ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sativex Spray zur Anwendung in der Mundhöhle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält:
38-44 mg und 35-42 mg von zwei Extrakten (Dickextrakte) aus *Cannabis sativa* L., folium cum flore (Cannabisblätter und -blüte), entsprechend 27 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und 25 mg Cannabidiol.
Extraktionsmittel: Flüssiges Kohlenstoffdioxid.

Ein Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält:
2,7 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und 2,5 mg Cannabidiol (CBD).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält bis zu 40 mg Ethanol pro Sprühstoß (100 Mikroliter Spray).
Dieses Arzneimittel enthält 52 mg Propylenglykol pro Sprühstoß (100 Mikroliter Spray).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung
Gelb-bräunliche Lösung in einer Sprühflasche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sativex ist ausschließlich für die Anwendung in der Mundhöhle vorgesehen.

Sativex ist als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten anti-spastischen Medikation vorgesehen.

Die Behandlung muss von einem Arzt mit Fachwissen über die Behandlung dieser Patientengruppe begonnen und überwacht werden.

Erwachsene:
Die Sprühflasche vor der Anwendung schütteln. Das Spray sollte an verschiedenen Stellen des Mundhöhlenbereichs angewendet werden und die Stelle der Anwendung jedes Mal geändert werden.

Patienten sollten darüber informiert werden, dass es bis zu 2 Wochen dauern kann, bis die optimale Dosierung gefunden wird und dass Nebenwirkungen während dieser Zeit auftreten können; am häufigsten sind Schwindelgefühle. Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise schwach und klingen nach einigen Tagen ab. Ärzte sollten jedoch erwägen, die aktuelle Dosierung beizubehalten, die

Dosierung zu reduzieren oder die Behandlung zumindest zeitweise je nach Schwere und Intensität zu unterbrechen.

Die Anwendung von Sativex in Verbindung mit Mahlzeiten sollte möglichst standardisiert erfolgen, um Schwankungen in der Bioverfügbarkeit zu minimieren (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus können der Beginn oder das Absetzen einer begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln eine erneute Titrierung der Dosis erfordern (siehe Abschnitt 4.5).

Titrationsphase:

Um die optimale Dosis zu erreichen, wird eine Titrationsphase benötigt. Die Anzahl und der Zeitpunkt der Sprühstöße ist von Patient zu Patient unterschiedlich.
Die Anzahl der Sprühstöße sollte entsprechend des Schemas in der untenstehenden Tabelle jeden Tag erhöht werden. Die Nachmittags-/Abenddosierung sollte zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen 16 Uhr und der Bettruhe genommen werden. Wenn die Morgendosierung eingenommen wird, sollte sie zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Aufwachen und Mittag genommen werden. Der Patient kann die Dosis schrittweise um 1 Sprühstoß pro Tag erhöhen auf höchstens 12 Sprühstöße pro Tag, bis eine optimale Linderung der Symptome erreicht ist. Zwischen den Sprühstößen sollten Abstände von mindestens 15 Minuten liegen.

Tag	**Anzahl der Sprühstöße am Morgen**	**Anzahl der Sprühstöße am Abend**	Gesamtanzahl der Sprühstöße pro Tag
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

Erhaltungsphase:

Nach der Titrationsphase sollten Patienten die optimale erreichte Dosis beibehalten. Die mittlere Dosis für Patienten mit Multipler Sklerose bei klinischen Studien beträgt acht Sprühstöße pro Tag. Sobald die optimale Dosis erreicht wurde, können Patienten die Dosen je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit über den Tag verteilen. Retitration nach oben oder nach unten kann angemessen sein, wenn sich der Zustand des Patienten oder die Begleitmedikation ändert oder wenn störende Nebenwirkungen auftreten. Dosen über 12 Sprühstöße pro Tag werden nicht empfohlen.

Bewertung des Arztes

Vor Beginn der Behandlung sollte eine gründliche Einschätzung der Schwere von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen und des Ansprechens auf eine andere herkömmliche anti-spastische Arzneimitteltherapie erfolgen. Sativex ist nur für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer

Spastik indiziert, die mangelhaft auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Das Ansprechen des Patienten auf Sativex sollte nach vier Wochen Behandlung überprüft werden. Falls keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen während dieses Anfangstherapieversuchs beobachtet wird, sollte die Behandlung beendet werden. In den klinischen Studien wurde dies als eine Mindestverbesserung von 20 % von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen auf einer vom Patienten mitgeteilten Bewertungsskala von 0-10 definiert (siehe Abschnitt 5.1). Der Nutzen der Langzeitbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

Pädiatrische Bevölkerung

Sativex wird nicht zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Zerebralparese oder traumatischer Verletzung des zentralen Nervensystems durchgeführt, und die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit waren negativ. Die Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben

Ältere Menschen

Es wurden keine speziellen Studien zu älteren Patienten durchgeführt, obwohl Patienten bis zu einem Alter von 90 Jahren an den klinischen Studien teilgenommen haben. Da ältere Menschen jedoch anfälliger dafür sein können, Nebenwirkungen im Zentralnervensystem zu entwickeln, sollte besonders auf die persönliche Sicherheit geachtet werden, etwa bei der Zubereitung von warmen Mahlzeiten und Getränken.

