Sp. zn. sukls220873/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sativex orální sprej, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr obsahuje:
Cannabinis sativae folii cum flore extractum spissum 38-44 mg, odpovídá delta-9-tetrahydrocannabinolum 27 mg, extrahováno tekutým oxidem uhličitým
Cannabinis sativae folii cum flore extractum spissum 35-42 mg, odpovídá cannabidiolum 25 mg, extrahováno tekutým oxidem uhličitým.

100 mikrolitrů spreje obsahuje delta-9-tetrahydrocannabinolum (THC) 2,7 mg a cannabidiolum (CBD) 2,5 mg z *Cannabinis sativae*.

Pomocné látky se známým účinkem:
100 mikrolitrů spreje obsahuje až 40 mg ethanolu.
100 mikrolitrů spreje obsahuje 52 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Orální sprej, roztok.
Žlutohnědý roztok v rozprašovači.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sativex je indikován jako léčba ke zlepšení symptomů u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou spasticitou způsobenou roztroušenou sklerózou (RS), kteří nedostatečně reagovali na jinou léčbu spasticity, a u kterých bylo v průběhu počáteční zkušební léčby prokázáno klinicky významné zlepšení symptomů souvisejících se spasticitou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Sativex je určen pouze k orálnímu podání.

Sativex je indikován k použití jako přídatná léčba k běžné léčbě spasticity.

Léčba musí být zahájena a kontrolována lékařem s odbornou specializací v léčbě těchto pacientů.

Dospělí:
Nádobku se sprejem je třeba před použitím protřepat a sprej je třeba směřovat na různá místa ústní sliznice; místa aplikace se mají měnit při každém užití tohoto přípravku.

Pacienty je třeba poučit, že dosažení optimální dávky může trvat až 2 týdny, a že se během této doby mohou objevit nežádoucí účinky, z nichž nejčastější jsou závratě. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a odezní během několika dní. Lékař má přesto zvážit udržení současné dávky, snížení dávky či alespoň dočasné přerušení léčby v závislosti na závažnosti a intenzitě potíží.

Aby se minimalizovala variabilita biologické dostupnosti u každého jednotlivého pacienta, je třeba podávání Sativexu standardizovat v souvislosti s příjmem potravy, jak nejlépe je to možné (viz bod 4.5). Kromě toho může nasazení či vysazení souběžných léčivých přípravků vyžadovat novou titraci dávky (viz bod 4.5).

Titrační období:
K dosažení optimální dávky je potřebné období titrace. Počet a načasování vstřiků se bude u jednotlivých pacientů lišit.
Počet vstřiků se má každý den zvyšovat podle vzorce v níže uvedené tabulce. Odpolední/večerní dávka se má aplikovat kdykoli mezi 16. hodinou a dobou, kdy jde pacient spát. Pokud se podávají ranní dávky, mají se aplikovat kdykoli mezi probuzením a polednem. Pacient může postupně dávky zvyšovat o 1 vstřik denně, a to až k maximálnímu počtu 12 vstřiků za den, dokud nedojde k dosažení optimální úlevy od symptomů. Mezi vstřiky je nutné dodržovat alespoň 15minutové intervaly.

Den	**Počet vstřiků ráno**	**Počet vstřiků večer**	(Celkový počet vstřiků za den)
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

Udržovací období:
Po uplynutí titračního období se pacientům doporučuje dodržovat optimální dosaženou dávku. Při klinických hodnocení pacientů s roztroušenou sklerózou byla střední dávka osm vstřiků za den. Jakmile dojde k dosažení optimální dávky, mohou si pacienti rozložit jednotlivé dávky během dne podle své individuální odpovědi a snášenlivosti. Opakované zahájení titrace se zvýšením či snížením dávek může být vhodné, pokud dojde k jakýmkoli změnám závažnosti stavu pacienta, změnám souběžně podávaných léků či pokud se rozvinou obtěžující nežádoucí účinky. Dávky vyšší než 12 vstřiků za den se nedoporučují.

Přezkoumání lékařem

Před zahájením léčby je třeba provést důkladné posouzení závažnosti symptomů souvisejících se spasticitou a reakce na standardní léčbu spasticity. Sativex je indikován pouze u pacientů se středně těžkou až těžkou spasticitou, kteří nedostatečně reagovali na jinou léčbu spasticity. Odpověď pacienta na Sativex má být znovu zhodnocena po čtyřech týdnech léčby. Pokud během této úvodní zkušební léčby nedojde ke klinicky významnému zlepšení symptomů souvisejících se spasticitou, léčba má být zastavena. Toto zlepšení bylo v klinických hodnoceních definováno jako alespoň 20% zlepšení symptomů souvisejících se spasticitou na pacientem uváděné hodnotící číselné škále od 0 do 10 (viz bod 5.1). Přínos dlouhodobé léčby je třeba pravidelně opakovaně hodnotit.

Pediatrická populace
Sativex se nedoporučuje k užití u dětí ani dospívajících mladších 18 let. Byla provedena randomizovaná placebem kontrolovaná studie u dětí a dospívajících s mozkovou obrnou nebo traumatickým poraněním centrálního nervového systému a její výsledky týkající se účinnosti byly negativní. Data jsou uvedena v bodě 5.1.

Starší pacienti
U starších pacientů nebyly provedeny žádné specifické studie, do klinických hodnocení však byli zahrnuti pacienti do 90 let. Protože jsou však starší pacienti náchylnější k rozvoji určitých nežádoucích účinků na CNS, je třeba s ohledem na osobní bezpečnost (např. příprava teplého jídla a nápojů) postupovat s opatrností.

