ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient :

38 à 44 mg et 35 à 42 mg de deux extraits (en tant qu'extraits mous) de Cannabis sativa L., folium cum flore (feuille et fleur de cannabis), correspondant à 27 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol et 25 mg de cannabidiol.

Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient :

2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 2,5 mg de cannabidiol (CBD) de Cannabis sativa L.

Solvant d'extraction : dioxyde de carbone liquide.

Excipients à effet notoire :

Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient jusqu'à 40 mg d'éthanol.

Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient jusqu'à 52 mg de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation buccale.

Solution jaune/brun dans un flacon pulvérisateur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

SATIVEX est indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial.

4.2. Posologie et mode d'administration

SATIVEX doit être administré par voie buccale uniquement.

SATIVEX est utilisé associé aux traitements anti-spastiques déjà en cours.

Le traitement doit être instauré et contrôlé par un médecin spécialisé dans le traitement de cette population de patients.

Utilisation chez les adultes

Agiter le flacon pulvérisateur avant son utilisation et pulvériser le produit à différents endroits de la muqueuse buccale, en prenant soin de changer de site d'application à chaque utilisation.

Les patients devront être informés qu'une période pouvant aller jusqu'à deux semaines peut s'avérer nécessaire pour trouver la dose optimale et que des effets indésirables, le plus souvent des étourdissements, peuvent survenir au cours de cette période. Ces effets indésirables sont en général légers et disparaissent en quelques jours. Toutefois en fonction de la gravité et de l'intensité de ces effets, la nécessité du maintien de la dose en cours, de la réduction de cette dose ou de l'interruption, au moins temporaire, du traitement doit être envisagée.

Afin de minimiser la variabilité individuelle de la biodisponibilité, l'administration de SATIVEX devra, dans la mesure du possible, être standardisée par rapport à la prise alimentaire (voir rubrique 4.5). De plus, l'instauration ou l'arrêt d'un traitement concomitant pourrait nécessiter une nouvelle titration de la dose (voir rubrique 4.5).

Période de titration :

Une période de titration est nécessaire pour atteindre la dose optimale. Le nombre de pulvérisations ainsi que les heures d'administration varieront d'un patient à l'autre.

Le nombre de pulvérisations devra être augmenté chaque jour en suivant le schéma indiqué dans le tableau ci-dessous.

La dose de l'après-midi/de la soirée devra être prise à n'importe quel moment entre 16h et le coucher.

Lors de son instauration, la dose du matin devra être prise à n'importe quel moment entre le réveil et 12h (midi). Le patient peut continuer d'augmenter progressivement la dose à raison d'une pulvérisation de plus par jour, jusqu'à un maximum de 12 pulvérisations par jour, jusqu'à ce qu'il obtienne un soulagement optimum des symptômes. Un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque pulvérisation.

Jour	**Nombre de pulvérisations le matin**	**Nombre de pulvérisations l'après-midi**	**(Nombre total de pulvérisations par jour)**
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Période d'entretien :

Après la période de titration, il est conseillé aux patients de maintenir la dose optimale établie. La dose médiane utilisée dans les essais cliniques réalisés chez les patients atteints de sclérose en plaques est de huit pulvérisations par jour. Une fois la dose optimale établie, les patients peuvent répartir les doses tout au long de la journée en fonction de leur réponse individuelle et de leur tolérance. Une augmentation ou une diminution de la posologie peut s'avérer pertinente en cas de modification de la sévérité de l'état du patient, de changement des médicaments concomitants, ou de survenue d'effets indésirables gênants. Des doses supérieures à 12 pulvérisations par jour ne sont pas recommandées.

Evaluation par le médecin

Une évaluation complète de la sévérité des symptômes liés à la spasticité ainsi que de la réponse au traitement anti-spastique standard devra être effectuée avant l'instauration du traitement. SATIVEX est uniquement indiqué chez des patients présentant une spasticité modérée à sévère qui n'ont pas bien répondu aux autres traitements anti-spastiques. La réponse du patient à SATIVEX devra être évaluée après quatre semaines de traitement. En cas d'absence d'amélioration cliniquement significative des symptômes liés à la spasticité au cours de l'essai initial du traitement, le traitement par SATIVEX devra être arrêté. Dans les essais cliniques, une amélioration cliniquement significative a été définie comme une amélioration des symptômes liés à la spasticité d'au moins 20 % sur une échelle d'auto-évaluation numérique allant de 0 à 10 et cotée par le patient lui-même (voir rubrique 5.1). L'effet du traitement à long terme devra être réévalué périodiquement.

Population pédiatrique

L'administration de SATIVEX n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.Une étude randomisée contrôlée versus placebo a été réalisée chez les enfants et adolescents atteints de paralysie cérébrale ou de lésions traumatiques du système nerveux central et les résultats concernant l'efficacité ont été négatifs. Les résultats sont présentées dans la rubrique 5.1.

Sujet âgé

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les sujets âgées, bien que des patients jusqu'à 90 ans aient été inclus dans les essais cliniques. Toutefois, chez les personnes âgées ayant davantage tendance à développer certains effets indésirables affectant le système nerveux central (SNC), une précaution particulière doit être nécessaire dans certains cas comme par exemple lors de la préparation de boissons ou d'aliments chauds.