Patienten mit erheblicher Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Daten mit Mehrfachdosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Sativex kann Patienten mit leichter Leberinsuffizienz ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Eine Verabreichung an Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wird aufgrund fehlender Informationen über das Anreicherungspotenzial von THC und CBD bei chronischer Dosierung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Es liegen keine Studien für Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Allerdings kann in diesen Teilpopulationen die Wirkung von Sativex übermäßig verstärkt oder verlängert sein. Es wird bei dieser Patientengruppe eine regelmäßige klinische Bewertung durch einen Arzt mit Erfahrung empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Sativex ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit auf Cannabisextrakte oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- mit einer bekannten oder vermuteten Anamnese oder Familienanamnese von Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Krankheit; Anamnese von schwerer Persönlichkeitsstörung oder einer anderen erheblichen psychiatrischen Störung mit Ausnahme von einer Depression, die mit ihrem zugrundeliegenden Zustand in Verbindung steht.
- die stillen (in Hinblick auf die beachtlichen Mengen von Cannabinoiden, die in der Muttermilch wahrscheinlich enthalten sein können, und die möglichen Entwicklungsstörungen bei Kindern).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwache oder mäßige Schwindelanfälle werden häufig berichtet. Dies tritt am häufigsten in den ersten Wochen der Behandlung auf.

Sativex wird zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da nicht ausreichend Daten zur Sicherheit und zur Wirksamkeit vorliegen.

Änderungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks wurden nach der Einführung der Anfangsdosis beobachtet, so dass Vorsicht während der Anfangsdosistitration dringend geboten ist. Bei der Verwendung von Sativex wurden Ohnmachtsanfälle beobachtet. Die Anwendung von Sativex bei Patienten mit einer schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung wird nicht empfohlen. Bei der Anwendung von Sativex bei gesunden Freiwilligen mit bis zu 18 Sprühstößen zweimal täglich gab es jedoch keine klinisch bedeutsamen Änderungen der QTc-, PR- oder QRS-Intervalldauer, Herzfrequenz oder des Blutdrucks.

Solange keine weiteren Informationen verfügbar sind, sollte bei der Behandlung von Patienten mit einer Anamnese von Epilepsie oder rezidiven Anfällen vorsichtig vorgegangen werden.

Psychiatrische Symptome wie Angst, Illusionen, Stimmungsschwankungen und paranoide Vorstellungen wurden während der Behandlung mit Sativex berichtet. Diese sind wahrscheinlich das Ergebnis von vorübergehenden Effekten auf das ZNS und sind im Allgemeinen von mildem bis mäßigem Schweregrad und gut verträglich. Man kann davon ausgehen, dass sie nachlassen, wenn die Sativex Medikation reduziert oder unterbrochen wird.

Desorientierung (oder Verwirrung), Halluzinationen und Wahnvorstellungen oder vorübergehende psychotische Reaktionen wurden ebenfalls berichtet und in einigen Fällen konnte ein Zusammenhang zwischen der Sativex Anwendung und Suizidgedanken nicht ausgeschlossen werden. In allen diesen Fällen sollte die Anwendung von Sativex sofort beendet und der Patient überwacht werden, bis das Symptom vollständig abgeklungen ist.

Es besteht das Risiko eines Anstiegs von Stürzen bei Patienten, deren Spastik reduziert wurde und deren Muskelstärke nicht ausreicht, um Haltung und Gang aufrechtzuerhalten. Zusätzlich zu einem erhöhten Sturzrisiko könnten die Nebenwirkungen von Sativex im Zentralnervensystem, insbesondere bei älteren Patienten, eine Auswirkung auf verschiedene Aspekte der persönlichen Sicherheit haben, wie etwa bei der Zubereitung von Mahlzeiten und heißen Getränken.

Obwohl ein theoretisches Risiko besteht, dass es zu einer additiven Wirkung bei muskelrelaxierenden Wirkstoffen wie Baclofen und Benzodiazepinen kommt und dadurch das Risiko von Stürzen erhöht wird, wurde dies nicht bei klinischen Studien mit Sativex beobachtet. Patienten sollten aber vor dieser Möglichkeit gewarnt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Sativex könnte die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern (siehe Abschnitt 4.5). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Sativex eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Sativex die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern kann. Deshalb sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, über die Dauer der Therapie mit Sativex und drei Monate nach Beendigung der Therapie eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Schwangerschaft und Stillzeit: siehe Abschnitt 4.6

Patienten, die eine Anamnese von Suchtmittelmissbrauch haben, können eher dazu neigen, Sativex ebenfalls zu missbrauchen (siehe Abschnitt 5.1).

Das abrupte Ende einer Langzeitbehandlung mit Sativex hat nicht zu einem einheitlichen Muster oder Zeitprofil von entzugsartigen Erscheinungen geführt. Die wahrscheinliche Folge ist begrenzt auf vorübergehende Schlaf-, Gefühls- oder Appetitsstörungen bei manchen Patienten. Es wurde keine Erhöhung der täglichen Dosierung bei Langzeitanwendung beobachtet, und die von den Patienten selbst berichtete „Rauschwirkung“ war gering. Aus diesem Grund ist eine Abhängigkeit von Sativex unwahrscheinlich.