Pacienti s významnou poruchou funkce jater nebo ledvin
U pacientů s poruchou jater nejsou k dispozici údaje při užívání více dávek. Sativex lze podávat pacientům s mírnou poruchou funkce jater bez úpravy dávkování. Podávání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje kvůli nedostatku informací o možnosti akumulace THC a CBD při opakovaném dávkování (viz bod 4.4 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné studie. U této skupiny pacientů však mohou být účinky přípravku Sativex zesílené nebo prodloužené. U této populace pacientů se doporučuje časté klinické hodnocení lékařem.

4.3 Kontraindikace

Sativex je kontraindikován u pacientů/pacientek:
- s hypersenzitivitou na kanabinoidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- s anamnézou (osobní nebo rodinnou) schizofrenie nebo s podezřením na schizofrenii či jiné psychotické onemocnění; anamnézou těžké poruchy osobnosti či jiného závažného psychiatrického onemocnění s výjimkou deprese související s jejich základním onemocněním.
- které kojí (s ohledem na značné množství kanabinoidů, které se mohou objevit v mateřském mléku, a na možné nežádoucí účinky na vývoj kojenců).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Často jsou hlášeny mírné nebo středně těžké závratě. Ty se nejčastěji objevují během několika prvních týdnů léčby.

Po aplikaci úvodních dávek byly pozorovány změny tepové frekvence a krevního tlaku, proto je nezbytná opatrnost při podání úvodní titrační dávky. Při užívání přípravku Sativex byly zaznamenány případy mdlob. Užívání přípravku Sativex se nedoporučuje pacientům s těžkým kardiovaskulárním onemocněním. Když však byl Sativex podáván zdravým dobrovolníkům v dávkách dosahujících až 18 vstřiků dvakrát denně, neobjevily se žádné klinicky významné změny délky QTc, PR ani QRS intervalu, tepové frekvence ani krevního tlaku.

Dokud nebudou k dispozici další informace, je třeba při léčbě pacientů s anamnézou epilepsie či opakujících se záchvatů postupovat s opatrností.

V průběhu léčby přípravkem Sativex byly pozorovány psychiatrické symptomy, jako je úzkost, iluze, změny nálady a paranoidní myšlenky. Tyto jsou pravděpodobně důsledkem přechodných účinků na CNS; jejich intenzita je obecně mírná až středně těžká a jsou dobře snášeny. Je pravděpodobné, že ustoupí po snížení či přerušení léčby přípravkem Sativex.

Zaznamenány byly také dezorientace (či zmatení), halucinace a bludy či přechodné psychotické poruchy a v několika případech nelze vyloučit kauzální souvislost mezi podáváním přípravku Sativex a sebevražednými myšlenkami. Za takových okolností by mělo být podávání přípravku Sativex okamžitě zastaveno a pacient by měl být sledován, dokud uvedené symptomy zcela neodezní.

U pacientů, jejichž spasticita se snížila a jejichž svalová síla nedostačuje k udržení správné pozice těla nebo chůze, existuje zvýšené riziko pádu. Kromě zvýšeného rizika pádu mohou mít nežádoucí účinky přípravku Sativex na CNS, zejména u starších pacientů, dopad na různé aspekty osobní bezpečnosti, například při přípravě jídla a teplých nápojů.

Přestože existuje teoretické riziko aditivních účinků při užívání spolu s přípravky na uvolnění svalstva, jako jsou baklofen a benzodiazepiny, projevující se zvýšením rizika pádu, během klinických hodnocení přípravku Sativex toto nebylo zaznamenáno. Pacienty je však třeba na tuto možnost upozornit.

Ženy ve fertilním věku
Sativex může snižovat efektivitu hormonální antikoncepce (viz bod 4.5).
Pacientky ve fertilním věku musí během užívání přípravku Sativex užívat vysoce efektivní metodu antikoncepce. V současné době není známo, zda přípravek Sativex může snížit účinnosti hormonální antikoncepce, proto by ženy používající hormonální antikoncepci měly po celou dobu léčby a tři měsíce po jejím ukončení používat další metodu antikoncepce (viz bod 4.5 a 4.6).

Těhotenství a kojení: viz bod 4.6.

Pacienti, kteří v minulosti zneužívali návykové látky, mohou být náchylnější také ke zneužití přípravku Sativex (viz bod 5.1).

Náhlé ukončení dlouhodobé léčby přípravkem Sativex nevedlo ke konzistentnímu vzorci ani časovému profilu abstinenčních příznaků a pravděpodobné důsledky budou u některých pacientů omezeny na přechodné poruchy spánku, emoční poruchy a poruchy chuti. Při dlouhodobém užívání nebylo zaznamenáno zvyšování denních dávek a subjektem udávaná hladina ‘intoxikace’ byla nízká. Závislost na přípravku Sativex je z těchto důvodů nepravděpodobná.

