

I due componenti principali di Sativex, delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD), vengono metabolizzati dai sistemi enzimatici citocromo P<sub>450</sub> e UGT.

#### *Studi in vitro*

In uno studio *in vitro* Sativex, a concentrazioni di gran lunga superiori a quelle che probabilmente vengono raggiunte clinicamente, ha provocato un'inibizione reversibile degli enzimi del CYP450 3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9 e 2C19. Studi *in vitro* hanno dimostrato anche che Sativex a concentrazioni clinicamente rilevanti è potenzialmente in grado di inibire il CYP3A4 in funzione del tempo.

Presumibilmente l'enzima CYP3A4 viene inattivato rapidamente. La somministrazione concomitante di Sativex e di altri substrati del CYP3A4 può portare a un aumento della concentrazione plasmatica del medicamento abbinato. Si raccomanda di verificare lo schema posologico di questo medicamento.

Secondo uno studio *in vitro* sull'induzione del CYP450, è possibile che i livelli plasmatici raggiunti da THC e CBD con l'utilizzo di dosi cliniche di Sativex siano sufficienti a causare un'induzione del CYP1A2, del CYP2B6 e del CYP3A4 a livello dell'mRNA.

In uno studio *in vitro* si è constatato che Sativex, a concentrazioni che potrebbero venir raggiunte nel contesto clinico, inibisce gli enzimi della famiglia UGT UGT1A9 e UGT2B7. Si consiglia prudenza nel prescrivere Sativex in combinazione con medicinali che vengono metabolizzati esclusivamente da entrambi o da uno di questi enzimi dell'UGT (p.es. propofolo e determinati medicinali antivirali). I pazienti con disturbi genetici della glucuronidazione (p.es. sindrome di Gilbert) possono presentare concentrazioni elevate di bilirubina nel siero e devono essere trattati con prudenza, se viene loro somministrato Sativex nello stesso tempo.

*In vitro*, Sativex a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibiva i seguenti trasportatori: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3 e glicoproteina P (P-gp). THC e CBD non sono substrati di P-gp, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3.

Sulla base di dati *in vitro* non si può escludere un effetto inibitorio di CBD sulla glicoproteina P nell'intestino. Occorre quindi avere cautela in caso di trattamento concomitante con digossina o altri medicinali che sono substrati della glicoproteina P.

#### *Dati in vivo*

#### *Induttori enzimatici*

In seguito a un trattamento con l'induttore del CYP3A4 rifampicina è stata osservata una diminuzione della C<sub>max</sub> e dell'AUC di THC (40% e 20% di riduzione, rispettivamente), del suo metabolita principale

(85% e 87% di riduzione) e di CBD (50% e 60% di riduzione). Perciò può essere necessaria una nuova titolazione della dose, se durante il trattamento con Sativex viene introdotta o interrotta una terapia concomitante con un potente induttore dell'enzima (p.es. rifampicina, carbamazepina, erba di San Giovanni).

### *Inibitori enzimatici*

La somministrazione in concomitanza con l'inibitore di CYP3A4 ketoconazolo ha portato a un aumento della  $C_{max}$  e dell'AUC di THC (rispettivamente di 1,2 e 1,8 volte), del suo metabolita principale 11-OH-THC (di 3 e 3,6 volte) e di CBD (di 2 volte per entrambi i parametri). Se durante il trattamento con Sativex viene avviata o interrotta una terapia concomitante con inibitori di CYP3A4 (p. es.

ketoconazolo, ritonavir, claritromicina) può essere necessaria una nuova titolazione della dose.

