

PRODUKTRESUMÉ

for

Sativex, mundhulespray, opløsning

0. D.SP.NR.
24676

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Sativex® mundhulespray

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder:

38-44 mg og 35-42 mg af to ekstrakter (som bløde ekstrakter) fra *Cannabis sativa* L., folium cum flore (Cannabis-blad og blomst) svarende til 27 mg delta-9-tetrahydrocannabinol og 25 mg cannabidiol.

Ekstraktions solvent: flydende kuldioxid.

Hver enkelt 100 mikroliter spray indeholder:

2,7 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og 2,5 mg cannabidiol (CBD) fra *Cannabis sativa* L.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

100 mikroliter spray indeholder op til 40 mg ethanol.

100 mikroliter spray indeholder 52 mg propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Mundhulespray, opløsning.

Gul/brun opløsning i en spraybeholder.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sativex er indiceret som behandling med henblik på symptomforbedring hos voksne patienter med moderat til svær spasticitet på grund af multipel sklerose (MS), som ikke har responderet tilstrækkeligt på anden antispastisk medicin, og som viser klinisk signifikant forbedring i spasticitetsrelaterede symptomer under en initial afprøvning af behandlingen.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Sativex er kun til anvendelse i mundhulen.

Sativex er til anvendelse som tillægsbehandling til patientens eksisterende antispastiske medicin.

Behandling skal initieres og overvåges af en læge, som er specialist i behandling af denne patientgruppe.

Voksne

Sprayen bør omrystes før brugen og sprayen skal rettes mod forskellige steder på den oromukosale overflade, idet der skiftes applikationssted, hver gang produktet anvendes.

Patientens skal instrueres i, at det kan tage op til to uger at finde den optimale dosis, og at der kan forekomme bivirkninger i denne periode, hyppigst svimmelhed. Disse bivirkninger er normalt milde og forsvinder efter nogle dage. Lægen bør dog overveje at opretholde den aktuelle dosis, reducere dosis eller i hvert fald midlertidigt afbryde behandlingen, alt efter graden og intensiteten af bivirkningerne.

For at minimere variationen i biotilgængeligheden hos den enkelte patient bør indtagelsen af Sativex så vidt muligt standardiseres i forhold til måltider (se pkt. 4.5). Endvidere kan det være nødvendigt med en ny dosistitrering, hvis samtidig behandling med andre lægemidler igangsættes eller afbrydes (se pkt. 4.5).

Titreringsperiode

Der kræves en titreringsperiode for at nå den optimale dosis. Antallet og timingen af pust er forskelligt fra patient til patient.

Antal pust bør sættes op hver dag som beskrevet i nedenstående tabel. Eftermiddags-/aftendosis bør tages på et tidspunkt mellem kl. 16 og sengetid. Når morgendosis initieres, bør den tages på et tidspunkt mellem opvågning og middag. Patienten kan fortsætte med gradvist at øge dosis med et pust pr. dag op til maksimalt 12 pust pr. dag, indtil optimal symptomlindring opnås. Der bør være mindst 15 minutters interval mellem pustene.

Dag	Antal pust om morgenen/formiddagen	Antal pust om aftenen	(Antal pust i alt pr. dag)
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

Vedligeholdelsesperiode

Efter titreringsperioden tilrådes patienten at opretholde den optimale dosis, som er opnået. I kliniske undersøgelser med patienter med multipel sklerose er median dosis otte pust pr. dag. Når den optimale dosis er opnået, kan patienten sprede doserne ud over dagen efter individuel respons og tolerabilitet. Ny op- eller nedtitrering kan være relevant, hvis der forekommer ændringer i patientens tilstand eller i anden samtidig medicin, eller hvis der udvikles generende bivirkninger. Doser på over 12 pust pr. dag anbefales ikke.

Evaluerings hos lægen

Før initiering af behandlingen bør der gennemføres en grundig evaluering af graden af spasticitetsrelaterede symptomer og af responsen på standardmedicin mod spasticitet. Sativex er kun indiceret til patienter med moderat til svær spasticitet, som har haft utilstrækkelig respons på anden antispasticitetsmedicin. Patientens respons på Sativex bør evalueres efter fire ugers behandling. Hvis der ikke ses en klinisk signifikant forbedring i spasticitetsrelaterede symptomer under denne indledende afprøvning af behandlingen, bør behandlingen stoppes. Dette defineres i de kliniske undersøgelser som en forbedring på mindst 20 % i spasticitetsrelaterede symptomer på en patientrapporteret numerisk vurderingsskala fra 0 til 10 (se pkt. 5.1). Værdien af langvarig behandling bør evalueres jævnlige.

Pædiatrisk population

Sativex anbefales ikke til brug hos børn eller unge under 18 år. En randomiseret placebokontrolleret undersøgelse blev udført hos børn og unge med cerebral parese eller traumatisk centralnervesystemskade og dets resultater vedrørende effekt var negative. Dataene er beskrevet i afsnit 5.1

Ældre

Der er ikke udført specifikke undersøgelser med ældre patienter, men patienter på op til 90 år har deltaget i de kliniske undersøgelser. Da ældre patienter kan have større tendens til at udvikle CNS-bivirkninger, bør der udvises forsigtighed med hensyn til personlig sikkerhed, f.eks. i forbindelse med tilberedning af varm mad og varme drikke.