Patient avec une insuffisance rénale ou hépatique sévères

Il n'existe aucune donnée sur l'administration de doses multiples chez les patients présentant une insuffisance hépatique. SATIVEX peut être administré aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère sans ajustement de la dose. L'administration de SATIVEX chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas conseillée, en raison de l'absence de données sur l'accumulation potentielle de THC ou de CBD en cas d'administration prolongée (voir rubrique 5.2).

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, une exacerbation ou une prolongation des effets de SATIVEX est possible chez ces patients. Une évaluation clinique fréquente par un médecin est recommandée chez ces patients.

4.3. Contre-indications

SATIVEX est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- présentant des antécédents connus ou suspectés ou des antécédents familiaux de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique, des antécédents de trouble sévère de la personnalité ou toute maladie psychiatrique significative autre qu'une dépression associée à leur maladie sous-jacente ;
- qui allaitent (du fait des taux considérables de cannabinoïdes probables dans le lait maternel et les effets indésirables potentiels sur le développement des nourrissons).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des étourdissements légers ou modérés sont fréquemment rapportés. Ceux-ci surviennent le plus souvent au cours des premières semaines de traitement.

Des modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ont été observées après l'administration de la dose initiale ; par conséquent, la titration de la dose devra être réalisée avec précaution. Des évanouissements ont été observés avec l'utilisation de SATIVEX. L'utilisation de SATIVEX n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire grave. Toutefois, après l'administration de SATIVEX chez des volontaires sains à une posologie allant jusqu'à 18 pulvérisations deux fois par jour, aucune modification cliniquement pertinente de la durée de l'intervalle QTc, de l'intervalle PR ou du complexe QRS, de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle n'a été observée.

La prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un antécédent d'épilepsie ou d'épisodes convulsifs répétés, dans l'attente de nouvelles informations.

Des symptômes psychiatriques tels qu'anxiété, illusions, modifications de l'humeur et idées paranoïaques ont été signalés pendant le traitement par SATIVEX. Ces symptômes sont probablement dus à des effets transitoires sur le SNC et sont en général d'intensité légère à modérée et bien tolérés. Il est possible qu'ils disparaissent avec la diminution de la dose de SATIVEX ou l'interruption du traitement.

Une désorientation (ou confusion), des hallucinations et des illusions ou des réactions psychotiques transitoires ont également été rapportées, et dans quelques cas un lien de causalité entre l'administration de SATIVEX et des idées suicidaires n'a pu être écarté. Dans ces cas, il convient d'interrompre immédiatement le traitement par SATIVEX et de surveiller le patient jusqu'à la disparition totale du symptôme.

Il existe un risque d'augmentation de l'incidence des chutes chez les patients dont la spasticité a été réduite et chez qui la force musculaire est insuffisante pour maintenir la posture ou la marche. En plus du risque accru de chutes, les effets indésirables sur le SNC liés au traitement par SATIVEX, en particulier pour les personnes âgées, pourraient avoir des répercussions sur divers aspects de la sécurité personnelle, comme la préparation de nourriture ou de boissons chaudes.

Bien qu'il existe un risque théorique d'effet additif avec les myorelaxants comme le baclofène et les benzodiazépines, augmentant ainsi le risque de chutes, cet effet n'a pas été observé dans les essais cliniques avec SATIVEX. Néanmoins, les patients devront être avertis de ce risque.

Femmes en âge de procréer

SATIVEX peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception particulièrement efficace en cas de traitement par SATIVEX. La réduction de l'efficacité des contraceptifs hormonaux par SATIVEX n'étant actuellement pas évaluée, les femmes prenant habituellement des contraceptifs hormonaux doivent donc utiliser une méthode supplémentaire de contraception, pendant la durée du traitement et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5 et 4.6).

Grossesse et allaitement : voir rubrique 4.6.

Les patients ayant des antécédents d'abus peuvent présenter un risque plus important d'abus avec SATIVEX (voir rubrique 5.1).

L'arrêt brutal d'un traitement au long cours par SATIVEX n'a pas entraîné de tableau clinique caractéristique ou chronologiquement compatible avec un syndrome de sevrage. Les conséquences probables de cet arrêt brutal peuvent se limiter à des troubles passagers du sommeil, de l'humeur ou de l'appétit chez certains patients. Aucune augmentation de la posologie quotidienne n'a été observée lors de l'utilisation à long terme, et le taux d'« intoxication » rapporté par les patients est faible. Compte-tenu de ces données, une dépendance avec SATIVEX est peu probable.

Des effets indésirables pouvant être associés à la voie d'administration du médicament ont été rapportés. Les réactions survenues au niveau du site d'application ont été principalement un picotement léger à modéré au moment de l'application. Les réactions fréquentes au niveau du site d'application comprenaient : douleur au site d'application, douleur et gêne buccales, dysgueusie, ulcération buccale et glossodynie. Deux cas de leucoplasie possibles ont été observés mais aucun des deux cas n'a été confirmé par l'histologie; un troisième cas était sans lien avec le traitement. Par conséquent, il est conseillé aux patients présentant une gêne ou une ulcération au site d'application du médicament de vaporiser le médicament à des endroits différents dans la bouche et de ne plus vaporiser le médicament sur des muqueuses douloureuses ou enflammées. Une inspection régulière de la muqueuse buccale est également recommandée pendant le traitement à long terme. Si des lésions apparaissent ou si la douleur persiste, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les lésions ou la douleur disparaissent.