Il trattamento concomitante con Sativex (4 nebulizzazioni) e con l'inibitore del CYP2C9 fluconazolo (capsule da 200 mg) ha portato a un aumento della  $C_{max}$  media di THC del 37% e dell'AUC media del 32%. Anche l'esposizione al metabolita 11-OH-THC è aumentata di circa 2,1 e 2,5 volte per la  $C_{max}$  e l'AUC, cosa che suggerisce che il fluconazolo può inibire il successivo metabolismo di THC. Anche la  $C_{max}$  di CBD è salita circa del 40%, ma non c'è stato alcun cambiamento significativo dell'AUC (aumento del 26%). Non c'è stato neppure un cambiamento significativo dell'esposizione a 7-OH-CBD, anche se è stato osservato un aumento (a fino a 2,2 volte in base alla  $C_{max}$  e all'AUC) del metabolita meno importante di CBD nella circolazione sanguigna, 6-OH-CBD. La rilevanza clinica di queste interazioni tra medicinali non è ancora completamente chiarita. Si consiglia comunque prudenza se Sativex viene somministrato contemporaneamente a potenti inibitori del CYP2C9, poiché questi possono portare a un aumento dell'esposizione a THC, CBD e ai loro metaboliti.

Il trattamento concomitante con l'inibitore di CYP2C19 omeprazolo non ha determinato cambiamenti significativi nei parametri farmacocinetici dei componenti THC e CBD.

### *Altre interazioni*

Quando Sativex viene utilizzato in concomitanza con un pasto i valori di  $C_{max}$  e AUC per il componente THC sono 1,6 e 2,8 volte più elevati che in caso di uso a digiuno. Per il componente CBD questi valori sono 3,3 e 5,1 volte più elevati.

Sativex può interagire con l'alcol compromettendo la coordinazione, la concentrazione e la capacità di reazione. In generale quindi il consumo di bevande alcoliche andrebbe evitato durante il trattamento con Sativex, specialmente all'inizio del trattamento o in caso di variazione della dose. Si dovrebbe comunicare ai pazienti che l'assunzione di alcol durante la terapia con Sativex può essere associata a un maggior rischio di cadute e al pericolo che si verifichino altri incidenti.

Quando Sativex è stato somministrato in pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave non si è avuto apparentemente alcun aumento della gravità o della frequenza degli eventi indesiderati proporzionale al grado di compromissione epatica. L'incremento delle concentrazioni plasmatiche di THC e CBD nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave non è stato accompagnato da un

aumento della gravità o della frequenza degli eventi indesiderati. Non è stata riscontrata una chiara associazione tra le variazioni dei parametri farmacocinetici e il livello di funzionalità epatica.

### *Effetti di Sativex su altri medicinali*

È stato osservato che Sativex *in vitro* induce degli enzimi responsabili del metabolismo dei medicinali e alcuni trasportatori. Sativex può ridurre l'efficacia di contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Perciò le donne che utilizzano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono usare in aggiunta anche un metodo contraccettivo di barriera.

La somministrazione concomitante di Sativex con altri medicinali che vengono metabolizzati dagli enzimi del sistema del citocromo P-450, può accelerare il metabolismo di questi altri medicinali e ridurre la loro efficacia. Tra questi si annoverano p.es. la cumarina, le statine, i beta-bloccanti e i corticosteroidi. Quando in concomitanza con Sativex vengono somministrati dei substrati sensibili del CYP, si raccomanda di controllare lo schema posologico di questi substrati.

### *Effetti di altri medicinali su Sativex*

Si raccomanda prudenza con ipnotici, sedativi e medicinali con potenziale effetto sedativo, perché questi possono avere un effetto additivo in termini di sedazione e rilassamento muscolare.

Sebbene non sia stata osservata una frequenza più elevata di effetti indesiderati nei pazienti che erano già in trattamento con medicinali ad azione antispastica, si raccomanda prudenza in caso di associazione con Sativex perché una riduzione del tono e della forza muscolare può portare a un aumento del rischio di cadute.

## **Gravidanza, allattamento**

Le esperienze sull'influenza di Sativex sulla riproduzione negli esseri umani sono insufficienti. Gli studi sperimentali sugli animali non hanno rilevato teratogenicità, ma hanno identificato gli organi riproduttivi come organi bersaglio (cfr. capitolo «Dati preclinici»).