Patienter med signifikant nedsat lever- eller nyrefunktion

Der er ingen data tilgængelig for gentagen dosering til patienter med nedsat leverfunktion. Sativex kan gives til patienter med let nedsat leverfunktion uden justering af dosis. Administration til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion anbefales ikke, da der mangler information om potentialet for akkumulering af THC og CBD ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

Der er ikke gennemført undersøgelser af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Hos denne patientgruppe kan virkningen af Sativex forstærkes eller

forlænges. Hyppig klinisk evaluering af en læge anbefales i disse patientgrupper (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Sativex er kontraindiceret hos patienter:

- Med overfølsomhed over for cannabinoider eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Med kendt eller mistanke om skizofreni eller anden psykotisk sygdom i deres personlige eller families anamnese, svære personlighedsforstyrrelser i anamnesen eller anden signifikant psykiatrisk lidelse ud over depression associeret med deres underliggende tilstand.
- Som ammer (på grund af de betydelige koncentrationer af cannabinoider, der sandsynligvis vil være i brystmælken og de potentielle negative udviklingsmæssige konsekvenser hos spædbørn).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er hyppige indberetninger om mild eller moderat svimmelhed. Det forekommer oftest i de første uger af behandlingen.

Der er observeret ændringer i puls og blodtryk efter initial dosisintroduktion, så forsigtighed under initial dosistitrering er meget vigtig. Der er observeret episoder med besvimelse under brug af Sativex. Sativex anbefales ikke til patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom. Efter administration til raske frivillige forsøgspersoner med op til 18 pust to gange dagligt var der dog ingen klinisk relevante ændringer i QTc-, PR- eller QRS-intervallets varighed, hjertefrekvensen eller blodtrykket.

Indtil der foreligger yderligere oplysninger, bør der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med epilepsi eller tilbagevendende krampeanfald i anamnesen.

Der er rapporteret psykiatriske symptomer som angst, illusioner, humørændringer og paranoide tanker under behandling med Sativex. De skyldes sandsynligvis forbigående CNS-virkninger og er generelt milde til moderate og tolereres godt. De kan forventes at forsvinde ved reduktion eller seponering af Sativex.

Der er også indberetninger om desorientering (eller konfusion), hallucinationer og vrangforestillinger eller forbigående psykotiske reaktioner, og i nogle få tilfælde kunne et kausalt forhold mellem administration af Sativex og selvmordstanker ikke udelukkes. Under alle disse omstændigheder bør Sativex straks standses og patienten overvåges, indtil symptomerne er forsvundet helt.

Der er risiko for en stigning i forekomsten af faldulykker hos patienter, hvis spasticitet er reduceret, og hvis muskelstyrke er utilstrækkelig til at opretholde holdning eller gang. Ud over en øget risiko for faldulykker kan CNS-bivirkninger af Sativex, specielt hos ældre patienter, indvirke på forskellige aspekter af den personlige sikkerhed, f.eks. i forbindelse med tilberedning af varm mad eller varme drikke.

Selvom der er en teoretisk risiko for, at der kan være en additiv virkning med muskelrelaksantia som baclofen og benzodiazepiner, hvorved risikoen for faldulykker stiger, er dette ikke observeret i kliniske undersøgelser af Sativex. Patienterne bør dog advares om denne mulighed.

Kvinder i den fertile alder

Sativex kan nedsætte effekten af hormonal kontraktion (se pkt. 4.5). Kvindelige patienter i den fertile alder bør anvende sikker kontraktion under behandling med Sativex. Det er pt. ikke kendt om Sativex nedsætter effekten af hormonal kontraktion, hvorfor kvinder, der benytter hormonal kontraktion, bør anvende yderligere en kontraktionsmetode under behandlingen og i tre måneder efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.5 og 4.6).

Graviditet og amning: se pkt.4.6.

Patienter som har stofmisbrug i anamnesen, kan have større tendens til også at misbruge Sativex (se pkt. 5.1).

Pludselig seponering af langvarig Sativex-behandling har ikke medført et ensartet mønster eller en tidsprofil for abstinenslignende symptomer, og følgevirkningerne vil sandsynligvis være begrænset til forbigående søvnforstyrrelser, følelsesmæssige forstyrrelser eller appetitforstyrrelser hos nogle patienter. Der er ikke observeret nogen stigning i den daglige dosis ved langvarig brug, og patienternes egenrapporterede niveauer af ”påvirkning” er lave. Derfor er afhængighed af Sativex usandsynlig.