Es wurden Nebenwirkungen berichtet, die mit der Art der Anwendung des Medikaments in Verbindung gebracht werden könnten. Reaktionen an der Anwendungsstelle bestanden hauptsächlich aus milden bis mäßigen stechenden Schmerzen zum Zeitpunkt der Anwendung. Zu den häufigen Reaktionen an der Anwendungsstelle gehören Schmerzen an der Anwendungsstelle, Schmerzen und Beschwerden im Mundbereich, Dysgeusie, Mundschleimhautaphthen und Glossodynie. Es wurden zwei Fälle von möglicher Leukoplakie beobachtet, aber keiner davon wurde histologisch bestätigt; ein dritter Fall stand nicht im Zusammenhang. Deshalb sollten Patienten, bei denen Beschwerden oder Aphthen an der Anwendungsstelle des Medikaments auftreten, die Anwendungsstelle im Mund wechseln und sollten nicht weiterhin auf die wunde oder entzündete Mundschleimhaut sprühen. Es sollte ebenfalls bei einer Langzeitanwendung eine regelmäßige Untersuchung der Mundschleimhaut durchgeführt werden. Falls Läsionen oder persistente Schmerzen auftreten, sollte die Medikation unterbrochen werden, bis die Symptome vollständig abklingen.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass im Falle von Auslandreisen die Mitnahme dieses Medikaments in manchen Ländern illegal sein kann. Sie sollten dazu aufgefordert werden, vor der Reise den rechtlichen Status von Sativex zu überprüfen.

Sonstige Bestandteile
100 Mikroliter Sativex enthalten bis zu 40 mg Ethanol, entsprechend 50% Volumenprozent Ethanol. Die maximale Tagesdosis von etwa 480 mg entspricht (bei einem Erwachsenen von 70 kg Gewicht) in etwa der Menge von 10 ml Bier oder 5 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.
Dieses Arzneimittel enthält 52 mg Propylenglycol pro 100 Mikroliter.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Potenzial von Sativex andere Arzneimittel zu beeinflussen
In vitro wurde beobachtet, dass Sativex in Konzentrationen weit über denen, die klinisch wahrscheinlich erreicht werden, ein reversibler Inhibitor von CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 und 2C19 ist. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten auch, dass Sativex in klinisch relevanten Konzentrationen das Potenzial für eine zeitabhängige Hemmung von CYP3A4 hatte. Das CYP3A4-Enzym wird voraussichtlich schnell inaktiviert. Die gleichzeitige Verabreichung von Sativex mit anderen CYP3A4-Substraten kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration des Begleitmedikaments führen. Eine Überprüfung des Dosierungsschemas dieser Arzneimittel ist angeraten.

Eine *In-vitro*-CYP-Induktionsstudie zeigte, dass die Plasmakonzentrationen von THC und CBD, die bei klinischen Dosen von Sativex auftreten, ausreichen könnten, um eine Induktion von CYP1A2, 2B6 und CYP3A4 auf mRNA-Ebene zu bewirken. Die gleichzeitige Verabreichung von Sativex mit anderen Arzneimitteln, die durch diese Cytochrom P-450-Enzyme metabolisiert werden, kann den Stoffwechsel dieser anderen Arzneimittel beschleunigen und ihre Wirksamkeit verringern. Hierzu zählen z.B. Cumarine, Statine, Betablocker und Corticosteroide. Wenn empfindliche CYP-Substrate zusammen mit Sativex verabreicht werden, wird eine Überprüfung des Dosierungsschemas dieser Substrate angeraten.

UGT-Enzyme
In einer *In-vitro*-Studie wurde festgestellt, dass Sativex in Konzentrationen, die klinisch erreicht werden konnten, die UGT-Enzyme UGT1A9 und UGT2B7 inhibiert. Vorsicht ist geboten, wenn Sativex mit Begleitmedikamenten verschrieben wird, die ausschließlich von beiden oder einem dieser UGTs metabolisiert werden (z. B. Propofol und bestimmte antivirale Arzneimittel). Patienten mit genetischen Glucuronidierungstörungen (z. B. Gilbert-Syndrom) können erhöhte Serumkonzentrationen von Bilirubin aufweisen und müssen mit Vorsicht behandelt werden, wenn Sativex gleichzeitig verabreicht wird.

Potenzial von anderen Arzneimitteln Sativex zu beeinflussen
Die zwei Hauptbestandteile von Sativex, Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), werden vom Cytochrom-P450- und dem UGT-Enzymsystem verstoffwechselt.

Cytochrom P-450 Enzymhemmung

Die Begleitbehandlung mit dem CYP3A4-Hemmer Ketoconazol führte zu einer Erhöhung von C_{max} und AUC von THC (1,2- bzw. 1,8-fach), seines Hauptmetabolits 11-OH-THC (3- bzw. 3,6-fach) und von CBD (2- bzw. 2-fach). Daher kann eine erneute Dosistitration erforderlich sein, wenn während der Behandlung mit Sativex eine Begleitbehandlung mit CYP3A4-Hemmern (z.B. Itraconazol, Ritonavir, Clarythromycin) begonnen oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Die Begleitbehandlung von Sativex (4 Sprühstöße) mit dem CYP2C9-Inhibitor Fluconazol (200-mg-Kapsel) führte zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} von THC um 22 % und einer mittleren AUC von 32 %. Die Exposition gegenüber dem Metaboliten 11-OH-THC nahm ebenfalls um etwa das 2,1-fache und das 2,5-fache für C_{max} und AUC zu, was darauf hindeutet, dass Fluconazol den nachfolgenden Metabolismus von THC hemmen kann. Die C_{max} von CBD stieg ebenfalls um etwa 40 %, aber es gab keine signifikante Veränderung der AUC. Es gab auch keine signifikante Veränderung der Exposition gegenüber 7-OH-CBD, obwohl eine Zunahme (um bis zu 2,2-fach basierend auf C_{max} und AUC) des weniger wichtigen, zirkulierenden Stoffwechselproduktes von CBD, dem 6-OH CBD, beobachtet wurde. Die klinische Relevanz dieser Arzneimittelwechselwirkung ist nicht vollständig verstanden. Dennoch ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Sativex mit potenten CYP2C9-Inhibitoren Vorsicht geboten, da diese zu einer erhöhten Exposition gegenüber THC, CBD und deren Metaboliten führen kann.