Le pazienti fertili e i pazienti fertili di sesso maschile con una partner fertile dovrebbero usare un metodo contraccettivo affidabile per tutta la durata della terapia e per tre mesi dopo la fine della terapia. Le pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali, devono essere avvertite inoltre che durante la terapia con Sativex devono usare un metodo anticoncezionale non ormonale affidabile supplementare (p.es. un metodo contraccettivo di barriera), poiché Sativex potrebbe ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali (cfr. «Interazioni»).

### *Gravidanza*

Sativex non deve essere usato in gravidanza, a meno che i vantaggi del trattamento non superino i possibili rischi per il feto o l'embrione.

### *Allattamento*

Considerando le notevoli quantità di cannabinoidi che potrebbero essere presenti nel latte materno e i possibili disturbi nello sviluppo dei bambini, Sativex è controindicato durante l'allattamento (cfr. «Dati preclinici»).

### *Fertilità*

Anche se non sono stati osservati effetti sulla fertilità, studi indipendenti di sperimentazione animale hanno mostrato che i cannabinoidi compromettono la spermatogenesi.

### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Normalmente, l'uso di Sativex non compromette la capacità di guidare veicoli o la capacità di utilizzare macchine; ma, soprattutto all'inizio del trattamento, possono insorgere effetti indesiderati, quali vertigini e sonnolenza, che possono compromettere la capacità di giudizio e lo svolgimento di compiti complessi. I pazienti che presentano questi effetti indesiderati non dovrebbero guidare l'auto, utilizzare macchine o svolgere altre attività pericolose. Occorre inoltre informare i pazienti che con Sativex si sono verificati alcuni casi di perdita di coscienza.

### **Effetti indesiderati**

Agli studi clinici controllati con placebo e agli studi in aperto a lungo termine con Sativex hanno partecipato finora oltre 1500 pazienti affetti da sclerosi multipla e spasticità refrattaria, alcuni dei quali hanno ricevuto fino a 48 nebulizzazioni al giorno.

Gli effetti indesiderati più comuni segnalati durante le prime 4 settimane di trattamento sono stati attacchi di vertigini e spossatezza. Queste reazioni sono state in generale di entità da lieve a moderata e si sono attenuate dopo alcuni giorni, anche in caso di proseguimento del trattamento (cfr. «Posologia/impiego»).

La frequenza degli effetti indesiderati associati a Sativex osservati negli studi controllati con placebo e negli studi in aperto a lungo termine su pazienti affetti da sclerosi multipla e spasticità refrattaria è riportata di seguito per classe sistemico-organica.

La frequenza è indicata come segue: «molto comune» ( $\geq 1/10$ ), «comune» ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), «non comune» ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), «raro» ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ), «molto raro» ( $< 1/10'000$ ).

### *Infezioni ed infestazioni*

*Non comuni:* faringite.

### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Comuni:* anoressia (inclusa riduzione dell'appetito), aumento dell'appetito.

### *Disturbi psichiatrici*

*Comuni:* depressione, disorientamento, dissociazione, umore euforico.

*Non comuni:* allucinazioni (indeterminate, uditive, visive), illusioni, pensieri suicidari, idee deliranti inclusa paranoia.

### *Patologie del sistema nervoso*

*Molto comuni:* attacchi di vertigini (25%).

*Comuni:* amnesia, disturbi dell'equilibrio, disturbi dell'attenzione, disartria, disgeusia, letargia, disturbi della memoria, sonnolenza.

*Non comuni:* sincope.

### *Patologie dell'occhio*

*Comuni:* visione sfocata.

### *Patologie dell'orecchio e del labirinto*

*Comuni:* vertigini.

### *Patologie cardiache*

*Non comuni:* palpitazioni, tachicardia.

È stato riportato un unico caso di bigeminismo ventricolare associato a un'allergia acuta alle noci.

### *Patologie vascolari*

*Non comuni:* ipertensione arteriosa.

### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

*Non comuni:* irritazione della faringe.

### *Patologie gastrointestinali*

*Comuni:* costipazione, diarrea, secchezza delle fauci, glossodinia, afte orali, nausea, fastidio e dolore nella cavità orale, vomito.