Byly zaznamenány také nežádoucí účinky, které by mohly být spojeny se způsobem podávání tohoto léku. Reakce spojené s místem aplikace zahrnovaly převážně mírné až středně silné pálení v době aplikace přípravku Sativex. Časté reakce spojené s místem aplikace zahrnovaly bolest v místě aplikace, bolest a nepříjemný pocit v dutině ústní, dysgeuzii, vředy v dutině ústní a glosodynii. Byly zaznamenány dva případy možné leukoplakie, ale ani jeden nebyl potvrzen histologicky; třetí případ neměl s přípravkem Sativex souvislost. Z tohoto pohledu je pacientům, kteří pozorují nepříjemný pocit nebo vředy v místě aplikace léku, doporučováno měnit místa aplikace v dutině ústní a neaplikovat sprej na bolavou či zanícenou sliznici. Při dlouhodobém podávání se rovněž doporučují pravidelné kontroly ústní sliznice. Pokud se objeví léze nebo přetrvávající bolestivost, podávání přípravku je třeba přerušit až do úplného odeznění potíží.

Pacienty je třeba poučit, že v případě cesty do zahraničí nemusí být legální vzít si tento lék s sebou do některých zemí. Pacienty je třeba vyzvat, aby si ověřili, zda je v příslušné zemi Sativex legální dříve, než s ním do zahraničí vycestují.

Pomocné látky
100 mikrolitrů přípravku Sativex obsahuje až 40 mg ethanolu, což odpovídá 50 % v/v ethanolu, což je přibližně 480 mg na maximální denní dávku (pro dospělé osoby o hmotnosti 70 kg), což odpovídá přibližně 10 ml piva nebo 5 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Tento léčivý přípravek obsahuje 52 mg propylenglykolu v jednom 100 mikrolitrovém spreji.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Schopnost přípravku Sativex ovlivňovat ostatní léčiva
In vitro bylo pozorováno, že je Sativex reverzibilní inhibitor CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 a 2C19 při koncentracích daleko vyšších, než je možné klinicky dosáhnout. Studie *in vitro* také prokázaly, že Sativex má potenciál časově závislé inhibice CYP3A4 v klinicky významných koncentracích. Očekává se rapidní míra inaktivace CYP3A4. Užívání Sativexu současně s jinými substráty CYP3A4 může vést ke zvýšení koncentrace současně podávaného léku v plazmě. Je doporučeno přehodnotit dávkování tohoto léku.

Data z *in vitro* studie naznačují, že plazmatická koncentrace THC a CBD vyplývající z klinických dávek přípravku Sativex by mohla být dostatečná pro vyvolání zvýšené aktivity CYP1A2, 2B6 a CYP3A4 na úrovni mRNA. Užívání Sativexu spolu s dalšími léky metabolizovanými před tyto enzymy cytochromu P-450 může urychlit metabolismus a snížit aktivitu dalších léků jako jsou kumariny, statiny, beta-blokátory a kortikosteroidy. Je doporučeno přezkoumání dávkovacího režimu léků citlivých na CYP, pokud jsou užívány spolu s přípravkem Sativex.

Enzymy UGT
Během *in vitro* studie bylo zjištěno, že Sativex inhibuje UGT enzymy UGT1A9 a UGT2B7 v koncentracích, kterých lze dosáhnout klinicky. Je třeba věnovat zvláštní pozornost při předepisování přípravku Sativex, pokud jsou současně užívané léky metabolizovány výhradně oběma nebo jedním z těchto enzymů (např. propofol a určitá antivirotika). Pacienti s genetickou poruchou glukurodinace (Gilbertův syndrom) mohou vykazovat zvýšené koncentrace bilirubinu v séru při současném užívání přípravku Sativex, proto musí být léčeni s opatrností.

Další léčivé přípravky mohou ovlivňovat přípravek Sativex
Dvě hlavní složky přípravku Sativex, delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD), jsou metabolizovány enzymatickým systémem cytochromu P-450.

Inhibitory enzymů cytochromu P-450
Souběžná léčba inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem vedla ke zvýšení hodnot C_{max} a AUC u THC (1,2 resp. 1,8násobek), a jeho primárního metabolitu (3 resp. 3,6násobek) i u CBD (2 resp. 2násobek). Proto pokud během léčby Sativexem dojde k zahájení nebo ukončení současné léčby inhibitory CYP3A4 (např. itrakonazol, ritonavir, klarithromycin), může být nutná nová titrace dávky (viz bod 4.2).

Současné užívání přípravku Sativex (4 vstřiky) s inhibitorem CYP2C9 flukonazolem (200 mg tobolky) vedlo ke zvýšení průměrné hodnoty THC C_{max} o 22 % a průměrné hodnoty AUC o 32 %. Vystavení metabolitu
11-OH-THC také zvyšuje 2,1krát hodnotu C_{max} a 2,5krát hodnotu AUC, což naznačuje, že flukonazol může inhibovat následný metabolismus. Hodnota C_{max} u CBD se zvýšila přibližně o 40 %, v tomto případě nebyla žádná výrazná změna AUC. Při vystavení 7-OH-CBD nebyla zaznamenána žádná výrazná změna, a to i přesto, že došlo k nárůstu cirkulace u méně významného metabolitu CBD, byl zaznamenán 6-OH-CBD (až na 2,2násobek C_{max} a AUC). Klinický význam této interakce mezi léčivými přípravky není plně pochopen, nicméně by měla být věnována zvýšená pozornost užívání přípravku Sativex spolu s účinnými inhibitory CYP2C9, jelikož to může vést k prodloužení vystavení THC, CBD a jejich metabolitům.