Cytochrom P-450 Enzyminduktion

Nach der Behandlung mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin wurden Reduktionen von C_{max} und AUC von THC (40- bzw. 20-prozentige Reduktion), seines Hauptmetabolits (85- bzw. 87-prozentige Reduktion) und CBD (50- bzw. 60-prozentige Reduktion) beobachtet. Daher sollte eine Begleitbehandlung mit starken Enzyminduktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) wann immer möglich vermieden werden.

Falls erforderlich, wird eine sorgfältige Dosistitration empfohlen, insbesondere während der ersten zwei Wochen, nachdem die Behandlung mit dem Enzyminduktor beendet wurde.

Allgemein

Vorsicht ist geboten bei Hypnotika, Sedativa und Arzneimitteln mit möglicherweise sedierender Wirkung, da es zu einer additiven Wirkung bei Sedierung und muskelrelaxierender Wirkung kommen kann.

Obwohl es nicht mehr Nebenwirkungen bei Patienten gab, die Anti-Spastik-Wirkstoffe mit Sativex bereits anwenden, sollte bei der begleitenden Verwendung von Sativex mit solchen Wirkstoffen vorsichtig umgegangen werden, da es zur Reduktion des Muskeltonus und der Muskelkraft kommen kann, was ein größeres Risiko von Stürzen zur Folge hat.

Bei Sativex kann es zu Wechselwirkungen mit Alkohol kommen, wodurch die Koordination, Konzentration und die Fähigkeit zur schnellen Reaktion beeinträchtigt wird. Generell sollten alkoholische Getränke während der Anwendung von Sativex vermieden werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosisänderung. Patienten sollten darüber informiert werden, dass bei Alkoholgenuss während der Behandlung mit Sativex die additive Wirkung im ZNS ihre Verkehrstüchtigkeit und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen und das Risiko von Stürzen erhöhen kann.

Hormonelle Kontrazeptiva

Es wurde beobachtet, dass Sativex Arzneimittel-metabolisierende Enzyme und Transporter *in vitro* induziert. Sativex könnte die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern. Daher sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen hinsichtlich der Wirkung von Sativex auf die Fortpflanzung vor. Obwohl keine Wirkung auf die Fruchtbarkeit beobachtet wurde, zeigten unabhängige Untersuchungen an Tieren, dass Cannabinoide die Spermatogenese beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollten Männer und gebärfähige Frauen verlässliche Verhütungsmethoden über die Dauer der Therapie und drei Monate nach Beendigung der Therapie einsetzen.

Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte geraten werden, während der Sativex-Therapie alternative, nicht-hormonelle/zuverlässige Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung zu verwenden

Schwangerschaft
Sativex sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, außer die Vorteile der Behandlung überwiegen die möglichen Gefahren für den Fötus bzw. Embryo.

Stillzeit
Verfügbare Daten zur Pharmakodynamik und Toxizität bei Tieren haben gezeigt, das Sativex bzw. seine Metabolite in die Muttermilch übergehen (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Da ein Risiko für das gestillte Baby nicht ausgeschlossen werden kann, ist Sativex in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
In Fertilitätsstudien bei Nagetieren wirkte sich die Behandlung mit Sativex nicht auf die Fertilität der untersuchten Männchen oder Weibchen aus. Auch die Fertilität der Jungen wurde durch eine Behandlung der Mutter mit Sativex nicht beeinträchtigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sativex kann zu Nebenwirkungen wie Schwindel und Schläfrigkeit führen, wodurch das Urteilsvermögen und die Ausführung von qualifizierten Aufgaben beeinträchtigt werden kann. Patienten sollten nicht fahren, Maschinen bedienen oder an gefährlichen Aktivitäten teilnehmen, falls sie eine erhebliche Wirkung auf das Zentralnervensystem wie Schwindel oder Schläfrigkeit erfahren. Patienten sollten sich darüber im Klaren sein, dass Sativex in einigen Fällen zu Bewusstlosigkeit geführt hat.

Dieses Medikament kann die kognitive Funktion und die Fähigkeit des Patienten, sicher zu fahren, beeinträchtigen. Bei der Verschreibung dieses Arzneimittels sollte den Patienten Folgendes gesagt werden:

- Das Medikament kann Ihre Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen
- Fahren Sie erst dann, wenn Sie wissen, wie das Medikament bei Ihnen wirkt
- Überprüfen Sie die nationale Gesetzgebung, um sich über die Bestimmungen für das Fahren unter dem Einfluss dieses Medikaments zu informieren

4.8 Nebenwirkungen

An dem klinischen Programm von Sativex haben bislang 1.500 MS-Patienten in placebokontrollierten Studien und nicht verblindeten Langzeitstudien teilgenommen, bei denen einige Patienten bis zu 48 Sprühstöße pro Tag erhielten.

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den ersten vier Wochen der Exposition waren Schwindelanfälle, die hauptsächlich während der Anfangstitrationsphase auftreten, und Müdigkeit. Diese Reaktionen sind üblicherweise schwach bis mäßig und lassen nach einigen Tagen nach, selbst wenn die Behandlung fortgeführt wird (siehe Abschnitt 4.2). Bei Einhaltung der empfohlenen

Dosierung gemäß Titrationsschema, wurde das Auftreten von Schwindelanfällen und Müdigkeit in den ersten vier Wochen stark reduziert.
Die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit einem plausiblen Zusammenhang zu Sativex aus placebokontrollierten Studien bei MS-Patienten sind nach den System Organ Classes (SOC) unten angegeben (einige dieser Nebenwirkungen können durch die Grunderkrankung hervorgerufen sein).