Der er rapporteret om bivirkninger, som kan knyttes til medicinens administrationsvej. Reaktionen på administrationsstedet bestod hovedsageligt af mild til moderat svie på applikationstidspunktet. Almindelige reaktioner på administrationsstedet er smerter på administrationsstedet, smerter og ubehag i munden, dysgeusi, mundulceration og glossodyn. Der blev observeret to tilfælde af mulig leukoplakia, men ingen af dem blev bekræftet histologisk, og et tredje tilfælde var ikke relateret til medicinen. I lyset heraf tilrådes patienter, som observerer ubehag eller ulceration på administrationsstedet, at ændre administrationssted i munden, og de bør ikke fortsætte med administration på øm eller inflammeret slimhinde. Jævnlig inspektion af mundslimhinden tilrådes også ved langvarig behandling. Såfremt der observeres læsioner eller vedvarende ømhed, bør medicinen afbrydes, indtil disse er helet fuldstændigt op.

Patienterne skal rådgives om at hvis de rejser til et andet land kan det være ulovligt i visse lande at indføre denne medicin. De bør opfordres til at undersøge den juridiske status før end de rejser medbringende Sativex.

Hjælpestoffer

100 mikroliter Sativex indeholder op til 40 mg ethanol, svarende til 50 % v/v ethanol, det svarer til ca. 480 mg i en maksimaldosis (til en voksen vejende 70 kg) svarende til 10 ml øl eller 5 ml vin. Den lille mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have bemærkelsesværdige virkninger.

Dette lægemiddel indeholder 52 mg propylenglycol i hver 100 mikroliter spray.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Effekt af Sativex på andre lægemidler

In vitro har Sativex vist sig at være en reversibel hæmmer af CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 og 2C19 i koncentrationer, der ligger langt over, hvad der forventes opnået klinisk. In vitro undersøgelser viste også at Sativex kan forårsage en tids afhængig hæmning af CYP3A4 i klinisk relevante koncentrationer. Inaktivering af CYP3A4 enzymet forventes at gå hurtigt. Samtidig administration af Sativex og andre CYP3A4 substrater kan føre til en øget plasmakoncentration af lægemidler som gives samtidig. En gennemgang af dosisregimet for sådanne lægemidler anbefales. Data fra et in vitro CYP-induktionsstudie indikerer, at THC og CBD plasmakoncentrationer med kliniske doser af Sativex, kan medføre plasma koncentrationer, der er tilstrækkelige til at forårsage induktion af CYP1A2, 2B6 og CYP3A4 på mRNA niveau. Samtidig administration af Sativex og andre lægemidler, der metaboliseres via disse cytochrom P-450 enzymer, kan øge metaboliseringen og nedsætte effekten af disse andre lægemidler, f.eks. kumariner, statiner, beta-blokkere og kortikosteroider. Når følsomme CYP substrater gives samtidig med Sativex anbefales en gennemgang af disse lægemidlers dosisregime.

UGT enzymer

En in vitro undersøgelse viste, at Sativex hæmmer UGT enzymerne UGT1A9 og UGT2B7 i koncentrationer, der kan opnås klinisk. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig udskrivning af Sativex og lægemidler, der udelukkende metaboliseres af et eller begge disse UGT enzymer (f.eks. propofol og visse antivirale lægemidler). Patienter med genetiske glukuronideringsforstyrrelser (f.eks. Gilberts syndrom) kan få forhøjede koncentrationer af bilirubin og skal behandles med forsigtighed når Sativex gives samtidigt.

Effekt af andre lægemidler på Sativex

De to hovedkomponenter i Sativex, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD), metaboliseres af det cytochrome P450 enzymesystem.

Cytochrom P-450 enzymhæmning

Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmeren ketoconazol fremkaldte en stigning i C_{max} og AUC for THC (1,2 respektive 1,8 gange), den primære metabolit (3 respektive 3,6 gange) samt for CBD (2 respektive 2 gange). Det kan derfor være nødvendigt med en ny dosistitrering, hvis samtidig behandling med CYP3A4 inhibitorer (f.eks. itraconazol, ritonavir, clarithromycin) igangsættes eller afbrydes under behandling med Sativex (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med Sativex (4 pust) og CYP2C9 hæmmeren fluconazol (200 mg kapsel) medførte en øgning i gennemsnitlig THC C_{max} på 22 % og gennemsnitlig AUC på 32 %. Eksponeringen af metabolitten 11-OH-THC øgedes også ca. 2,1 og 2,5 gange for henholdsvis C_{max} og AUC, hvilket indikerer, at fluconazol kan hæmme dets efterfølgende metabolisering. C_{max} for CBD øgedes også med ca. 40 %, men der var ingen signifikant ændring i AUC. Der var heller ingen signifikant ændring i eksponeringen af 7-OH-CBD selv om en øgning af den cirkulerede mindre metabolit CBD, 6-OH-CBD blev observeret (op til 2,2 gange baseret på C_{max} og AUC). Den kliniske relevans af denne lægemiddel- interaktion er ikke helt klarlagt. Derfor bør

der udvises forsigtighed når Sativex administreres sammen med potente CYP2C9-hæmmere, da det kan føre til en øget eksponering af THC, CBD og deres metabolitter.