Zvýšení aktivity enzymů cytochromu P-450
Po léčbě induktorem enzymu CYP3A4 rifampicinem bylo zaznamenáno snížení hodnot C_{max} a AUC u THC (40% resp. 20% snížení), a jeho primárního metabolitu (85% resp. 87% snížení) a u CBD (50% resp. 60% snížení). Proto má být upuštěno od současné léčby silnými induktory enzymů (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, třezalka tečkovaná), pokud je to možné. Pokud je současná léčba považována za nezbytnou, doporučuje se pečlivá titrace dávky, zejména během dvou týdnů po vysazení induktoru.

Obecné
Při užití hypnotik, sedativ a léků s potenciálními sedativními účinky je třeba postupovat opatrně, protože mohou mít přídavné sedativní a myorelaxační účinky.

Přestože nebyl zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích účinků u pacientů, kteří již užívali antispastické přípravky v kombinaci s přípravkem Sativex, je potřeba opatrnosti při podávání přípravku Sativex v kombinaci s takovými přípravky, neboť může dojít ke snížení svalového napětí a svalové síly, a tím zvýšení rizika pádu.

Sativex může vzájemně reagovat s alkoholem a tím ovlivnit koordinaci, koncentraci a schopnost rychle reagovat. Při užívání přípravku Sativex je třeba se vyvarovat konzumaci alkoholických nápojů, zvláště na začátku léčby a při změnách dávky. Pacienty je třeba poučit, že pokud při léčbě přípravkem Sativex konzumují alkohol, jeho aditivní účinky na CNS mohou narušit schopnost řídit či obsluhovat stroje a zvyšovat riziko pádu.

Hormonální antikoncepce
U přípravku Sativex bylo *in vitro* zjištěno, že indukuje enzymy metabolizující léky a transportéry.
Sativex může snižovat účinnost hormonální antikoncepce, a proto by ženy, které užívají systémově působící hormonální antikoncepci, měly užívat další bariérovou metodu antikoncepce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

K dipozici není dostatek údajů týkajících se účinků přípravku Sativex na reprodukci u člověka. Přestože nebyl zaznamenán žádný účinek na fertilitu, nezávislý výzkum provedený se zvířaty prokázal, že kanabinoidy ovlivňují spermatogenezi (viz 5.3).
Proto mají muži i ženy ve fertilním věku během léčby a tři měsíce po jejím ukončení používat spolehlivou metodu antikoncepce.

Pacientky, které užívají hormonální antikoncepci, mají během užívání přípravku Sativex užívat alternativní, nehormonální/spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce.

Těhotenství
Sativex se nemá užívat během těhotenství, pokud se nepředpokládá, že potenciální rizika pro plod a/nebo embryo budou převážena přínosem léčby.

Kojení
Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje získané u zvířat ukazují, že metabolity přípravku Sativex se vylučují do mateřského mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Sativex je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3).

Fertilita
Ve studiích fertility u hlodavců se neprojevil vliv léčby přípravkem Sativex na samce či samice. U potomků matek léčených přípravkem Sativex se neprojevil vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sativex může způsobovat nežádoucí účinky, jako jsou závratě a somnolence, které mohou zhoršit úsudek a vykonávání kvalifikovaných činností. Pacienti nemají řídit, obsluhovat stroje ani se zapojovat do jakékoli riskantní činnosti, pokud se u nich objeví jakékoli významné nežádoucí účinky na CNS, jako jsou závratě či somnolence. Pacienti by si měli být vědomi, že Sativex způsobil v několika případech ztrátu vědomí.

Tento lék může narušit kognitivní funkce a ovlivnit schopnost pacienta bezpečně řídit. Pacienti mají být při předepsání tohoto léku upozorněni na:
- Tento lék pravděpodobně ovlivní Vaši schopnost řídit.

- Neřiďte, dokud si nejste jistí, jak Vás tento lék ovlivňuje.
- Zkontrolujte, zda je dle národní legislativy povolená jízda pod vlivem tohoto léku.

4.8 Nežádoucí účinky

Do klinického programu hodnotícího účinky přípravku Sativex bylo doposud zapojeno více než 1 500 pacientů s RS v placebem kontrolovaných hodnoceních a dlouhodobých otevřených studiích, během kterých někteří pacienti užívali až 48 vstřiků denně.

K nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům v průběhu prvních čtyř týdnů expozice patřily závratě, které se objevovaly zejména v počátečním titračním období, a únava. Tyto nežádoucí účinky byly obvykle mírné až středně těžké a odezněly během několika dní, dokonce i když léčba pokračovala (viz bod 4.2). Při zachování doporučeného rozpisu dávek pro titrační období byl výskyt závratí a únavy v prvních čtyřech týdnech značně zredukován.

Údaje o četnosti nežádoucích účinků s pravděpodobnou vazbou na užívání přípravku Sativex, získané z placebem kontrolovaných hodnocení u pacientů s RS a zaznamenané podle tříd orgánových systémů, jsou uvedeny níže (některé z těchto nežádoucích účinků mohou být součástí základního onemocnění).