*Non comuni:* dolori addominali (parte superiore dell'addome), alterazione cromatica della mucosa orale, disturbi della mucosa orale, esfoliazione della mucosa orale, stomatite, alterazione cromatica dei denti.

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

*Molto comuni:* spossatezza (12%).

*Comuni:* dolore nel sito di applicazione, astenia, fastidio, sensazione di ebbrezza, malessere.

*Non comuni:* irritazione nel sito di applicazione.

### *Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura*

*Comuni:* cadute.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicinale è molto importante.

Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicinale. Chi esercita una

professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Posologia eccessiva**

Non sono disponibili esperienze con sovradosaggi intenzionali di Sativex.

### *Segni e sintomi*

In uno studio sul QT eseguito lege artis (condotta a regola d'arte) con Sativex su 257 soggetti, con una dose di 18 nebulizzazioni nell'arco di 20 minuti due volte al giorno sono stati osservati segni e sintomi di sovradosaggio/intossicazione. Questi comprendevano reazioni indotte da CB<sub>1</sub>-agonisti in seguito a intossicazione acuta, come vertigini, allucinazioni, idee deliranti, paranoia, tachicardia o bradicardia con ipotensione. 3 dei 41 soggetti trattati con una dose di 18 nebulizzazioni due volte al giorno hanno mostrato una psicosi tossica transitoria che è regredita dopo la fine del trattamento. 22 dei soggetti trattati con questo dosaggio (molto superiore alla dose consigliata) sono comunque riusciti a terminare lo studio della durata di 5 giorni.

### *Trattamento*

In caso di sovradosaggio somministrare un trattamento sintomatico e di supporto.

### **Proprietà/effetti**

#### *Codice ATC*

N02BG10

#### *Meccanismo d'azione/farmacodinamica*

Sativex è composto da un estratto molle di fiori e foglie della pianta di cannabis. Come per tutti gli estratti vegetali, i componenti attivi non sono stati completamente identificati e si considera come principio attivo l'estratto nel suo complesso. Per due componenti di questo estratto – tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD) – sono disponibili dati più precisi sul comportamento farmacocinetico e farmacodinamico; tuttavia queste analisi non possono essere riferite al comportamento farmacocinetico e farmacodinamico dell'estratto completo. Pertanto, non è possibile trarre conclusioni sull'esatto meccanismo d'azione di Sativex sulla base di queste analisi. Il meccanismo più probabile è il seguente: il componente THC presente in Sativex agisce da agonista parziale sul sistema endocannabinoide (ECS) umano (composto dai recettori CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>) riproducendo gli effetti degli endocannabinoidi.

In modelli animali di SM e spasticità gli agonisti dei recettori CB hanno portato a un'attenuazione della rigidità degli arti e a un miglioramento della mobilità. Questo effetto viene inibito dai CB-antagonisti e i topi knockout per CB<sub>1</sub> presentano una grave spasticità. Nel modello murino CREAE (encefalomielite

autoimmune sperimentale cronica recidivante) Sativex ha portato a una riduzione dose-dipendente della rigidità degli arti posteriori.

### *Efficacia clinica*

Sativex è stato studiato in più di 1'500 pazienti affetti da SM a dosi fino a 48 nebulizzazioni/giorno in studi clinici controllati della durata massima di 19 settimane. Negli studi di omologazione per valutare l'efficacia e la sicurezza di Sativex nel migliorare i sintomi in pazienti con spasticità da moderata a grave conseguente a sclerosi multipla (SM), lo strumento primario di misurazione dell'efficacia era una scala di valutazione numerica (NRS) da 0 a 10 punti, sulla quale i pazienti indicavano l'entità media dei sintomi associati alla spasticità nelle 24 ore precedenti (0 indicava l'assenza di spasticità e 10 la peggiore spasticità possibile).