MedDRa SOC	**Sehr häufig ≥ 1/10**	**Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Rachenkatarrh
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie (einschließlich reduzierter Appetit), erhöhter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Desorientierung, Dissoziation, euphorische Stimmung	Halluzination (unbestimmt, auditiv, visuell), Sinnestäuschungen, Paranoia, Suizidgedanken Wahnvorstellungen*
Störungen des Nervensystems	Schwindelanfälle	Amnesie, Gleichgewichtsstörung, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Schläfrigkeit	Synkope
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen			Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Hustenreiz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Konstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Glossodynie, Mundschleimhautaphthen, Nausea, Unbehagen und Schmerzen in der Mundhöhle, Erbrechen	Abdominalschmerz (oben), Mundschleimhautverfärbung*, Mundschleimhautstörung, Mundschleimhautexfoliation*, Stomatitis, Zahnverfärbung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Schmerzen an der Verwendungsstelle, Asthenie, Unbehagen, Trunkenheitsgefühl, Indisposition	Reizung an der Verwendungsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz	

*in nicht verblindeten Langzeitstudien berichtet

Es wurde ein einziger Fall von Herzrhythmusstörung berichtet, obwohl dies im Zusammenhang mit einer akuten Nussallergie stand.

Siehe auch Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.7.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen mit der absichtlichen Überdosierung von Sativex bei Patienten. In einer sorgfältigen QT-Studie von Sativex mit 257 Patienten wurden jedoch bei 18 Sprühstößen über einen Zeitraum von 20 Minuten zweimal täglich Anzeichen und Symptome von Überdosierung/Vergiftung beobachtet. Diese bestanden aus akuten, durch übermäßige Aktivierung der CB_1-Rezeptoren bedingte intoxikationsartige Reaktionen wie Schwindelgefühl, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Paranoia, Tachykardie oder Bradykardie mit Hypotonie. Bei drei von 41 Patienten mit einer Dosis von 18 Sprühstößen zweimal täglich trat dies in Form einer vorübergehenden toxischen Psychose auf, die sich nach Beendigung der Behandlung legte. 22 Patienten, die diese die empfohlene Dosis mehrfach übersteigende Menge erhielten, beendeten erfolgreich die 5-tägige Studiendauer.

Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch und unterstützend erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika
ATC-Code: N02BG10

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sativex eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Spastik gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Wirkmechanismus
Als Teil des menschlichen Endocannabinoid-Systems (ECS) sind Cannabinoid-Rezeptoren, CB_1- und CB_2-Rezeptoren vorwiegend an den Nervenenden zu finden, wo sie bei der retrograden Regulation der synaptischen Funktion mitwirken. THC wirkt als ein partieller Agonist sowohl am CB_1- als auch CB_2-Rezeptor und ahmt die Wirkung von Endocannabinoiden nach, die die Wirkung von Neurotransmittern regulieren können (z. B. die Wirkung von exzitatorischen Neurotransmittern wie Glutamat reduzieren).

Bei tierexperimentellen Modellen von MS und Spastik führten CB-Rezeptor-Agonisten zu einer Linderung der Steifigkeit der Gliedmaßen und zur Verbesserung der Motorik. Diese Wirkung wird durch CB-Antagonisten verhindert. CB_1-Knockout-Mäuse zeigen eine schwerere Spastik. Im CREAE-Maus-Modell (chronisch rezidivierende experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis) führte Sativex zu einer dosisabhängigen Reduktion der Steifigkeit der hinteren Gliedmaßen.

Klinische Erfahrung

Sativex wurde bei Dosen von bis zu 48 Sprühstößen/Tag in kontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 19 Wochen bei mehr als 1.500 MS-Patienten untersucht. In den Zulassungsstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sativex bei der Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS) war die Primäreffizienzmessung eine numerische Rating-Skala (NRS) von 0 bis 10 Punkten, auf der die Patienten das durchschnittliche Niveau ihrer mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen in den vergangenen 24 Stunden angaben und auf der 0 für keine Spastik steht und 10 für die schwerstmögliche Spastik.

In einer ersten placebokontrollierten Phase-III-Studie über eine 6-wöchige Behandlungszeit erreichte der Unterschied zu Placebo eine statistische Bedeutung, aber der Unterschied zwischen den Behandlungen von 0,5 bis 0,6 Punkten auf der NRS von 0-10 Punkten war von fragwürdiger klinischer Bedeutung. In einer Responder-Analyse sprachen 40 % Sativex und 22 % Placebo auf die Behandlung an, dabei wurde als Kriterium eine mehr als 30-prozentige Reduktion des NRS-Wertes verwendet.

Eine zweite 14-wöchige Phase-III-Studie zeigte keinen erheblichen therapeutischen Effekt. Der Unterschied zu Placebo beim NRS-Wert betrug 0,2 Punkte.