Třídy orgánových systémů (podle MedDRa)	**Velmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100**
Infekce a infestace			faryngitida
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie (včetně snížené chuti k jídlu), zvýšená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		deprese, dezorientace, disociace, euforická nálada	halucinace (nespecifikované, sluchové, zrakové), iluze, paranoia, sebevražedné myšlenky, bludy*
Poruchy nervového systému	závrať	amnézie, poruchy rovnováhy, poruchy pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, letargie, poruchy paměti, somnolence	synkopa
Poruchy oka		rozmazané vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Srdeční poruchy			palpitace, tachykardie
Cévní poruchy			hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			podráždění v krku
Gastrointestinální poruchy		zácpa, průjem, sucho v ústech, glosodynie, vředy v dutině ústní, nauzea, orální diskomfort, bolest v dutině ústní, zvracení	bolesti břicha (horní část), zbarvení ústní sliznice*, poruchy ústní sliznice, exfoliace sliznice dutiny ústní*, stomatitida, změna zbarvení zubů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	bolest v místě aplikace, astenie, abnormální pocity, pocity opilosti, malátnost	podráždění v místě aplikace
Poranění, otrava a procedurální komplikace		pád	

* údaje získané v dlouhodobých otevřených studiích:

Byl hlášen ojedinělý případ ventrikulární bigeminie, i když v souvislosti s akutní alergií na ořechy.

Viz také body 4.4, 4.5 a 4.7.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

S úmyslným předávkováním přípravkem Sativex u pacientů nejsou žádné zkušenosti. Přesto byly v důkladné studii hodnotící vliv přípravku Sativex na QT interval u 257 subjektů při užívání 18 vstřiků během 20minutového období dvakrát denně pozorovány subjektivní a objektivní příznaky předávkování/otravy. Ty sestávaly z reakcí typu akutní intoxikace produkované agonismem CB_1, které zahrnovaly závrať, halucinace, iluze, paranoiu, tachykardii či bradykardii s hypotenzí. U tří ze 41 subjektů, užívajících dávku 18 vstřiků dvakrát denně, se toto projevilo jako přechodná toxická psychóza, která odezněla po ukončení léčby. Dvacet dva subjektů, kterým byly tyto dávky, které mnohonásobně převyšovaly doporučenou dávku, podávány, úspěšně dokončilo toto 5denní období studie.

V případě předávkování má být léčba symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná analgetika a antipyretika
ATC kód: N02BG10

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila závazek předložit výsledky studií přípravku Sativex u jedné či více podskupin pediatrické populace se spasticitou. Informace o pediatrickém použití viz bod 4.2.

Mechanismus účinku

Jako součást endokanabinoidního systému člověka (ECS) se kanabinoidní receptory CB_1 a CB_2 vyskytují převážně na nervových zakončeních, kde hrají důležitou roli při retrográdní regulaci synaptických funkcí. THC účinkuje na receptorech CB_1 i CB_2 jako částečný agonista, imitující účinek endokanabinoidů, což může vést ke změnám účinku neurotransmiterů (například snížení účinků excitačních neurotransmiterů jako je glutamát).

U zvířecích modelů RS a spasticity bylo prokázáno, že agonisté receptorů CB zlepšují ztuhlost končetin a zlepšují motorické funkce. Těmto účinkům zabraňují antagonisté CB a u CB_1 KO (knockout) myší byla zaznamenána těžší spasticita. U myšího modelu chronické relabující experimentální autoimunitní encefalomyelitidy (CREAE) vedl Sativex ke snížení ztuhlosti zadních končetin v závislosti na dávce.

Klinické zkušenosti

Účinky přípravku Sativex byly hodnoceny při dávkách až 48 vstřiků za den v kontrolovaných klinických hodnoceních o délce až 19 týdnů u více než 1500 pacientů s RS. V stěžejních studiích, jejichž cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost přípravku Sativex pro zlepšení symptomů u pacientů se středně těžkou až těžkou spasticitou způsobenou roztroušenou sklerózou (RS), byla primárním měřítkem účinnosti desetistupňová numerická škála (NRS, Numeric Rating Scale), na níž pacienti zaznamenávali průměrnou intenzitu symptomů souvisejících se spasticitou v průběhu uplynulých 24 hodin, kdy 0 představovala žádnou spasticitu a 10 nejhorší možnou spasticitu.

V prvním placebem kontrolovaném hodnocení fáze 3 hodnotícím 6týdenní období léčby bylo dosaženo statistické významnosti rozdílu oproti placebu, ale rozdíl 0,5 až 0,6 bodů na desetistupňové numerické škále NRS mezi jednotlivými skupinami léčby má sporný klinický význam. Z analýzy pacientů, kteří reagovali na léčbu, vyplynulo, že 40 % pacientů (respondérů) ze skupiny užívající Sativex a 22 % pacientů (respondérů) ze skupiny užívající placebo reagovalo na léčbu, pokud jako kritérium použijeme více jak 30% snížení na škále NRS.

Druhá, čtrnáctitýdenní studie fáze 3 neprokázala významný léčebný účinek. Rozdíl oproti placebu byl na škále NRS 0,2 bodů.

Byl vysloven předpoklad, že klinicky významné účinky léčby mohly být u některých pacientů v analýzách středních změn částečně překryty údaji od pacientů, kteří na léčbu nereagovali. V analýzách srovnávajících údaje ze škály NRS s celkovým vnímáním změn pacientem (PGI) bylo odhadnuto, že 19 % NRS odpovědí reprezentovalo na škále PGI klinicky významné zlepšení a 28 % odpovědí reprezentovalo na škále PGI odpověď 'mnohem lepší'. Během post-hoc průzkumných kombinovaných analýz dvou výše uvedených studií se ukázalo, že 4týdenní zkušební období a 20% práh NRS odpovědi naznačují výslednou odpověď definovanou jako 30% snížení.