Cytokrom P-450 enzym induktion

Efter behandling med CYP3A4-induceren rifampicin, sås der en reduktion i C_{max} og AUC for THC (40% respektive 20% reduktion), den primære metabolit (85% respektive 87% reduktion) samt CBD (50% respektive 60% reduktion). Derfor bør samtidig behandling med stærke enzym inducere (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, prikbladet perikon) om muligt undgås. Hvis det skønnes nødvendigt, anbefales forsigtig titrering, specielt inden for de første to uger efter ophør med induceren

Generelt

Der bør udvises forsigtighed med hypnotika, sedativa og lægemidler med potentielt sederende virkning, da der kan være en additiv virkning på sedation og muskelrelaksation.

Der har ikke været nogen øget forekomst af bivirkninger hos patienter, som allerede tog antispastiske midler, i forbindelse med Sativex, men der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Sativex og disse stoffer, da der kan forekomme en reduktion i muskeltonus og muskelkraft, hvilket vil medføre en større risiko for faldulykker.

Sativex kan interagere med alkohol og påvirke koordinations-, koncentrations- og reaktionsevnen. Generelt bør alkoholiske drikke undgås under brugen af Sativex især i begyndelsen af behandlingen eller ved ændringer i dosis. Patienterne bør rådgives om at de additive CNS virkninger kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner samt øge risikoen for fald, såfremt patienterne drikker alkohol, mens de bruger Sativex.

Oral kontraception

Sativex har vist *in vitro* at inducere enzymer og transportører, der metaboliserer lægemidler. Sativex kan reducere effekten af hormonelle svangerskabsforebyggende midler og kvinder som bruger hormonel prævention bør derfor også bruge en barrieremetode.

4.6 Graviditet og amning

Der er utilstrækkelig erfaring med mennesker vedrørende Sativex' indvirkning på reproduktionen. Selvom der ikke er observeret nogen virkning på fertiliteten, har uafhængig forskning på dyr fundet frem til, at cannabinoider forårsager spermatogenese (pkt. 5.3).

Derfor bør mænd og kvinder i den fertile alder anvende pålidelig kontraception under behandlingen og i tre måneder efter seponering af behandlingen.

Patienter, der bruger hormonel kontraception bør rådgives om at bruge en yderligere ikke-hormonel/sikker barrieremetode under behandling med Sativex.

Graviditet

Sativex bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle risiko for fosteret opvejes af fordelene ved behandlingen.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at Sativex/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Sativex er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I fertilitetsstudier med gnavere var der ingen påvirkning af behandling med Sativex hos hanner eller hunner. Der var ingen påvirkning af fertiliteten hos afkom fra mødre behandlet med Sativex.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mærkning.

Sativex kan have bivirkninger som svimmelhed og somnolens, hvilket kan påvirke dømmekraft og udførelse af komplicerede opgaver. Patienterne bør ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller deltage i farlige aktiviteter, hvis de oplever signifikante CNS-virkninger som svimmelhed eller somnolens. Patienterne bør være opmærksomme på, at Sativex vides at have forårsaget nogle få tilfælde af bevidstløshed.

Denne medicin kan nedsætte kognitiv funktion og kan påvirke patientens evne til at køre sikkert. Når dette lægemiddel udskrives, skal patienter fortælles:

- Lægemidlet kan påvirke din evne til at køre bil
- Kør ikke, før du ved, hvordan medicinen påvirker dig
- Kontroller national lovgivning for at fastlægge kravene til kørsel under påvirkning af dette lægemiddel

4.8 Bivirkninger

Det kliniske Sativex-program har hidtil involveret over 1500 patienter med MS i placebokontrollerede undersøgelser og langvarige open label-undersøgelser, hvor nogle patienter brugte op til 48 pust pr. dag.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger under de første fire ugers eksponering var svimmelhed, som hovedsageligt forekommer under den initiale titreringsperiode, og træthed. Disse bivirkninger er sædvanligvis milde til moderate og forsvinder efter nogle få dage, også selvom behandlingen fortsættes (se pkt. 4.2). Når den anbefalede titreringsplan blev fulgt, var forekomsten af svimmelhed og træthed i de første fire uger meget lavere.

Hyppigheden af bivirkninger med en plausibel sammenhæng med Sativex i placebokontrollerede undersøgelser med patienter med MS er angivet nedenfor efter systemorganklasse (nogle af bivirkningerne kan være en del af den underliggende sygdom).

Systemorganklasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1000 til < 1/100
Infektioner og parasitære sygdomme			faryngit
Metabolisme og ernæring		anoreksi (herunder nedsat appetit), øget appetit	
Psykiske forstyrrelser		depression, desorientering, dissociativ tilstand, eufori	hallucinationer (uspecificerede, auditive, visuelle), illusion, paranoia, selvmordstanker, vrangforestillinger*
Nervesystemet	svimmelhed	amnesi, balanceforstyrrelse, opmærksomhedsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, apati, nedsat hukommelse, somnolens	synkope
Øjne		sløret syn	
Øre og labyrint		vertigo	
Hjerte			palpitationer, takykardi
Vaskulære sygdomme			hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum			halsirritation
Mave-tarm-kanalen		obstipation, diarré, mundtørhed, glossodyn, mundulceration, kvalme, ubehag i munden, smerter i munden, opkastning	øvre abdominalsmerter, misfarvning af mundslimhinden*, lidelser i mundslimhinden, eksfoliation af mundslimhinde*, stomatit, misfarvning af tænder
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	træthed	smerter på administrationsstedet, asteni, fremmedfølelse, følelse af beruselse, utilpashed	irritation på administrationsstedet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		fald	

* rapporteret i langvarige open label-undersøgelser:

Der er rapporteret et enkelt tilfælde af ventrikulær bigemini, selvom dette var i forbindelse med akut nøddeallergi.

Se også pkt. 4.4, 4.5 og 4.7.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen erfaringer med forsætlig overdosering med Sativex hos patienter. I en omfattende QT-undersøgelse af Sativex med 257 forsøgspersoner, hvor der blev taget 18 pust over 20 minutter to gange dagligt, blev der dog observeret tegn og symptomer på overdosering/forgiftning. De bestod af akutte forgiftningstilsvarende reaktioner som svimmelhed, hallucinationer, vrangforestillinger, paranoia, takykardi eller bradykardi med hypotension. Hos tre af 41 forsøgspersoner, som tog 18 pust to gange dagligt, viste det sig som en forbigående toksisk psykose, der forsvandt ved seponering af behandling. 22 forsøgspersoner, som fik denne betydelige overdosering i forhold til den anbefalede dosis, gennemførte de fem dages undersøgelsesperiode.

I tilfælde af overdosering bør behandlingen være symptomatisk og understøttende.

4.10 Udlevering

A§4, NB (kun sygehuse og speciallæger i neurologi/neuromedicin)

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre analgetika og antipyretika.
ATC-kode: N02BG10.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultater fra studier med Sativex hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved spasticitet (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Virkningsmekanisme

Som en del af det humane endocannabinoide system (ECS) findes der cannabinoide receptorer, CB₁ og CB₂, hovedsageligt ved nerveterminaler, hvor de har en rolle i retrograd regulering af synapsefunktionen. THC fungerer som delvis agonist ved både CB₁- og CB₂-receptorerne og efterligner virkningen af

endocannabinoiderne, hvilket kan modulere virkningerne af visse neurotransmittere (f.eks. mindske virkningen af excitatoriske neurotransmittere som glutamat).

I dyremodeller af MS og spasticitet er CB-receptoragonister vist at bedre stivhed i lemmerne og forbedre den motoriske funktion. Disse virkninger forhindres af CB-antagonister, og CB₁-knockout-mus udviser alvorligere spasticitet. I musemodellen CREAE (chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis) fremkaldte Sativex en dosisrelateret reduktion af stivhed i bagbenene.

Klinisk erfaring

Sativex er undersøgt ved doser på op til 48 pust/dag i kontrollerede kliniske undersøgelser på op til 19 uger hos mere end 1500 patienter med MS. I de pivotale undersøgelser for at vurdere virkningen af Sativex og sikkerhed på symptomforbedring hos patienter med moderat til svær spasticitet på grund af multipel sklerose (MS) var det primære effektmål en numerisk skala (NRS) på 0-10 point, hvor patienterne angav den gennemsnitlige grad af deres spasticitetsrelaterede symptomer over de seneste 24 timer, hvor 0 var ingen spasticitet, og 10 var den værst mulige spasticitet.

I en første placebokontrolleret fase 3-undersøgelse over en seks ugers behandlingsperiode nåede forskellen i forhold til placebo statistisk signifikans, men forskellen mellem behandlingerne på 0,5 til 0,6 point på den numeriske skala fra 0 til 10 var af tvivlsom klinisk relevans. I en responder analyse responderede 40 % af Sativex og 22 % af placebo på behandling ud fra kriteriet, at der skal være en reduktion i NRS-scoren på over 30 %.

En anden 14-ugers fase 3-undersøgelse kunne ikke vise en signifikant behandlingseffekt. Forskellen i NRS-scoren i forhold til placebo var 0,2 point.

Det blev postuleret, at en klinisk brugbar behandlingseffekt hos nogle patienter i analyserne af middelændringerne kunne være delvist maskeret af data fra ikke-responder. I analyser, som sammenlignede NRS-scoring med patientens overordnede indtryk af ændring (PGI), estimeredes en 19 % NRS-respons at repræsentere en klinisk relevant forbedring i PGI og en respons på 28 % en "stor forbedring" i PGI. I kombinerede eksploratoriske post hoc-analyser af de to ovennævnte undersøgelser fandtes en 4-ugers prøveperiode med en 20 % NRS-responstærskel at være forudsigende for det endelige respons defineret som en reduktion på 30 %.