Il convient d'informer les patients susceptibles de se rendre à l'étranger qu'il est illégal d'emporter ce médicament dans certains pays. Il convient de les inciter à vérifier le statut juridique du produit avant de voyager avec SATIVEX.

Chaque 100 microlitres de SATIVEX contient jusqu'à 40 mg d'éthanol, soit environ 50% d'éthanol en volume, soit environ 480 mg par dose quotidienne maximale (pour un adulte pesant 70 kg) équivalent à environ 10 mL de bière ou 5 mL de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient 52 mg de propylène glycol dans chaque pulvérisation de 100 microlitres.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Perturbations induites par SATIVEX

In vitro, SATIVEX s'est révélé inhibiteur réversible des CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 et 2C19, à des concentrations significativement plus élevées que les doses maximales utilisées au cours des essais cliniques.

Des études in vitro ont également démontré que SATIVEX était capable d'une inhibition dépendante du temps du CYP3A4, à des concentrations cliniquement pertinentes. L'obtention du taux d'inactivation dans le temps de l'enzyme CYP3A4 devrait être rapide. La co-administration de SATIVEX avec d'autres substrats du CYP3A4 est susceptible d'augmenter la concentration plasmatique des médicament(s) concomitant(s). Il est conseillé de revoir le schéma posologique de ces médicaments.

Une étude in vitro d'induction du complexe CYP a prouvé que des concentrations plasmatiques de THC et de CBD, correspondant à des doses cliniques de SATIVEX, pourraient être suffisantes pour induire les CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 au niveau de l'ARNm. La co-administration de SATIVEX avec des médicaments métabolisés par ces cytochromes P450, tels que les coumarines, les statines, les bêtabloquants et les corticostéroïdes, est susceptible d'accélérer leur métabolisation et d'en diminuer l'activité. Quand des médicaments métabolisés par les CYP sont co-administrés avec SATIVEX, il est conseillé de revoir le schéma posologique de ces médicaments.

Enzymes UGT

SATIVEX s'est révélé inhibiteur des enzymes UGT1A9 et UGT2B7 au cours d'une étude in vitro, à des concentrations potentiellement atteintes en clinique. Faire preuve de prudence en cas de co-prescription de SATIVEX avec des médicaments exclusivement métabolisés par l'une, l'autre ou ces deux UGT (comme le propofol et certains antiviraux). Les patients présentant des anomalies génétiques de glucuronidation (par ex. Syndrome de Gilbert) sont susceptibles de présenter une augmentation des concentrations sériques de bilirubine, et doivent être traités avec prudence dans le cas où SATIVEX serait co-administré.

Perturbations de la biodisponibilité de SATIVEX par d'autres médicaments

Les deux principaux composants de SATIVEX, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), sont métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450.

Inhibition du cytochrome P450

L'administration concomitante de kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) a entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC du THC (de respectivement 1,2 et 1,8 fois), de son principal métabolite (de respectivement 3 et 3,6 fois) et du CBD (de 2 fois dans chaque cas). Par conséquent, si un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. itraconazole, ritonavir, clarithromycine) est instauré ou arrêté au cours du traitement par SATIVEX, une nouvelle titration de la dose pourrait être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Le traitement concomitant par SATIVEX (4 pulvérisations) avec du fluconazole (gélule de 200 mg), inhibiteur du CYP2C9, a entraîné une augmentation de 22% de la Cmax moyenne et une augmentation de 32% de l'AUC moyenne pour le THC.

L'exposition au métabolite 11-OH-THC a aussi été augmentée de près de 2,1 fois pour la Cmax, et de 2,5 fois pour l'AUC, ce qui démontre que le fluconazole peut inhiber le métabolisme ultérieur du THC. La Cmax du CBD a aussi augmenté d'environ 40% mais sans variation significative de l'AUC. L'exposition au 7-OH-CBD n'a pas été non-plus significativement modifiée, bien qu'une augmentation du métabolite mineur circulant du CBD, le 6-OH-CBD, ait été constatée (jusqu'à 2,2 fois d'après la Cmax et l'AUC). La pertinence clinique de cette interaction médicamenteuse n'est pas pleinement reconnue, néanmoins il est nécessaire d'être prudent en cas d'administration de SATIVEX en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP2C9, puisque cela peut entraîner une augmentation de l'exposition au THC, au CBD et à leurs métabolites.

Induction du cytochrome P450

Après le traitement par la rifampicine, inducteur du CYP3A4, une diminution de la Cmax et de l'ASC du THC (de respectivement 40 % et 20 %), de son principal métabolite (de respectivement 85 % et 87 %) et du CBD (de respectivement 50 % et 60 %), a été observée. Par conséquent, un traitement concomitant par des inducteurs enzymatiques puissants (par exemple rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis) doit être évité si possible. En absence d'alternative, une prudence extrême est nécessaire lors de la titration, principalement pendant les deux semaines qui suivent l'arrêt de l'inducteur.

Généralités

La prudence est recommandée lorsque le patient prend un hypnotique, un sédatif, ou un médicament avec des effets sédatifs potentiels en raison de la possibilité d'un effet additif sur la sédation et les effets myorelaxants.