In un primo studio di fase III controllato con placebo (GWMS0106), la differenza rispetto al placebo durante il periodo di trattamento di 6 settimane è stata statisticamente significativa; tuttavia, la differenza tra i trattamenti di circa 0,5-0,6 punti sulla NRS da 0 a 10 punti è stata di rilevanza clinica discutibile. Secondo un'analisi dei pazienti responder in cui è stata utilizzata come criterio di risposta una riduzione superiore al 30 per cento del valore NRS, il 40% dei pazienti trattati con Sativex e il 22% dei pazienti trattati con placebo avevano risposto al trattamento.

In un secondo studio di fase III (GWCL0403) della durata di 14 settimane non sono stati ottenuti effetti terapeutici significativi. Nella popolazione ITT non sono state osservate differenze statisticamente significative tra il gruppo Sativex e il gruppo placebo (riduzione di 1,05 vs. 0,85 punti, differenza -0,23 punti; IC 95%: -0,59, 0,14; p=0,219).

È stato ipotizzato che nell'analisi della variazione media un effetto terapeutico clinicamente significativo in alcuni pazienti sia stato parzialmente coperto dai dati dei pazienti che non avevano risposto al trattamento. Sulla base di analisi che confrontavano i valori NRS con la valutazione globale del cambiamento da parte del paziente (PGI) è stato stimato che una reazione NRS del 19 per cento rappresentasse un miglioramento clinicamente rilevante della PGI e una reazione al 28% un «forte miglioramento» della PGI. In seguito ad analisi esplorative post-hoc combinate dei due studi summenzionati si è ritenuto che una fase sperimentale di 4 settimane con un valore soglia per l'NRS del 20% permettesse di prevedere in maniera efficace una reazione definita come riduzione del 30 per cento.

In un terzo studio di fase III (GWSP0604) è stata inclusa formalmente una fase di 4 settimane prima della randomizzazione. L'obiettivo dello studio era stimare i benefici di un proseguimento del trattamento in pazienti che avevano mostrato una reazione iniziale al trattamento. Tutti i 572 pazienti affetti da sclerosi multipla e spasticità refrattaria partecipanti allo studio hanno ricevuto Sativex in singolo cieco per quattro settimane. Dopo quattro settimane di trattamento attivo, 241 pazienti soddisfacevano il criterio di inclusione – ossia una riduzione di almeno il 20% del valore NRS per i sintomi di spasticità – con una variazione media rispetto all'inizio del trattamento di -3,0 punti sulla scala

NRS di 11 punti. Questi pazienti sono stati quindi randomizzati a ricevere, nella fase in doppio cieco di 12 settimane (durata complessiva del trattamento 16 settimane), nuovamente il trattamento attivo oppure un placebo.

Durante la fase in doppio cieco, nell'endpoint primario i valori NRS medi dei pazienti trattati con Sativex sono rimasti stabili (variazione media del valore NRS dalla randomizzazione: -0,19), mentre i valori NRS medi dei pazienti che erano passati al placebo sono peggiorati, tornando ai livelli pretrattamento (variazione media del valore NRS: +0,64). La differenza tra i gruppi di trattamento (corretta per l'NRS basale medio e lo stato di salute generale) è stata di 0,84 punti (IC 95% -1,29, -0,40,  $p=0,0002$ ).

Dei pazienti che avevano ottenuto una riduzione del 20 per cento nell'analisi del valore NRS alla settimana 4 e che hanno proseguito lo studio con il trattamento randomizzato, il 74% (Sativex) e il 51% (placebo) ha ottenuto una riduzione del 30 per cento alla settimana 16.

I risultati della fase randomizzata di 12 settimane hanno mostrato anche negli endpoint secondari un andamento simile a quello osservato nell'endpoint primario (valore NRS), con i pazienti ancora trattati con Sativex che mantenevano i miglioramenti osservati nella prima fase di trattamento di 4 settimane, mentre i pazienti che erano passati al placebo peggioravano, tornando allo stato pretrattamento.

*Scala Ashworth modificata:*

Sativex -0,1; placebo +1,8; differenza corretta -1,75 (IC 95% -3,80, 0,30).