En tredje fase 3-undersøgelse inkorporerede en formaliseret 4-ugers terapeutisk prøveperiode før randomisering. Formålet med prøven var at vurdere den gavnlige virkning af fortsat behandling for patienter, som opnår en initial behandlingsrespons. 572 patienter med MS og refraktær spasticitet modtog alle enkeltblindet Sativex i fire uger. Efter fire uger på aktiv behandling opnåede 273 en reduktion på mindst 20 % på spasticitetssymptom-NRS'en, og heraf opfyldte 241 inklusionskriteriet for randomisering, med en middelændring fra behandlingsstart på 3,0 point på 10-punkts NRS'en. Disse patienter blev derefter randomiseret til enten at fortsætte den aktive behandling eller skifte til placebo i den dobbeltblindede fase på 12 uger, i alt 16 ugers behandling.

I den dobbeltblindede fase forblev den gennemsnitlige NRS-score for de patienter, som fik Sativex, generelt stabile (middelhændring i NRS-score fra randomisering - 0,19), mens den gennemsnitlige NRS-score for de patienter, som skiftede til placebo, steg (middelhændring i NRS-score var +0,64 og medianændring var +0,29). Forskellen* mellem behandlingsgrupperne var 0,84 (95 % CI -1,29, -0,40).

* Forskel korrigeret for center-, baseline-NRS- og ambulatorisk status

Af de patienter, som oplevede en 20 % reduktion efter screening i NRS-scoren ved uge 4 og fortsatte i undersøgelsen med at modtage randomiseret behandling, opnåede 74 % (Sativex) og 51 % (placebo) en 30 % reduktion ved uge 16.

Resultaterne af den 12-ugers randomiserede fase er vist nedenfor for de sekundære effektmål. De fleste sekundære effektmål viste et mønster svarende til NRS-scoren, hvor de patienter, som fortsat modtog Sativex, opretholdt den forbedring, der blev opnået i den initiale 4-ugers behandlingsperiode, mens de patienter, som skiftede til placebo, faldt:

Modificeret Ashworth-score for spasticitet:	Sativex -0,1, placebo +1,8 Korrigeret forskel -1,75 (95 % CI -3,80, 0,30)
Spasmeffrekvens (pr. dag):	Sativex -0,05, placebo +2,41 Korrigeret forskel -2,53 (95 % CI -4,27, -0,79)
Afbrydelse af søvn på grund af spasticitet: (NRS 0-10)	Sativex -0,25, placebo +0,59 Korrigeret forskel -0,88 (95 % CI -1,25, -0,51)
10 meters gang på tid (sekunder):	Sativex -2,3, placebo +2,0 Korrigeret forskel -3,34 (95 % CI -6,96, 0,26)
Motricitetsindeks (arm og ben):	Der sås ingen forskelle mellem behandlingsgrupperne.
Barthel, daglige aktiviteter:	Odds-ratio for forbedring: 2,04

Forsøgspersons overordnede indtryk af ændring (OR=1,71), plejeginers overordnede indtryk af ændring (OR=2,40) og læges overordnede indtryk af ændring (OR=1,96) viste alle statistisk signifikant overlegenhed af Sativex i forhold til placebo.

Den gavnlige virkning af fortsat behandling på langt sigt blev undersøgt i et placebokontrolleret, randomiseret parallelgruppe-seponeringsundersøgelse hos forsøgspersoner, som tog Sativex i lang tid. 36 patienter med en middelvarighed af Sativex-brug før undersøgelsen på 3,6 år blev randomiseret til enten at fortsætte med Sativex-behandling eller skifte til placebo i 28 dage. Det primære effektmål var tid til behandlingssvigt defineret som tiden fra den første dag med randomiseret behandling til en 20 % stigning i NRS eller præmatur udtræden af den randomiserede behandling. 44 % af Sativex-patienterne og 94 % af placebo-patienterne oplevede behandlingssvigt, hazard ratio 0,335 (95 % CI 0,16, 0,69).

I en undersøgelse med henblik på at identificere misbrugspotentialet adskilte Sativex ved en dosis på 4 pust på én gang sig ikke signifikant fra placebo. Højere doser af Sativex på 8-16 pust på en gang viste misbrugspotentiale, som var sammenligneligt med tilsvarende doser af det syntetiske THC, dronabinol. I en QTc-undersøgelse var en dosis på 4 pust Sativex over 20 minutter to gange dagligt veltolereret, men en betydeligt supratherapeutisk dosis på 18 pust over 20 minutter to gange dagligt resulterede i signifikant psykoaktivitet og nedsat kognitiv funktion.