Bien qu'aucune augmentation des effets indésirables n'ait été observée avec SATIVEX chez les patients prenant déjà des médicaments anti-spastiques, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de SATIVEX avec de tels agents étant donné qu'une diminution du tonus et de la force musculaire peuvent survenir, entraînant un risque accru de chutes.

SATIVEX peut interagir avec l'alcool, entraînant une altération de la coordination, de la concentration et de la capacité de réaction. Il convient en général d'éviter de consommer des boissons alcoolisées au cours du traitement par SATIVEX, en particulier au début du traitement ou lors du changement de dose.

Il convient d'avertir les patients qu'en cas de consommation d'alcool lors du traitement par SATIVEX, les effets additifs sur le SNC pourraient modifier leur capacité à conduire des véhicules ou utiliser des machines et augmenter le risque de chutes.

Contraceptifs oraux

In vitro, SATIVEX s'est avéré être un inducteur des enzymes de métabolisation et des transporteurs de médicaments. SATIVEX pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les femmes utilisant une méthode orale de contraception hormonale doivent ajouter une seconde méthode barrière.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données concernant les effets de SATIVEX sur la reproduction humaine sont insuffisantes. Bien qu'aucun effet n'ait été observé sur la fertilité, des recherches indépendantes menées chez l'animal ont montré que les cannabinoïdes affectaient la spermatogenèse (voir rubrique 5.3). Par conséquent, les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant la durée du traitement et pendant trois mois après l'arrêt du traitement.

Pendant le traitement par SATIVEX, les patientes sous contraceptif hormonal doivent être orientées vers une méthode fiable de contraception alternative additionnelle, non hormonale, de type barrière.

Grossesse

SATIVEX ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si le bénéfice escompté du traitement est jugé supérieur aux risques potentiels pour le fœtus et/ou l'embryon.

Allaitement

Les données toxicologiques / pharmacodynamiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion de SATIVEX et de ses métabolites dans le lait (pour les détails, voir rubrique 5.3).

Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. SATIVEX est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Dans les études sur la fertilité des rongeurs, le traitement par SATIVEX n'a eu aucun effet chez les mâles ou les femelles. Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité de la progéniture des mères traitées par SATIVEX.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

SATIVEX peut entraîner des effets indésirables tels que des étourdissements et une somnolence qui peuvent altérer le jugement et l'exécution de tâches demandant de l'habileté. Les patients ne doivent pas conduire, utiliser des machines ou se livrer à une quelconque activité à risque s'ils ressentent des effets significatifs sur le SNC, tels que des étourdissements ou une somnolence. Il convient d'informer les patients que quelques cas de perte de connaissance ont été observés avec SATIVEX.

Ce médicament peut altérer les fonctions cognitives et affecter les capacités du patient à conduire en toute sécurité. Lorsque ce médicament est prescrit, il doit être indiqué aux patients les éléments suivants :

- Ce médicament est susceptible d'altérer votre capacité à conduire ;
- Ne conduisez pas avant de savoir de quelle manière ce médicament vous affecte ;
- Vérifiez la réglementation nationale pour déterminer les exigences relatives à la conduite sous traitement par ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Le programme clinique de SATIVEX a jusqu'à présent inclus plus de 1500 patients atteints de SEP dans des essais contrôlés contre placebo et des études ouvertes de suivi à long terme dans lesquelles certains patients ont utilisé jusqu'à 48 pulvérisations par jour.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des quatre premières semaines d'exposition étaient des étourdissements, survenant principalement au cours de la période de titration initiale, et de la fatigue.

Ces effets sont habituellement légers à modérés et disparaissent en quelques jours, même en cas de poursuite du traitement (voir rubrique 4.2). Lorsque le schéma recommandé de titration de la dose était utilisé, l'incidence des étourdissements et de la fatigue lors des quatre premières semaines était considérablement réduite.

La fréquence des effets indésirables ayant un lien probable avec SATIVEX, déterminée à partir d'essais contrôlés contre placebo chez des patients atteints de SEP, selon les classes de systèmes d'organes (SOC), est indiquée ci-dessous (certains de ces effets indésirables peuvent relever de la maladie sous-jacente).

SOC MedDRA	**Très fréquent ≥ 1/10**	**Fréquent ≥ 1/100 jusqu'à < 1/10**	**Peu fréquent ≥ 1/1 000 jusqu'à < 1/100**
Infections et infestations			Pharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie (y compris diminution de l'appétit), augmentation de l'appétit	
Troubles psychiatriques		dépression, désorientation, dissociation, humeur euphorique	hallucinations (non spécifiées, auditives, visuelles), illusions, paranoïa, idées suicidaires, perception délirante*
Troubles du système nerveux	étourdissements	amnésie, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, léthargie, altération de la mémoire, somnolence	syncope
Troubles oculaires		vision trouble	
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges	
Troubles cardiaques			palpitations, tachycardie
Troubles vasculaires			hypertension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			irritation de la gorge
Troubles gastro-intestinaux		constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, glossodynie, ulcération buccale, nausées, gêne buccale, douleur buccale, vomissements	douleurs abdominales (hautes), décoloration de la muqueuse buccale*, affection de la muqueuse buccale, exfoliation de la muqueuse buccale*, stomatite, décoloration dentaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	douleur au site d'application, asthénie, sensation d'être anormal ou d'ivresse, malaise	irritation au site d'application

SOC MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 jusqu'à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 jusqu'à < 1/100
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute	

* signalés dans les études ouvertes de suivi à long terme : un seul cas de bigéminisme ventriculaire a été signalé bien que celui-ci se soit produit dans le cadre d'une allergie aiguë aux noix.