Třetí hodnocení fáze 3 zahrnovalo formalizované 4týdenní zkušební léčebné období předcházející randomizaci. Cílem tohoto hodnocení bylo posoudit přínos pokračující léčby pro pacienty, u nichž byla na začátku léčby zaznamenána pozitivní odpověď. Každému z 572 pacientů s RS a refrakterní spasticitou byl po čtyři týdny aplikován Sativex v jednoduše zaslepené studii. Po čtyřech týdnech aktivní léčby dosáhlo 273 pacientů snížení symptomů spasticity na škále NRS o nejméně 20 %, z nichž 241 dosáhlo vstupních kritérií pro randomizaci, s průměrnou změnou od počátku léčby o -3,0 body na desetibodové škále NRS. Tito pacienti byli poté randomizováni, aby ve 12týdenní dvojitě zaslepené fázi buď pokračovali v užívání léčivé látky nebo byli převedeni na placebo; to ve výsledku znamenalo celkem 16 týdnů léčby.

V průběhu dvojitě zaslepené fáze zůstala NRS skóre u pacientů užívajících Sativex stabilní (průměrná změna od randomizace byla na škále NRS -0,19), zatímco u pacientů, kteří přešli na placebo, se zvýšila (průměrná změna na škále NRS činila +0,64 a střední změna činila +0,29).
Rozdíl* mezi oběma léčebnými skupinami byl 0,84 (95% CI – 1,29–0,40). *Rozdíl upraven pro střed, výchozí NRS a ambulantní stav

Z pacientů, kteří ve 4. týdnu dosáhli na škále NRS 20% snížení oproti screeningu a pokračovali ve studii a randomizované léčbě, dosáhlo 74 % (Sativex) a 51 % (placebo) pacientů v 16. týdnu 30% snížení.

Výsledky 12týdenní randomizované fáze pro sekundární koncové parametry jsou uvedeny níže. U většiny sekundárních koncových parametrů byl prokázán podobný vzorec jako u NRS skóre, kdy si pacienti pokračující v užívání přípravku Sativex udrželi zlepšení zaznamenané v úvodním 4týdenním léčebném období, zatímco stav pacientů, kteří přešli na užívání placeba, se zhoršil.

Modifikovaná Ashworthova škála pro spasticitu:	Sativex -0,1 ; Placebo +1,8 Korigovaný rozdíl -1,75 (95% CI -3,80, 0,30)
Frekvence výskytu křečí (za den)	Sativex -0,05 ; Placebo +2,41 Korigovaný rozdíl -2,53 (95% CI -4,27, -0,79)
Poruchy spánku v důsledku spasticity (desetistupňová škála NRS)	Sativex -0,25 ; Placebo +0,59; Korigovaný rozdíl -0,88 (95% CI -1,25, -0,51)
Chůze na 10 metrů na čas (sekundy)	Sativex -2,3; Placebo +2,0; Korigovaný rozdíl -3,34 (95% CI -6,96, 0,26)
Index hybnosti (ruce a nohy)	Mezi léčebnými skupinami nebyly zaznamenány žádné rozdíly.
Barthelové index (Barthel Activities of Daily Living)	Poměr šancí (odds ratio) na zlepšení: 2,04

Celkové vnímání změn subjektem (OR=1,71), celkové vnímání změn pečovatelem (OR=2,40) a celkové vnímání změn lékařem (OR=1,96) prokázaly statisticky významnou superioritu přípravku Sativex nad placebem.

Přínos pokračující léčby z dlouhodobého hlediska byl hodnocen v placebem kontrolované randomizované studii paralelních skupin zaměřené na zjištění abstinenčních příznaků u subjektů užívajících Sativex dlouhodobě. Třicet šest pacientů, kteří před počátkem hodnocení užívali Sativex v průměru 3,6 let, bylo randomizováno buď k pokračování v léčbě přípravkem Sativex nebo k přechodu na placebo po dobu 28 dnů. Primárním koncovým parametrem byla doba do selhání léčby, definovaná jako období od prvního dne randomizované léčby do momentu 20% zvýšení na škále NRS nebo předčasného odstoupení z randomizované léčby. Selhání léčby bylo zaznamenáno u 44 % pacientů užívajících Sativex a 94 % pacientů užívajících placebo, s poměrem rizika 0,335 (95% CI 0,16, 0,69),

Ve studii zaměřené na zjištění možností zneužití přípravku Sativex se tento přípravek při dávce 4 vstřiků aplikovaných najednou nijak významně nelišil od placeba. Vyšší dávky přípravku Sativex (8 do 16 vstřiků) aplikované najednou prokázaly možnosti zneužití srovnatelné s ekvivalentními dávkami syntetického THC dronabinolu. Ve studii zaměřené na zachycení změn intervalu QTc byla dávka přípravku Sativex 4 vstřiky během 20 minut dvakrát denně dobře snášena, avšak výrazně supraterapeuticka dávka 18 vstřiků během 20 minut dvakrát denně vedla ke značnému zhoršení psychoaktivních i kognitivních funkcí.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravku Sativex byla hodnocena v rámci 12týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie zahrnující 72 dětí a dospívajících ve věku od 8 do 18 let s mozkovou obrnou či traumatickým poraněním centrálního nervového systému. Placebem kontrolovaná fáze byla následována 24týdenní otevřenou rozšířenou fází. Maximálně povolená denní dávka v rámci této studie byla 12 stříknutí a byla titrována po 9 týdnů. Ve výchozím stavu měla většina pacientů závažné poruchy motorické funkce (úroveň IV nebo V dle stupnice Gross Motor Function Classification Scale). Primárním koncovým ukazatelem účinnosti byla změna závažnosti spasticity dle 0-10 číselné stupnice hodnocení (NRS) od opatrovníkem nahlášeného výchozího stavu.
Po 12 týdnech léčby byla výsledná průměrná změna v hodnotě závažnosti spasticity (NRS) -1,850 (SD 1,9275) u pacientů léčených přípravkem Sativex a -1,573 (SD 2,0976) u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Rozdíl mezi oběma skupinami (-0,166, 95% CI -1,119, 0,787) získaný metodou nejmenších čtverců nebyl statisticky významný (p=0,7291).
V této studii nebyly zjištěny žádné nové nálezy týkající se bezpečnosti přípravku.
Nejsou dostupná data týkající se dětí mladších 8 let (viz bod 4.2. informace týkající se užití u pediatrické populace).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Po podání přípravku Sativex (4 vstřiky) se THC i CBD absorbují poměrně rychle a v plazmě se objevují během 15 minut po jednotlivé orální aplikaci. U pacientů užívajících Sativex bylo dosaženo střední hodnoty C_{max} okolo 4 ng/ml přibližně 45 až 120 minut po podání jednotlivé dávky 10,8 mg THC; obecně byla dávka dobře snášena bez větších příznaků významné psychoaktivity.