Pædiatrisk population

Effekten og sikkerheden af Sativex blev evalueret i et 12-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 72 børn og unge i alderen 8-18 år med cerebral parese eller traumatisk centralnervesystemskade. Den placebokontrollerede fase blev efterfulgt af en 24-ugers open label forlængelsesfase. Den maksimalt tilladte daglige dosis i dette forsøg var 12 sprøjter og blev titreret i 9 uger. Ved baseline havde de fleste patienter alvorlig svækkelse af motorfunktionen (Brændstoffunktions klassifikationsskala niveau IV eller V). Det primære effektendepunkt var forandringen i spasticitetsværdierne 0-10 numerisk vurderingskala (NRS) score fra basislinjen, hvilket er en karrieremålsætningsmetode.

Efter 12 ugers behandling var den gennemsnitlige ændring fra baseline for Sativex-behandlede deltagers spasticitetsværdighed NRS-score -1.850 (SD 1.9275) og for placebo-deltagere -1.573 (SD 2.0976). Den mindste kvadratiske middelforskel mellem de to grupper (-0.166, 95% CI -1.119, 0.787) var ikke statistisk signifikant ($p = 0,7291$).

Der blev ikke fundet nye sikkerhedsresultater i denne undersøgelse.

Der foreligger ingen data hos børn under 8 år (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter administration af Sativex (fire pust) absorberes både THC og CBD relativt hurtigt og viser sig i plasma inden for 15 minutter efter en enkelt oromukosal administration. Med Sativex nåedes en middel- C_{max} på omkring 4 ng/ml ca. 45-120 minutter efter administration af en enkelt dosis på 10,8 mg THC og var generelt veltolereret med få tegn på signifikant psykoaktivitet.

Når Sativex administreres samtidig med føde, var den gennemsnitlige C_{max} og AUC for THC 1,6 og 2,8 gange højere sammenlignet med fastende betingelser. De samme værdier for CRD var 3,3 og 5,1 gange højere.

Der er en høj grad af variabilitet i de farmakokinetiske parametre blandt patienterne. Efter administration af en enkelt dosis Sativex (fire pust) i fastende tilstand viste middelplasmakoncentrationen af THC en 57,3 % CV for C_{max} (interval 0,97-9,34ng/ml) og en 58,5 % CV for AUC (interval 4,2-30,84 timer*ng/ml). Tilsvarende var % CV for CBD henholdsvis 64,1 % (interval 0,24-2,57 ng/ml) og 72,5 % (interval 2,18-14,85 ng/ml) for de samme parametre. Efter ni fortløbende dages dosering var % CV-værdierne for de samme parametre henholdsvis 54,2 % (C_{max} -interval = 0,92-6,37) og 37,4 % ($AUC_{0-\tau} = 5,34-15,01$ timer*ng/ml) for THC og 75,7 % (C_{max} -interval 0,34-3,39 ng/ml) og 46,6 % ($AUC_{0-\tau} = 2,40-13,19$ timer*ng/ml) for CBD.

Der er en høj grad af variabilitet i de farmakokinetiske parametre blandt patienterne efter enkelt og gentagen dosering. Af de 12 forsøgspersoner, som fik fire pust Sativex som en enkelt dosis, havde otte reduktioner i C_{max} efter ni dages multipel dosering, mens tre havde stigninger (1 trådte ud). For CBD havde syv reduktioner i C_{max} efter multipel dosering, mens fire havde stigninger.

Når Sativex administreres oromukosalt er plasmakoncentrationerne af THC og andre cannabinoider lavere end de koncentrationer, der opnås efter inhalation af cannabinoider i en tilsvarende dosis. En dosis på 8 mg vaporiseret THC-ekstrakt administreret ved inhalation resulterede i middelplasma C_{max} på mere end 100 ng/ml få minutter efter administration med signifikant psykoaktivitet.

Tabel viser PK-parametre for Sativex, for vaporiseret THC-ekstrakt og røget cannabis

	C_{max} THC ng/ml	T_{max} THC minutter	AUC _(0-t) THC ng/ml/min.
Sativex (med 21,6 mg THC)	5,40	60	1362
Inhaleret vaporiseret THC-ekstrakt (med 8 mg THC)	118,6	17,0	5987,9
Røget cannabis* (med 33,8 mg THC)	162,2	9,0	Ingen data

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

Fordeling

Da cannabinoider er stærkt lipofile, absorberes de hurtigt og fordeles i kroppens fedt. Koncentrationen i blodet efter oromukosal administration af Sativex er lavere end den koncentration, der opnås ved at inhalere den samme dosis THC, fordi absorptionen er langsommere, og fordelingen i fedtvævet er hurtig. Desuden gennemgår noget af THC'et førstepassagemetabolisme i leveren til 11-OH-THC, THC's primære metabolit, og CBD tilsvarende til 7-OH-CBD. THC's proteinbinding er høj (~97 %). THC og CBD kan lagres i fedtvævet i helt op til fire uger, hvorfra de langsomt frigives tilbage til blodet ved subterapeutiske koncentrationer og derefter metaboliseres og udskilles via urin og fæces.