Es wurde postuliert, dass ein klinisch nutzbringender therapeutischer Effekt bei einigen Patienten teilweise durch Daten von nicht ansprechenden Patienten in den Untersuchungen der durchschnittlichen Veränderungen überdeckt sein könnte. Bei Auswertungen, die die NRS-Werte mit der Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (PGI) verglichen, wurde geschätzt, dass eine 19-prozentige NRS-Reaktion eine klinisch bedeutende Verbesserung der PGI darstellt und eine Reaktion von 28 % die PGI „stark verbessert“. Bei explorativen kombinierten Post-hoc-Analysen der beiden oben genannten Studien wurde eine 4-wöchige Versuchszeit mithilfe eines 20-prozentigen NRS-Schwellenwertes als prädiktiv erachtet für therapeutisches Ansprechen, das als eine 30-prozentige Reduktion definiert ist.

Eine dritte Phase-III-Studie enthielt eine formalisierte 4-wöchige Studiendauer vor der Randomisierung. Das Ziel der Studie war es, den Vorteil einer fortgeführten Behandlung für Patienten, die eine Anfangsreaktion auf die Behandlung zeigten, einzuschätzen. 572 Patienten mit MS und refraktärer Spastik erhielten alle über vier Wochen einfach verblindet Sativex. Nach vier Wochen aktiver Behandlung erzielten 273 eine Reduktion von mindestens 20 % der NRS für das Spastiksymptom, 241 davon erfüllten das Einschlusskriterium für die Randomisierung, mit einer durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Beginn der Behandlung von -3,0 Punkten auf der 10-Punkte NRS. Diese Patienten wurden anschließend randomisiert, um entweder weiterhin Verum zu erhalten oder zu Placebo für die 12-wöchige doppelblinde Phase der Gesamtbehandlungsdauer von 16 Wochen zu wechseln.

Während der doppelblinden Phase blieben die durchschnittlichen NRS-Werte der Patienten, die Sativex erhielten stabil, (durchschnittliche Veränderung ab Randomisierung des NRS-Wertes -0,19), während die durchschnittlichen NRS-Werte für Patienten, die zu Placebo wechselten, sich erhöhten (die durchschnittliche Veränderung des NRS-Wertes betrug +0,64 und der Mittelwert lag bei +0,29). Der Unterschied* zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,84 (95 % CI -1,29, -0,40).
* Unterschied angepasst für mittlere, Grund-NRS und Allgemeinzustand.

Von den Patienten, die eine 20-prozentige Reduktion bei der Untersuchung des NRS-Wertes in Woche 4 hatten und die Studie fortführten, um eine randomisierte Behandlung zu erhalten, erreichten 74 % (Sativex) und 51 % (Placebo) eine 30-prozentige Reduktion in Woche 16.

Die Ergebnisse über die 12-wöchige randomisierte Phase sind unten für die sekundären Endpunkte angegeben. Die Mehrheit der sekundären Endpunkte zeigten ein ähnliches Muster wie der NRS-Wert, wobei Patienten, die weiterhin Sativex erhielten, die in der ersten 4-wöchigen Behandlungsphase beobachtete Verbesserung beibehielten, während sich bei Patienten, die zu Placebo wechselten, der Zustand verschlechterte.

Modifizierte Ashworth-Skala für Spastizitätssymtpome:	Sativex -0,1; Placebo +1,8; Angepasster Unterschied -1,75 (95 % CI -3,80, 0,30)
Spasmushäufigkeit (pro Tag):	Sativex -0,05; Placebo +2,41 Angepasster Unterschied -2,53 (95 % CI -4,27, -0,79)
Schlafstörung durch Spastik: (NRS 0 bis 10)	Sativex -0,25; Placebo +0,59; Angepasster Unterschied -0,88 (95 % CI -1,25, -0,51)
Zeitlich gemessenes 10-Meter-Gehen (Sekunden):	Sativex -2,3; Placebo +2,0; Angepasster Unterschied -3,34 (95 % CI -6,96, 0,26)
Index für aktiven Bewegungsablauf (Arm und Bein):	Es wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.
Barthel-Index zur Messung der Aktivitäten des täglichen Lebens:	Quotenverhältnis für die Verbesserung: 2,04

Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (OR=1,71), Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Pfleger (OR=2,40) und Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Arzt (OR=1,96) zeigten alle eine statistisch signifikante Überlegenheit von Sativex über Placebo.

Der langfristige Vorteil einer fortgeführten Behandlung wurde in einer placebokontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Absetzungsstudie bei Patienten mit einer langfristigen Verwendung von Sativex untersucht. Sechsunddreißig Patienten, die vor der Studie im Durchschnitt 3,6 Jahre lang Sativex verwendet hatten wurden randomisiert, um entweder mit der Sativex-Behandlung fortzufahren oder zu Placebo für 28 Tage zu wechseln. Der Hauptendpunkt war die Zeit bis zum Versagen der Behandlung, definiert als die Zeit vom ersten Tag der randomisierten Behandlung bis zu einem 20-prozentigen Anstieg der NRS oder eines vorzeitigen Abbruchs der randomisierten Behandlung. Ein Behandlungsversagen trat bei 44 % der Sativex-Patienten auf und bei 94 % der Placebo-Patienten. Der Risiko-Quotient betrug 0,335 (95 % CI 0,16, 0,69).