Pokud se Sativex podává s jídlem, střední hodnota C_{max} THC byla 1,6násobně vyšší a AUC THC pak 2,8násobně vyšší ve srovnání s hodnotami nalačno. Odpovídající hodnoty pro CBD byly 3,3 a 5,1násobně vyšší.

U farmakokinetických parametrů existuje mezi pacienty vysoký stupeň variability. Po podání jednotlivé dávky přípravku Sativex (4 vstřiků) nalačno byla střední plasmatická hladina THC 57,3 % CV pro C_{max} (rozmezí 0,97-9,34 ng/ml) a 58,5 % CV pro AUC (rozmezí 4,230,84 h *ng/ml). Podobně % CV pro CBD bylo 64,1 % (rozmezí 0,24-2,57 ng/ml) a 72,5 % (rozmezí
2,18-14,85 ng/ml) pro stejné parametry. Po devíti za sebou jdoucích dnech podávání byly % hodnoty CV u stejných parametrů 54,2 % (rozmezí C_{max}= 0,92-6,37) a 37,4 % (AUC_{0-t} = 5,34-15,01 h*ng/ml) pro THC a 75,7 % (rozmezí C_{max} 0,34-3,39 ng/ml) a 46,6 % (AUC_{0-t} = 2,40-13,19 h*ng/ml) pro CBD.

U farmakokinetických parametrů existuje značný stupeň variability mezi pacienty po jednotlivém i opakovaném podání. Z 12 subjektů, kterým byly podány 4 vstřiky přípravku Sativex jako jednotlivá dávka, došlo u osmi subjektů po devíti dnech opakovaných aplikací ke snížení hodnot C_{max}, zatímco u tří subjektů došlo ke zvýšení (1 osoba odstoupila). U CBD bylo po opakovaném podání zaznamenáno sedm snížení hodnot C_{max}, zatímco u čtyř pacientů došlo ke zvýšení.

Pokud je Sativex aplikován orálně, hladina THC a dalších kanabinoidů v plazmě je nižší ve srovnání s hladinami dosaženými po inhalaci kanabinoidů v podobné dávce. Dávka 8 mg vaporizovaného extraktu THC, aplikovaná inhalací, vedla ke zvýšení střední plasmatické hodnoty C_{max} o více než 100 ng/ml během několika minut od podání, s významným psychoaktivním účinkem.

Tabulka uvádějící farmakokinetické parametry přípravku Sativex, vaporizovaného extraktu THC a kouřeného konopí

	C_{max} THC ng/ml	T_{max} THC minuty	AUC (0-t) THC ng/ml/min
Sativex (uvolňující 21,6 mg THC)	5,40	60	1362
Inhalovaný vaporizovaný extrakt THC (uvolňující 8 mg THC)	118,6	17,0	5987,9
Kouřené konopí* (uvolňující 33,8 mg THC)	162,2	9,0	Údaje nejsou k dispozici

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

Distribuce
Protože kanabinoidy jsou vysoce lipofilní, jsou rychle absorbovány a distribuovány do tělesného tuku. Výsledné koncentrace kanabinoidů v krvi po orální aplikaci přípravku Sativex jsou nižší než při inhalaci totožné dávky THC, neboť absorpce je pomalejší a redistribuce do tukových tkání rychlá. Navíc část THC prochází jaterním metabolismem prvního průchodu a mění se na 11-OH-THC, primární metabolit THC, který pak podléhá další oxidaci na 11-nor-9-COOH-THC, což je nejčastější metabolit THC,; podobně se CBD mění na 7-OH-CBD. Vazba THC na proteiny je vysoká (~97 %). THC a CBD se

mohou po dobu až čtyř týdnů udržovat v tukových tkáních, z nichž se pozvolna uvolňují v subterapeutickém množství zpět do krevního oběhu, poté jsou metabolizovány a vyloučeny močí a stolicí.