Metabolisme

THC og CBD metaboliseres i leveren. Desuden gennemgår noget af THC'et førstepassagemetabolisme i leveren til 11-OH-THC, THC's primære metabolit, og CBD tilsvarende til 7-OH-CBD. Humant hepatisk P₄₅₀ 2C9-isoenzym katalyserer dannelsen af 11-OH-THC, den primære metabolit, som yderligere metaboliseres af leveren til andre stoffer, herunder 11-nor-carboxy- Δ^9 -THC (THC-COOH), den mest udtalte metabolit i humant plasma og urin. P₄₅₀-3A-underfamilien katalyserer dannelsen af andre mindre hydroxylerede metabolitter. CBD metaboliseres i udtalt grad, og der er identificeret mere end 33 metabolitter i urin. Den primære

metaboliseringsvej er hydroxylering og oxidering af C-7 efterfulgt af yderligere hydroxylering i pentyl- og propenylgrupperne. Den primære identificerede oxiderede metabolit er CBD-7-syre med en hydroxyethyl-sidekæde.

For oplysninger om lægemiddelinteraktion og metabolisme af det cytochrome P₄₅₀-enzymssystem henvises der til pkt. 4.5.

Transportører

In vitro hæmmede Sativex i klinisk relevante koncentrationer ikke de følgende transportører: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, og P-glykoprotein

Elimination

Fra kliniske undersøgelser med Sativex viser en non-kompartmental PK-analyse, at førsteordens terminaleliminationshalveringstiden er 1,94, 3,72 og 5,25 timer for THC og 5,28, 6,39 og 9,36 for CBD efter administration af henholdsvis 2, 4 og 8 pust.

I litteraturen er eliminationen af orale cannabinoider fra plasma bifasisk med en initial halveringstid på omkring fire timer, og terminaleliminationshalveringstiderne er på omkring 24-36 timer eller længere. Cannabinoider fordeles i hele kroppen, de er stærkt fedtopløselige og akkumuleres i fedtvæv. Frigivelsen af cannabinoider fra fedtvæv er årsag til den langvarige terminaleliminationshalveringstid.

I et specifikt PK-studie af nedsat leverfunktion gav en oromukosal enkeltdosis på 4 pust Sativex (10,8 mg THC og 10 mg CBD) ikke nogen signifikant forskel i THC- eller CBD-clearance hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion og raske forsøgspersoner. Imidlertid var der nedsat clearance og forlænget eliminationshalveringstid i kohorterne med forsøgspersoner med moderat eller alvorlig nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I ikke-kliniske undersøgelser blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

Reproduktionstoksicitetsundersøgelser af de THC- og CBD-ekstrakter, som er til stede i Sativex, viste ingen bivirkninger på hverken hanners eller hunners fertilitet med hensyn til antal dyr, der parrede sig, antal fertile hanner og hunner eller på parrings- eller fertilitetsindekser. Der var reduceret absolut vægt af epididymis med en dosering med "ingen effekt" på 25 mg/kg/dag (150 mg/m²) for hannernes fertilitet. "Ingen effekt"-doseringsniveauerne for virkning på tidlig embryo- og fosteroverlevelse var i undersøgelser med rotter omkring 1 mg/kg/dag (6 mg/m²), hvilket er tæt på eller mindre end den sandsynlige maksimale dosering af Sativex til mennesker. Der var ingen tegn på nogen teratogen aktivitet hos hverken rotter eller kaniner ved doseringsniveauer, som var betydeligt over de sandsynlige maksimale doseringsniveauer til mennesker. I en præ- og postnatalundersøgelse med rotter var ungerne overlevelse og diadafærd imidlertid nedsat ved doser på 2 og 4 mg/kg/dag (henholdsvis 12 og 24 mg/m²). Data fra litteraturen har vist negativ effekt af THC og/eller CBD på spermatozoers antal og motilitet.

I undersøgelser med dyr blev der som forventet på grund af cannabinoidernes lipofilitet fundet betydelige koncentrationer i maternel brystmælk. Efter gentagen dosering koncentrerer cannabinoiderne i brystmælken (40 til 60 gange plasmakoncentrationen). Doser over normal klinisk dosering kan påvirke ammede spædbørns vækst.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ethanol, vandfri
Propylenglycol
Pebermynteolie

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Opbevaringstid efter anbrud:

10 ml beholder: 42 dage efter åbning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Når spraybeholderen er åbnet og i brug, er det ikke nødvendigt at opbevare den i køleskab, men den må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares stående.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

En gul Type I-glasspraybeholder (10 ml beholderen har gult plastbelagt glas) med en målepumpe med et polypropylenrør og elastomerhals dækket med en polypropylenhætte. Målepumpen leverer 100 mikroliter pr. pust.

Pakningsstørrelser

10 ml.

- 10 ml pakning tillader efter priming levering af op til 90 pust a 100 mikroliter.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 eller 12 spraybeholdere i glas pr. æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GW Pharma (International) B.V.
Databankweg 26
3821AL Amersfoort
Holland

Repræsentant
ALMIRALL ApS
Østerfælled Torv 3
2100 København Ø

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

47794

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse 6. juni 2011
Fornyelse af tilladelsen 23 August 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

15. april 2022