Voir également les rubriques 4.4, 4.5 et 4.7.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il n'y a eu aucun cas de surdosage volontaire par SATIVEX. Toutefois, des signes et symptômes de surdosage/intoxication ont été observés au cours d'une étude sur l'effet de SATIVEX sur l'intervalle QT portant sur 257 sujets ayant reçu 18 pulvérisations sur une période de 20 minutes deux fois par jour. Il s'agissait de réactions évoquant une intoxication aiguë par agonisme des récepteurs CB1, comprenant des étourdissements, des hallucinations, des délires, une paranoïa, une tachycardie ou une bradycardie avec hypotension. Chez 3 des 41 sujets ayant reçu 18 pulvérisations deux fois par jour, l'intoxication s'est présentée comme une psychose toxique transitoire qui a disparu à l'arrêt du traitement. 22 sujets ayant reçu plusieurs fois la dose recommandée ont accompli avec succès la période d'étude de 5 jours.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques, code ATC : N02BG10.

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SATIVEX dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la spasticité. Voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation chez les enfants.

Mécanisme d'action

Au sein du système endocannabinoïde humain (SEC), les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 se trouvent essentiellement dans les terminaisons nerveuses, où ils jouent un rôle de rétrocontrôle de la fonction synaptique. Le THC agit en tant qu'agoniste partiel à la fois des récepteurs CB1 et CB2, en reproduisant les effets des endocannabinoïdes, qui moduleraient les effets des neurotransmetteurs (par ex. en réduisant les effets excitateurs des neurotransmetteurs tels que le glutamate).

Dans les modèles animaux de SEP et de spasticité, il a été prouvé que les agonistes des récepteurs CB amélioraient la rigidité des membres et la fonction motrice. Ces effets ont été bloqués par des antagonistes des récepteurs CB, et les souris déficientes en récepteurs CB1 ont présenté une spasticité plus intense. Chez le modèle murin d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) chronique et récurrente, SATIVEX a réduit de manière dose-dépendante la rigidité des membres postérieurs.

Expérience clinique

SATIVEX a été étudié à des doses allant jusqu'à 48 pulvérisations par jour lors d'essais cliniques contrôlés d'une durée maximale de 19 semaines, chez plus de 1500 patients atteints de SEP. Au cours des essais pivots visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de SATIVEX pour l'amélioration des symptômes chez des patients atteints de spasticité modérée à sévère en raison d'une sclérose en plaques (SEP), l'efficacité primaire a été mesurée au moyen d'une échelle d'évaluation numérique (EEN) allant de 0 à 10 points sur laquelle les patients ont indiqué le niveau moyen des symptômes liés à leur spasticité au cours des dernières 24 heures, où 0 représentait aucune spasticité et 10 la pire spasticité possible.

Dans un premier essai de phase 3 contrôlé versus placebo sur une période de traitement de 6 semaines, la différence par rapport au placebo s'est avérée statistiquement significative mais la pertinence de la différence entre les traitements qui était de 0,5 à 0,6 point sur l'EEN allant de 0 à 10 points était cliniquement discutable. Dans une analyse sur les répondeurs, 40 % des sujets sous SATIVEX et 22 % des sujets sous placebo ont répondu au traitement, en utilisant comme critère de réponse une diminution de plus de 30 % du score de l'EEN.

Une seconde étude de phase 3 évaluant le traitement sur 14 semaines n'est pas parvenue à démontrer un effet significatif du traitement. La différence de score sur l'EEN par rapport au placebo était de 0,2 point.

L'hypothèse a été émise que dans les analyses des changements moyens de score, l'effet clinique du traitement chez certains patients pouvait être en partie masqué par les données provenant des sujets non répondeurs. Dans des analyses comparant les scores sur l'EEN avec l'impression globale de changement selon le patient (PGI), il a été estimé qu'une réponse de 19 % sur l'EEN représentait une amélioration cliniquement pertinente de la PGI et une réponse de 28 % représentait une grande amélioration de la PGI. Dans les analyses exploratoires à posteriori combinant les deux études ci-dessus, une diminution du seuil de l'EEN de 20 % après une période d'essai de quatre semaines, était prédictive d'une éventuelle réponse définie comme une diminution de 30 %.

Un troisième essai de phase 3 comprenait une période d'essai thérapeutique formalisée de 4 semaines avant la randomisation. L'objectif de cet essai était d'évaluer le bénéfice de la poursuite du traitement chez les patients ayant obtenu une réponse initiale au traitement. 572 patients atteints de SEP et de spasticité réfractaire ont reçu SATIVEX en simple aveugle pendant 4 semaines. Après 4 semaines de traitement actif, 273 sujets ont obtenu une diminution d'au moins 20 % du symptôme de spasticité sur l'EEN, dont 241 ont satisfait aux critères d'entrée de randomisation, avec un changement moyen par rapport au début du traitement de -3,0 points sur l'EEN de 10 points. Ces patients ont ensuite été randomisés soit pour continuer à recevoir le traitement actif, soit pour passer sous placebo pour la phase d'essai en double aveugle de 12 semaines, soit une durée totale de traitement de 16 semaines.