Metabolizmus
THC a CBD jsou metabolizovány v játrech. Navíc část THC se v rámci metabolismu prvního průchodu mění na 11-OH-THC, první metabolit THC, který pak podléhá další oxidaci na 11-nor-9-COOH-THC, což je nejčastější metabolit THC, a podobně CBD se mění na 7-OH-CBD. Lidský jaterní isoenzym P_{450} 2C9 katalyzuje tvorbu primárního metabolitu 11-OH-THC, který se dále metabolizuje v játrech na další sloučeniny včetně 11- nor-carboxy-Δ^9-THC (THC-COOH), nejpočetnějšího metabolitu v lidské plazmě a moči. Podskupina 3A cytochromu P_{450} katalyzuje tvorbu dalších hydroxylovaných, méně významných metabolitů. CBD je rozsáhle metabolizován a v moči bylo identifikováno více než 33 jeho metabolitů. Hlavní metabolickou cestou je hydroxylace a oxidace na C-7, následovaná další hydroxylací v pentylové a propenylové skupině. Hlavním identifikovaným oxidovaným metabolitem je kyselina kanabidiolová (CBD-7) s hydroxyethylovým postranním řetězcem.

Pro informace o lékových interakcích a metabolizmu enzymovým systémem cytochromu P_{450} viz bod 4.5.

Přenašeče
In vitro Sativex v klinicky významných koncentracích neinhiboval následující přenašeče: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE 1 a P-glykoproteiny.

Eliminace
Při klinických studiích s přípravkem Sativex bylo nekompartmentovou farmakokinetickou analýzou prokázáno, že terminální eliminační poločas prvého řádu v plazmě je 1,94, 3,72 a 5,25 hodin pro THC a 5,28, 6,39 a 9,36 hodin pro CBD po aplikaci 2, 4 nebo 8 vstřiků.

Literatura uvádí, že eliminace perorálně podávaných kanabinoidů z plazmy je dvoufázová s počátečním poločasem přibližně čtyři hodiny a terminálními eliminačními poločasy pohybujícími se od 24 do 36 hodin či déle. Kanabinoidy jsou distribuovány po celém těle, jsou vysoce rozpustné v tucích a hromadí se v tukových tkáních. Uvolňování kanabinoidů z tukových tkání je příčinou delšího terminálního eliminačního poločasu.

Při farmakokinetických studiích u pacientů s poruchou funkce jater podání jednotlivé dávky Sativexu (4 vstřiky) nevykazovalo žádný významný rozdíl mezi clearence THC a CBD u pacientů s mírnou poruchou funkce jater a zdravými kontrolními subjekty. Nicméně u skupiny pacientů se střední a závažnou poruchou funkce jater došlo k významnému snížení clearence a prodloužení poločasu eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích byly pozorovány nežádoucí účinky pouze při expozicích takovému množství přípravku, které bylo považováno za dostatečně přesahující maximální úroveň expozice u člověka, což mělo jen nepatrný význam pro klinické využití.

Studie reprodukční toxicity provedené s extrakty THC a CBD obsaženými v přípravku Sativex neprokázaly žádné nežádoucí účinky na plodnost samců ani samic ve smyslu počtu páření zvířat, počtu plodných samců a samic či ukazatelů páření nebo plodnosti. Bylo zaznamenáno snížení absolutní hmotnosti nadvarlat; dávka, při které nedochází k nežádoucím účinkům (‘no-effect’ level), byla pro plodnost samců stanovena na 25 mg/kg/den (150 mg/m^2). Dávka, při které nedochází k nežádoucím účinkům na časné embryonální a fetální, přežití, byla ve studiích s potkany stanovena přibližně na 1 mg/kg/den (6 mg/m^2), což je blízko hodnotě či méně, než je pravděpodobná maximální úroveň dávek přípravku Sativex pro člověka. Nic nenaznačovalo tomu, že by docházelo k jakékoli teratogenní aktivitě u potkanů nebo králíků při dávkách podstatně vyšších, než je pravděpodobná maximální dávka pro člověka. V pre- a postnatálních studiích s potkany však bylo zaznamenáno snížení počtu přeživších mláďat a oslabení pečovatelského chování při dávkách 2 a 4 mg/kg/den (respektive 12 a 24 mg/m^2).

Údaje uváděné v literatuře ukazují na negativní účinek THC a/nebo CBD na počet spermií a jejich motilitu.

Jak se očekávalo, ve studiích se zvířaty byla kvůli lipofilní povaze kanabinoidů zjištěna jejich vysoká hladina v mateřském mléku. Po opakovaném podání dávek se kanabinoidy v mateřském mléku koncentrují (40 až 60násobek hladin v plazmě). Dávky přesahující normální klinické dávky mohou ovlivnit tempo růstu kojených dětí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol
Propylenglykol
Silice máty peprné

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, proto tento léčivý přípravek nesmí být míchán s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Stabilita po prvním otevření:
Lahvička 10 ml: 42 dní od data otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C).
Po otevření nádobky a zahájení užívání není nutné přípravek uchovávat v chladničce, ale neměl by být uchováván při teplotě vyšší než 25 °C.
Uchovávejte ve svislé poloze.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sprejová nádoba z hnědého skla typu I (10 ml nádoba je z hnědého skla potaženého plastem) opatřená dávkovací pumpou s polypropylenovou ponornou hadičkou a elastomerovým hrdlem, polypropylenový kryt.
Dávkovací pumpička dávkuje sprej po 100 mikrolitrech na vstřik.

Velikost nádobky: 10 ml.
Nádobka o objemu 10 ml umožňuje po nasátí aplikaci až 90 dávek (vstřiků) o 100 mikrolitrech.

Sativex je dodáván v balení po 3 nádobkách v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

63/256/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.4.2011
Datum posledního prodloužení registrace: 8. 8. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 8. 2024