*Frequenza degli spasmi (giornaliera):*

Sativex -0,05; placebo +2,41; differenza corretta -2,53 (IC 95% -4,27, -0,79).

*Disturbi del sonno conseguenti alla spasticità (NRS da 0 a 10):*

Sativex -0,25; placebo +0,59; differenza corretta -0,88 (IC 95% -1,25, -0,51).

*10 metri di cammino cronometrati (secondi):*

Sativex -2,3; placebo +2,0; differenza corretta -3,34 (IC 95% -6,96, 0,26).

*Indice di sequenza motoria attiva (braccio e gamba):*

non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento.

*Indice di Barthel per la misurazione delle attività di vita quotidiana:*

Odds ratio per il miglioramento: 2,04.

La valutazione globale del cambiamento da parte del paziente (OR = 1,71), la valutazione globale del cambiamento da parte di chi assiste il paziente (OR = 2,40) e la valutazione globale del cambiamento da parte del medico (OR = 1,96) hanno mostrato una superiorità statisticamente significativa di Sativex rispetto al placebo.

I benefici a lungo termine di un proseguimento del trattamento sono stati analizzati in un altro studio (GWSP0702) – uno studio di sospensione randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli – su

pazienti in trattamento a lungo termine con Sativex. 36 pazienti che avevano usato Sativex mediamente per 3,6 anni prima dello studio sono stati randomizzati per proseguire il trattamento con Sativex o per passare al placebo per 28 giorni. L'endpoint principale era il tempo fino all'insuccesso terapeutico, definito come tempo trascorso dal primo giorno del trattamento randomizzato fino a un aumento del 20 per cento del valore NRS o a un'interruzione prematura del trattamento randomizzato. Un insuccesso terapeutico è stato osservato nel 44% dei pazienti trattati con Sativex e nel 94% dei pazienti trattati con placebo. Il rapporto di rischio era 0,335 (IC 95% 0,16, 0,69; p=0,013).

### *Sicurezza ed efficacia nei pazienti pediatrici*

La sicurezza e l'efficacia di Sativex sono state esaminate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 12 settimane su 72 bambini e adolescenti di età compresa tra gli 8 e i 18 anni con paralisi cerebrale o lesione traumatiche del sistema nervoso centrale. Alla fase controllata con placebo è seguita una fase di prolungamento in aperto di 24 settimane. La massima dose giornaliera permessa in questo studio è stata di 12 nebulizzazioni ed è stata titolata sull'arco di 9 settimane. All'inizio dello studio la maggior parte dei pazienti presentava grave compromissione della funzione motoria (livello IV o V della Gross Motor Function Classification). L'endpoint primario di efficacia era il cambiamento medio del grado di severità della spasticità su una scala numerica (numerical rating scale, NRS) da 0 a 10 in confronto al valore basale; si tratta di un endpoint riportato dalla persona che si prendeva cura del paziente.

Dopo 12 settimane di terapia il cambiamento medio del punteggio NRS relativo al grado di severità della spasticità rispetto al valore basale è stato di -1,850 (SD 1,9275) nel braccio Sativex e -1,573 (SD 2,0976) nel braccio placebo. In base al metodo dei minimi quadrati (least square mean difference) la differenza tra i due gruppi (-0,166, IC 95% -1,119, 0,787) non era statisticamente significativa (p=0.7291). Non si sono ricavate nuove conoscenze sulla sicurezza da questo studio. Non sono disponibili dati nei bambini di età inferiore a 8 anni (cfr. «Posologia/impiego»).

### **Farmacocinetica**

I componenti attivi dell'estratto non sono completamente noti. Per i due componenti principali di questo estratto, THC e CBD, sono disponibili studi più dettagliati sul comportamento farmacocinetico, che saranno descritti di seguito. Non è possibile trarre conclusioni sul comportamento farmacocinetico dell'intero estratto sulla base di questi dati.