Au cours de la phase en double aveugle, les scores moyens sur l'EEN pour les patients recevant SATIVEX sont généralement restés stables (par rapport à la randomisation, changement moyen du score sur l'EEN de -0,19), alors que pour les patients passés sous placebo les scores moyens sur l'EEN ont augmenté (le changement moyen du score sur l'EEN était de +0,64 et le changement médian était de +0,29). La différence* entre les groupes de traitement était de 0,84 ($IC_{95\%}$: -1,29 -0,40).

* Différence ajustée pour le centre, le score de l'EEN à l'évaluation initiale et le statut ambulatoire.

Parmi les patients qui ont présenté à la semaine 4 une diminution de 20 % sur l'EEN par rapport à leur score initial à l'inclusion et qui ont poursuivi l'essai afin de recevoir le traitement randomisé, 74 % des patients sous SATIVEX et 51 % des patients sous placebo ont obtenu une diminution de 30 % à la semaine 16.

Les résultats pour la phase randomisée de 12 semaines sont présentés ci-dessous pour les critères d'évaluation secondaires. La majorité des critères d'évaluation secondaires ont présenté un schéma similaire au score obtenu sur l'EEN ; les patients qui continuaient à recevoir SATIVEX ont maintenu l'amélioration observée depuis la période de traitement initiale de 4 semaines, alors que les patients passés sous placebo ont baissé :

Score d'Ashworth modifié pour la spasticité :	SATIVEX -0,1 ; placebo +1,8 Différence ajustée : -1,75 ($IC_{95\%}$: -3,80 ; 0,30)
Fréquence des spasmes (par jour) :	SATIVEX -0,05 ; placebo +2,41 Différence ajustée :-2,53 ($IC_{95\%}$: -4,27 ; -0,79)
Perturbation du sommeil à cause de la spasticité (EEN de 0 à 10):	SATIVEX -0,25 ; placebo +0,59 Différence ajustée : -0,88 ($IC_{95\%}$: -1,25 ; -0,51)
Marche chronométrée sur 10 mètres (secondes) :	SATIVEX -2,3 ; placebo +2,0 Différence ajustée :-3,34 ($IC_{95\%}$: -6,96 ; 0,26)
Index de motricité (bras et jambe) :	Aucune différence entre les groupes de traitement n'a été observée.
Indice de Barthel des activités de la vie quotidienne :	Rapport de cotes (Odds ratio - OR) pour l'amélioration : 2,04

L'impression globale de changement selon le patient (OR = 1,71), l'impression globale de changement selon l'aidant (OR = 2,40) et l'impression globale de changement selon le médecin (OR = 1,96) ont toutes démontré une supériorité statistiquement significative de SATIVEX sur le placebo.

Le bénéfice de la poursuite du traitement à long terme a été étudié dans un essai de sevrage randomisé, contrôlé contre placebo, en groupes parallèles chez des sujets recevant un traitement à long terme par SATIVEX. 36 patients ayant reçu, préalablement à l'essai, le traitement par SATIVEX pendant une période moyenne de 3,6 ans ont été randomisés pour, soit poursuivre le traitement par SATIVEX, soit passer sous placebo pendant 28 jours. Le critère d'évaluation primaire était le délai jusqu'à l'échec du traitement, défini comme la période entre le premier jour du traitement randomisé et une augmentation de 20 % sur l'EEN ou un arrêt prématuré du traitement randomisé. 44 % des patients sous SATIVEX et 94 % des patients sous placebo ont connu un échec du traitement, hazard ratio (HR) de 0,335 ($IC_{95\%}$: 0,16 ; 0,69).

Dans une étude conçue pour identifier le risque d'abus, SATIVEX administré à la dose de 4 pulvérisations consécutives ne différait pas significativement du placebo. Des doses plus élevées de SATIVEX de 8 à 16 pulvérisations consécutives ont montré un risque d'abus comparable à celui observé après administration de doses équivalentes de dronabinol, un THC de synthèse.

Dans une étude sur l'intervalle QTc, une dose de SATIVEX consistant en 4 pulvérisations en 20 minutes deux fois par jour a été bien tolérée, alors qu'une dose considérablement suprathérapeutique de 18 pulvérisations en 20 minutes deux fois par jour a entraîné des effets psychoactifs et une détérioration cognitive.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de SATIVEX ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, menée pendant 12 semaines et portant sur 72 enfants et adolescents âgés de 8 à 18 ans atteints de paralysie cérébrale ou de lésions traumatiques du système nerveux central. La phase contrôlée par placebo a été suivie par une phase d'extension en ouvert de 24 semaines. La dose quotidienne maximale autorisée dans cette étude était de 12 pulvérisations et la période de titration portait sur 9 semaines. Au départ, la plupart des patients présentaient une altération grave de la fonction motrice (échelle de classification des fonctions motrices brutes niveau IV ou V). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le changement du score de gravité de la spasticité par rapport au départ, mesuré selon une échelle d'évaluation numérique (EEN) allant de 0 à 10 et rapportée par le personnel soignant.

Après 12 semaines de traitement, le changement moyen par rapport aux valeurs initiales des scores EEN de gravité de la spasticité des participants traités par SATIVEX était de -1,850 (écart-type de 1,9275) et de -1,573 chez les participants du groupe placebo (écart-type de 2,0976). La différence moyenne des moindres carrés entre les deux groupes (-0,166, IC 95% -1,119, 0,787) n'était pas statistiquement significative (p = 0,7291).