In einer Studie, die das Missbrauchspotential feststellen sollte, unterschied sich Sativex bei einer Dosis von 4 gleichzeitig verwendeten Sprühstößen nicht erheblich von Placebo. Höhere Dosen von Sativex von 8 bis 16 gleichzeitig verwendeten Sprühstößen zeigten ein Missbrauchspotential, das vergleichbar mit entsprechenden Dosen von Dronabinol, einem synthetischen THC, ist. In einer QTc-Studie wurde eine Dosis von 4 Sprühstößen Sativex über 20 Minuten zweimal täglich gut vertragen, aber eine wesentlich supratherapeutische Dosis von 18 Sprühstößen über 20 Minuten zweimal täglich führte zu einer erheblichen Psychoaktivität und kognitiver Verschlechterung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der Verwendung von Sativex (vier Sprühstöße) werden sowohl THC als auch CBD ziemlich schnell resorbiert und sind im Plasma innerhalb von 15 Minuten nach einer Anwendung in der Mundhöhle nachweisbar. Bei Sativex wurde eine mittlere C_{max} (maximale Plasmakonzentration) von etwa 4 ng/ml nach ungefähr 45-120 Minuten nach der Verwendung einer einzigen Dosis von 10,8 mg THC erreicht und wurde allgemein gut vertragen mit geringem Auftreten einer signifikanten Psychoaktivität.

Wenn Sativex zu den Mahlzeiten angewendet wurde, waren die durchschnittliche C_{max} und AUC von THC 1,6 und 2,8-mal höher als im nüchternen Zustand. Die entsprechenden Parameter für CBD erhöhten sich um das 3,3- bzw. 5,1-Fache.

Es besteht ein hoher Grad an Variabilität bei pharmakokinetischen Parametern zwischen den Patienten. Nach der Verwendung einer einzelnen Dosis von Sativex (vier Sprühstöße) unter nüchternen Bedingungen zeigte das mittlere Plasmaniveau von THC 57,3 % CV (variation coefficient)

für C_{max} (Bereich 0,97-9,34 ng/ml) und 58,5 % CV für AUC (area under the curve) (Bereich 4,2-30,84 h*ng/ml). Ähnlich betrug % CV für CBD 64,1 % (Bereich 0,24-2,57 ng/ml) und 72,5 % (Bereich 2,18-14,85 ng/ml) für die jeweils gleichen Parameter. Nach neun aufeinanderfolgenden Tagen der Dosierung betrugen die Werte von % CV für die gleichen Parameter jeweils 54,2 % (C_{max}-Bereich = 0,92-6,37) und 37,4 % (AUC_0-t = 5,34-15,01 h*ng/ml) für THC und 75,7 % (C_{max}-Bereich 0,34-3,39 ng/ml) und 46,6 % (AUC_0-t = 2,40-13,19 h*ng/ml) für CBD.

Es liegt ein hoher Grad an Variabilität bei den pharmakokinetischen Parametern bei Patienten nach einer einzelnen und wiederholten Dosis vor. Von 12 Patienten, die vier Sprühstöße von Sativex als eine einzelne Dosis erhielten, kam es bei acht nach neun Tagen der mehrfachen Dosierung zur Reduktion von C_{max}, während es bei drei Patienten zum Anstieg kam (1 Abbruch). Bei CBD kam es bei sieben zur Reduktion von C_{max} **nach einer mehrfachen Dosierung, während es bei vier Patienten zum Anstieg kam.**
Wenn Sativex in der Mundhöhle angewendet wird, ist der Gehalt von THC und anderen Cannabinoiden geringer als nach einer Inhalation von Cannabinoiden in einer ähnlichen Dosis. Eine Dosis von 8 mg von verdampftem THC-Extrakt, die durch Inhalation verabreicht wird, führte innerhalb von Minuten nach der Anwendung zu einer mittleren Plasma-C_{max} von mehr als 100 ng/ml mit einer bedeutenden Psychoaktivität.

Tabelle mit PK-Parametern für Sativex, für verdampftes THC-Extrakt und gerauchtes Cannabis

	C_{max} THC ng/ml	T_{max} (Zeit zwischen Applikation und Erreichen der maximalen Plasmakonzentration) THC Minuten	$AUC_{(0-t)}$ THC ng/ml/min
Sativex (mit 21,6 mg THC)	5,40	60	1362
Inhalierter verdampfter THC-Extrakt (mit 8 mg THC)	118,6	17,0	5987,9
Gerauchtes Cannabis* (mit 33,8 mg THC)	162,2	9,0	Keine Daten

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

Verteilung
Da Cannabinoide höchst lipophil sind, werden sie schnell absorbiert und im Körperfett verteilt. Die entstehenden Konzentrationen im Blut nach einer Verwendung von Sativex in der Mundhöhle sind niedriger als die durch Inhalation der gleichen Dosis von THC erreichten, da die Absorption langsamer und die Wiederverteilung in die Fettgewebe schnell ist. Zusätzlich durchläuft ein Teil des THC einen hepatischen First-Pass-Stoffwechsel zu 11-OH-THC, dem ersten Stoffwechselprodukt von THC, das dann weiter oxidiert wird zu 11-nor-9-COOH-THC, dem häufigsten Stoffwechselprodukt von THC, und CBD auf ähnliche Weise zu 7-OH-CBD. Die Proteinbindung von THC ist hoch (~97 %). THC und CBD können bis zu vier Wochen in den Fettgeweben gelagert werden, aus denen sie langsam in subtherapeutischen Mengen zurück in den Blutstrom freigesetzt, dann verstoffwechselt und über den Urin und Faeces ausgeschieden werden.