#### *Assorbimento*

In seguito all'applicazione di 4 nebulizzazioni di Sativex, THC e CBD vengono assorbiti e sono rilevabili nel plasma 15 minuti dopo una dose singola oromucosale. In seguito a somministrazione di una dose singola di Sativex contenente 10,8 mg di THC è stata raggiunta una  $C_{max}$  media di circa 4 ng/ml nell'arco di 45-120 minuti.

Esiste un'elevata variabilità tra i pazienti per quanto riguarda i parametri farmacocinetici. Questo vale anche per le somministrazioni ripetute.

Quando Sativex viene utilizzato nella cavità orale, l'esposizione al componente THC e agli altri cannabinoidi è più bassa che in seguito a inalazione di cannabis o estratti di cannabis con un contenuto analogo di cannabinoidi. Una dose di 8 mg di un estratto di THC vaporizzato, somministrata mediante inalazione, ha prodotto entro pochi minuti dall'uso una  $C_{max}$  plasmatica media di oltre 100 ng/ml e ha avuto un notevole effetto psicoattivo.

### *Distribuzione*

I cannabinoidi sono altamente lipofili, vengono assorbiti rapidamente e distribuiti nel grasso corporeo. Inoltre, una parte del componente THC è convertito dal metabolismo epatico di primo passaggio in 11-OH-THC, il primo metabolita di THC, che in seguito viene convertito mediante ossidazione in 11-nor-9-COOH-THC, il prodotto più comune del metabolismo di THC, e analogamente una parte del componente CBD è convertita in 7-OH-CBD. Il legame alle proteine di THC è elevato (~97%). THC e CBD possono essere ritenuti per un massimo di quattro settimane nel tessuto adiposo, dal quale vengono rilasciati lentamente nel circolo sanguigno in quantità subterapeutiche e quindi metabolizzati ed escreti nelle urine e nelle feci.

Pertanto, i test di screening per abuso di droghe su pazienti che usano Sativex possono dare un esito positivo per le componenti della cannabis anche settimane o mesi dopo l'ultimo impiego.

### *Metabolismo*

I componenti principali dell'estratto della cannabis, THC e CBD, vengono metabolizzati nel fegato. Inoltre, una parte del THC è convertito dal metabolismo epatico di primo passaggio in 11-OH-THC, il primo metabolita di THC, e analogamente il CBD in 7-OH-CBD. L'isoenzima epatico umano  $P_{450-2C9}$  catalizza la formazione del principale metabolita 11-OH-THC, che viene quindi ulteriormente metabolizzato dal fegato in altri composti, incluso il metabolita più frequentemente rilevato nell'urina e nel plasma umani, l'11-nor-carbossi- $\Delta^9$ -THC (THC-COOH). La sottofamiglia  $P_{450-3A}$  catalizza la formazione di altri metaboliti idrossilati meno importanti. Il componente CBD è ampiamente metabolizzato: nelle urine sono stati identificati più di 33 metaboliti.

Per maggiori informazioni sulle interazioni con altri medicinali, e sul metabolismo da parte del sistema enzimatico del citocromo  $P_{450}$ , vedere «Interazioni».

### *Eliminazione*

Studi clinici hanno mostrato che dopo l'impiego di 2, 4 o 8 nebulizzazioni di Sativex l'emivita terminale di eliminazione dal plasma per il componente THC è stata rispettivamente di 1,9, 3,7 e 5,3 ore e per CBD di 5,3, 6,4 e 9,4 ore (vedere anche le informazioni alle voci «Assorbimento» e «Distribuzione»). In uno studio di farmacocinetica specificatamente sull'insufficienza epatica, l'impiego unico di 4 nebulizzazioni di Sativex (10,8 mg di THC e 10 g di CBD) non ha messo in evidenza differenze

significative nella clearance di THC o CBD tra i pazienti con lievi disturbi della funzionalità epatica e i soggetti sani. Nelle coorti di soggetti con disfunzione epatica moderata e grave si sono registrate tuttavia una clearance chiaramente ridotta e un'emivita di eliminazione più lunga.