Aucun nouveau résultat en matière de sécurité n'a été identifié dans cette étude.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 8 ans (voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'utilisation chez la population pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration de SATIVEX (4 pulvérisations), le THC et le CBD sont absorbés assez rapidement et apparaissent dans le plasma dans les 15 minutes suivant une administration buccale unique. Avec SATIVEX, une Cmax moyenne d'environ 4 ng/mL a été obtenue 45 à 120 minutes après une administration unique d'une dose de 10,8 mg de THC, et la tolérance était en général bonne, avec peu d'effets psychoactifs significatifs.

Lors de l'administration de SATIVEX avec les aliments, la Cmax moyenne et l'ASC pour le THC étaient 1,6 et 2,8 fois supérieurs comparés à l'administration à jeun. Les paramètres correspondants pour le CBD augmentaient de 3,3, et 5,1 fois.

Il existe un degré élevé de variabilité des paramètres pharmacocinétiques entre les patients. Après l'administration d'une dose unique de SATIVEX (4 pulvérisations) à jeun, les concentrations plasmatiques moyennes de THC ont présenté un coefficient de variation (CV) de 57,3 % pour la Cmax (intervalle de 0,97 à 9,34 ng/mL) et de 58,5 % pour une ASC (intervalle de 4,2 à 30,84 h*ng/mL). De même, le pourcentage de CV pour le CBD était de 64,1 % (intervalle de 0,24 à 2,57 ng/mL) et de 72,5 % (intervalle de 2,18 à 14,85 ng/mL) respectivement pour les mêmes paramètres. Après 9 jours

consécutifs d'administration du traitement, le pourcentage des valeurs de CV pour les mêmes paramètres étaient de respectivement 54,2% (intervalle Cmax = 0,92-6,37) et 37,4 % (ASC_{0-t} = 5,34-15,01 h*ng/mL) pour le THC et 75,7% (intervalle C_{max} 0,34-3,39 ng/mL) et 46,6% (ASC_{0-t} = 2,40-13,19 h*ng/mL) pour le CBD.

Il existe un degré élevé de variabilité intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques après une administration unique ou une administration répétée du traitement. Parmi les 12 sujets qui ont reçu quatre pulvérisations de SATIVEX en une dose unique, huit ont présenté des diminutions de la C_{max} et trois ont présenté des augmentations après neuf jours d'une administration de doses multiples (1 abandon). Pour le CBD, sept ont présenté des diminutions de la Cmax et quatre ont présenté des augmentations après une administration de doses multiples.

Lorsque SATIVEX est administré par voie buccale, les concentrations plasmatiques de THC et d'autres cannabinoïdes sont plus faibles par rapport aux concentrations obtenues après l'inhalation de cannabinoïdes à une dose similaire. Une dose de 8 mg d'extrait de THC vaporisé, administré par inhalation, a entraîné une C_{max} plasmatique moyenne de plus de 100 ng/mL dans les minutes suivant l'administration, avec un effet psychoactif important.

Le tableau présente les paramètres pharmacocinétiques pour SATIVEX, l'extrait de THC vaporisé et le cannabis fumé :

	C_{max} du THC ng/mL	T_{max} du THC minutes	$ASC_{(0-t)}$ du THC ng/mL/min
SATIVEX (fournissant 21,6 mg de THC)	5,40	60	1362
Extrait de THC vaporisé en inhalation (fournissant 8 mg de THC)	118,6	17,0	5987,9
Cannabis fumé* (fournissant 33,8 mg de THC)	162,2	9,0	Aucune donnée

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

Distribution

Les cannabinoïdes étant hautement lipophiles, ils sont rapidement absorbés et distribués dans les tissus adipeux. Les concentrations sanguines résultantes après l'administration buccale de SATIVEX sont inférieures à celles obtenues en inhalant la même dose de THC car l'absorption est plus lente et la redistribution dans les tissus adipeux est rapide. En outre, une partie du THC subit un métabolisme de premier passage hépatique et est transformée en 11-OH-THC, le premier métabolite du THC, qui subit ensuite une oxydation supplémentaire en 11-nor-9-COOH-THC, le métabolite le plus abondant du THC. De même, le CBD est transformé en 7-OH-CBD. Le THC est fortement lié aux protéines (~97 %). Le THC et le CBD peuvent être stockés pendant une période allant jusqu'à quatre semaines dans les tissus adipeux d'où ils sont lentement libérés dans la circulation sanguine à des concentrations infra-thérapeutiques, puis métabolisés et excrétés par l'urine et les fèces.

Biotransformation

Le THC et le CBD sont métabolisés dans le foie. En outre, une partie du THC subit un métabolisme de premier passage hépatique et est transformée en 11-OH-THC, le premier métabolite du THC, qui subit ensuite une oxydation supplémentaire en 11-nor-9-COOH-THC, le métabolite le plus abondant du THC. De même, le CBD est transformé en 7-OH-CBD. L'isoenzyme 2C9 du cytochrome hépatique humain P450 catalyse la formation du 11-OH-THC, le métabolite primaire, qui est ensuite métabolisé par le foie en d'autres composants, y compris le 11-nor-carboxy-Δ9-THC (THC-COOH), le métabolite le plus abondant dans l'urine et le plasma humains. La sous-famille P450-3A catalyse la formation d'autres métabolites hydroxylés mineurs. Le CBD subit une métabolisation intense et plus de 33 métabolites ont été identifiés dans l'urine. La principale voie métabolique est l'hydroxylation puis l'oxydation en C-7, suivie par une hydroxylation supplémentaire dans les groupes pentyle et propényle. Le principal métabolite oxydé identifié est l'acide CBD-7-oïque contenant une chaîne latérale hydroxyéthyle.