### **Dati preclinici**

#### *Farmacologia di sicurezza*

Negli studi sperimentali sugli animali sono stati osservati effetti in seguito a somministrazione orale solo con esposizioni superiori all'esposizione massima umana; pertanto questi effetti sono poco significativi per l'uso clinico.

#### *Tossicità per la riproduzione*

In studi sulla tossicità sistemica in seguito a somministrazione ripetuta di una combinazione di estratti di THC e CBD simile a quella presente in Sativex, sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili nei roditori e nei cani (riduzione del peso di testicoli/epididimi, utero e ovaie; prolungamento del ciclo e compromissione della spermatogenesi nei roditori).

Studi di tossicità per la riproduzione sui ratti condotti con gli estratti di THC e CBD presenti in Sativex non hanno mostrato effetti indesiderati sulla fertilità maschile o femminile né sul numero di accoppiamenti degli animali, sul numero di maschi e femmine fertili, sulla copulazione o sull'indice di fertilità. È stata osservata una riduzione del peso assoluto degli epididimi con un dosaggio di 25 mg/kg/die (894 volte l'esposizione umana per THC e 597 per CBD). Con un dosaggio di 1 mg/kg/die (1,5 volte l'esposizione umana per THC e 0,5 per CBD) non sono stati osservati effetti sulla sopravvivenza precoce embrionale e sulla sopravvivenza fetale.

Dati di letteratura mostrano un effetto negativo di THC e/o CBD sulla conta e la motilità degli spermatozoi.

Né nei ratti né nei conigli sono stati rilevati segni di attività teratogena a dosaggi fino a 25 mg/kg/die.

Tuttavia, in uno studio pre- e postnatale sui ratti la possibilità di sopravvivenza degli animali giovani e il comportamento alimentare sono stati compromessi da dosi di 2 e 4 mg/kg/die.

Come previsto, considerato il carattere lipofilo dei cannabinoidi, negli studi sugli animali sono state riscontrate quantità significative di cannabinoidi nel latte materno. In seguito a somministrazione ripetuta i cannabinoidi si concentrano nel latte materno (da 40 a 60 volte i livelli plasmatici). Dosi che superano il dosaggio clinico abituale possono compromettere la crescita dei bambini allattati al seno.

### **Altre indicazioni**

#### *Incompatibilità*

Poiché per questo medicinale non sono stati condotti studi di compatibilità, non deve essere mescolato con altri medicinali.

### *Stabilità*

Il medicamento non dev'essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sulla confezione.

### *Stabilità dopo apertura*

Dopo l'apertura si conserva per 42 giorni.

### *Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Conservare in frigorifero (2-8 °C).

Dopo l'apertura e durante l'uso lo spray non deve più essere conservato in frigorifero, né a temperature superiori a 25 °C.

Conservare in posizione verticale.

### *Indicazioni per la manipolazione*

Preparazione prima del primo impiego (adescamento della pompa): dopo la rimozione dal frigorifero agitare con cautela, rimuovere il cappuccio di protezione e nebulizzare due o tre volte su un asciugamano tenendo il flacone in verticale fino a ottenere una nebulizzazione fine. Applicare nuovamente il cappuccio di protezione.

Il flacone spray da 10 ml consente dopo la preparazione fino a 90 erogazioni (nebulizzazioni) da 100 µl.

### *Indicazioni sul contenuto di alcol*

Sativex contiene il 42-44% in volume di etanolo. Ciascuna nebulizzazione da 100 µl contiene al massimo 0,04 g di etanolo.

### *Indicazioni per lo smaltimento*

I prodotti non utilizzati o scaduti devono essere riportati nel punto di dispensazione per uno smaltimento appropriato.

### **Numero dell'omologazione**

62644 (Swissmedic).

### **Confezioni**

Confezione con 3 flaconi spray da 10 ml [A+]

### **Titolare dell'omologazione**

Almirall AG, 8304 Wallisellen.

### **Fabbricante**

Jazz Pharmaceuticals Operations UK Ltd., GB-Sittingbourne.

**Stato dell'informazione**

Aprile 2023