Voir rubrique 4.5 pour des informations concernant les interactions médicamenteuses et le métabolisme par le système enzymatique du cytochrome P450.

Transporteurs

In vitro et aux concentrations cliniques pertinentes, SATIVEX n'inhibe pas les transporteurs suivants : BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et glycoprotéine-P.

Élimination

D'après les études cliniques avec SATIVEX, une analyse pharmacocinétique non compartimentale indique que la demi-vie d'élimination terminale plasmatique de premier ordre est de 1,94, 3,72 et 5,25 heures pour le THC et de 5,28, 6,39 et 9,36 pour le CBD après l'administration de 2, 4 et 8 pulvérisations respectivement.

D'après la littérature, l'élimination plasmatique des cannabinoïdes oraux est biphasique, avec une demi-vie initiale d'environ quatre heures, et des demi-vies d'élimination terminales de l'ordre de 24 à 36 heures, voire plus longues. Les cannabinoïdes sont distribués dans l'ensemble de l'organisme ; ils sont fortement liposolubles et s'accumulent dans les tissus adipeux. La libération des cannabinoïdes par les tissus adipeux est responsable de la longue demi-vie d'élimination terminale.

Au cours d'une étude pharmacocinétique spécifique sur l'insuffisance hépatique, une dose unique buccale de 4 pulvérisations de SATIVEX (soit 10,8 mg de THC et 10 mg de CBD) n'a pas mis en évidence de différence significative de la clairance du THC ou du CBD entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et les individus contrôles sains. Cependant, la clairance était considérablement réduite et la demi-vie d'élimination prolongée dans la cohorte de sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les effets dans les études non cliniques n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale recommandée chez l'humain, ce qui indique que ces effets ont donc peu de pertinence clinique.

Les études de toxicité sur la reproduction menées avec les extraits de THC et CBD présents dans SATIVEX n'ont pas montré d'effets indésirables, que ce soit sur la fertilité masculine ou féminine, en termes de nombre d'accouplements des animaux, de nombre de mâles et de femelles fertiles, ou bien sur les indices de copulation ou de fertilité. Une diminution du poids absolu des épididymes a été observée, avec un niveau de dose « sans effet » de 25 mg/kg/jour (150 mg/m^2) pour la fertilité masculine. Lors d'études chez le rat, les niveaux de dose « sans effet » pour les effets sur la survie embryonnaire et fœtale précoce étaient d'environ 1 mg/kg/jour (6 mg/m^2), ce qui est proche ou inférieur au niveau de dose maximal prévisible de SATIVEX chez l'homme. Aucun élément de preuve n'indiquant une quelconque activité tératogène chez le rat ou le lapin n'a été observé à des doses considérablement supérieures aux doses maximales prévisibles chez l'homme. Toutefois, dans une étude pré et postnatale chez le rat, la survie des ratons et le comportement d'allaitement ont été affectés à des doses de 2 et 4 mg/kg/jour (12 et 24 mg/m^2 respectivement). Les données provenant de la littérature ont montré des effets nuisibles du THC et/ou du CBD sur le nombre et la mobilité des spermatozoïdes.

En raison de la nature lipophile des cannabinoïdes, des études chez l'animal ont confirmé des concentrations considérables de cannabinoïdes dans le lait maternel.

Après une administration répétée, les cannabinoïdes sont concentrés dans le lait maternel (concentrations 40 à 60 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques). Des doses supérieures aux doses cliniques normales peuvent perturber les taux de croissance des nourrissons allaités.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethanol anhydre.

Propylène glycol.

Huile essentielle de menthe poivrée.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Stabilité après première ouverture :

- Flacon de 10 mL : 42 jours à partir de la date d'ouverture.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Une fois le flacon entamé, il n'est pas nécessaire de conserver le produit au réfrigérateur mais il doit être conservé à une température n'excédant pas 25°C.

Conserver en position verticale.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon pulvérisateur de verre ambré de type I (le flacon de 10 mL est en verre ambré gainé plastique) muni d'une pompe doseuse composée d'un tube plongeur en polypropylène et d'un goulot en élastomère couvert d'un capuchon en polypropylène. La pompe doseuse administre 100 microlitres par pulvérisation.

Présentation : 10 mL.

Le flacon de 10 mL permet d'administrer, après amorçage, jusqu'à 90 pulvérisations de 100 microlitres.

SATIVEX est disponible dans une boîte contenant 3 flacons pulvérisateurs.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

JAZZ PHARMACEUTICALS IRELAND LTD
5TH FLOOR
WATERLOO EXCHANGE
WATERLOO ROAD
DUBLIN
D04 E5W7
IRLANDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 276 612 0 4 : 10 mL en flacon (verre), boîte de 3.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours ; prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ou prescription sur ordonnance sécurisée).

Prescription initiale hospitalière semestrielle réservée aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation.

Renouvellement non restreint.