Biotransformation
THC und CBD werden in der Leber verstoffwechselt. Zusätzlich durchläuft ein Teil des THC einen hepatischen First-Pass-Stoffwechsel zu 11-OH-THC, dem ersten Stoffwechselprodukt von THC, das dann weiter oxidiert wird zu 11-nor-9-COOH-THC, dem häufigsten Stoffwechselprodukt von THC, und CBD auf ähnliche Weise zu 7-OH-CBD. Das menschliche hepatische P_{450}-2C9-Isoenzym katalysiert die Bildung des Hauptstoffwechselprodukts 11-OH-THC, das dann weiter durch die Leber

zu anderen Verbindungen, einschließlich des am häufigsten vorhandenen Stoffwechselprodukts im menschlichen Plasma und Urin 11-nor-carboxy-Δ^9-THC (THC-COOH), verstoffwechselt wird. Die P_{450}-3A-Unterfamilie katalysiert die Bildung von anderen hydroxylierten weniger wichtigen Stoffwechselprodukten. CBD wird extensiv verstoffwechselt. Es wurden mehr als 33 Stoffwechselprodukte im Urin ausgemacht. Die wichtigste Stoffwechselart ist die Hydroxylierung und Oxidation bei C-7, gefolgt von der weiteren Hydroxylierung in Pentyl- und Propenyl-Gruppen. Das wichtigste ausgemachte oxidierte Stoffwechselprodukt ist CBD-7-oic-Säure mit einer Hydroxyethyl-Seitenkette.

Weitere Informationen zur Arzneimittelwechselwirkung und Stoffwechsel durch das Cytochrom-P_{450}-Enzymsystem siehe Abschnitt 4.5.

Transporter
In vitro wurden die folgenden Transporter von Sativex in klinisch relevanten Konzentrationen nicht inhibiert: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 und P-Glykoprotein.

Elimination
Eine nicht kompartimentäre PK(Pharmakokinetik)-Analyse in klinischen Studien mit Sativex zeigt, dass die terminale Eliminationshalbwertzeit erster Ordnung aus dem Plasma für THC 1,94, 3,72 und 5,25 Stunden und für CBD 5,28, 6,39 und 9,36 Stunden nach der Verwendung von jeweils 2, 4 und 8 Sprühstößen betrug.

Laut der Literatur ist die Elimination von oralen Cannabinoiden aus Plasma biphasisch mit einer Anfangshalbwertszeit von ungefähr vier Stunden und die terminale Eliminationshalbwertszeiten betragen 24 bis 36 Stunden oder länger. Cannabinoide werden im ganzen Körper verteilt. Sie sind hoch fettlöslich und sammeln sich im Fettgewebe an. Die Freisetzung von Cannabinoiden aus dem Fettgewebe ist verantwortlich für die verlängerte terminale Eliminationshalbwertszeit.

In einer spezifischen PK-Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen zeigte eine einzelne Gabe von 4 Sativex-Sprühstößen (10,8 mg THC und 10 mg CBD) in die Mundhöhle keinen signifikanten Unterschied in der Clearance von THC oder CBD zwischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung und gesunden Kontrollpersonen. Allerdings gab es eine deutlich reduzierte Clearance und eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit in den Kohorten von Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wirkungen in nicht klinischen Studien wurden nur beobachtet bei Expositionen, die über die maximale menschliche Exposition ausreichend hinausgehen und nur wenig Bedeutung für die klinische Verwendung haben.

Reprotoxizitätsstudien, die mit den THC- und CBD-Extrakten in Sativex durchgeführt wurden, zeigten keine Nebenwirkungen weder hinsichtlich männlicher noch weiblicher Fruchtbarkeit in Hinblick auf die Anzahl der Paarungen von Tieren, die Anzahl von fruchtbaren Männchen und Weibchen oder Kopulation oder Fruchtbarkeitsindizes. Es kam zu einem reduzierten absoluten Gewicht der Nebenhoden bei einer „wirkungslosen“ Dosierung von 25 mg/kg/Tag (150 mg/m²) für die männliche Fruchtbarkeit. Die “wirkungslosen” Dosierungen für Wirkungen auf das frühe Embryonen- und Fötenüberleben bei Studien mit Ratten betrugen ungefähr 1mg/kg/Tag (6 mg/m²), was nahe oder niedriger als die wahrscheinliche Höchstdosierung von Sativex beim Menschen ist. Es gab keine Spur von teratogener Aktivität weder bei Ratten noch bei Kaninchen bei Dosierungen, die beachtlich über die wahrscheinlichen Höchstdosierungen beim Menschen hinausgehen. In einer prä- und postnatalen Rattenstudie wurden jedoch die Überlebenschancen der Jungen und das Fütterungsverhalten durch Dosen von 2 und 4 mg/kg/Tag (jeweils 12 und 24 mg/m²) verschlechtert. Die Daten in der Literatur zeigen eine negative Wirkung von THC und/oder CBD auf die Spermienanzahl und –motilität.

Bei Tierstudien wurden erwartungsgemäß aufgrund des lipophilen Charakters der Cannabinoide beachtliche Mengen von Cannabinoiden in der Muttermilch gefunden. Nach einer wiederholten Dosierung werden Cannabinoide in der Muttermilch konzentriert (40- bis 60-mal die Plasmamenge). Dosen, die über normale klinische Dosen hinausgehen, können das Wachstum von gestillten Säuglingen beeinträchtigen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol
Propylenglykol
Pfefferminzöl

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:
10 ml-Sprühflasche: 42 Tage nach Anbruch

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Sobald die Sprühflasche geöffnet und verwendet wird, ist die Lagerung im Kühlschrank nicht notwendig, aber nicht über 25 °C lagern.
Aufrecht lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Typ-I-Braunglas-Sprühflasche (10 ml-Behälter aus braunem, kunststoffbeschichtetem Glas) mit einer Dosierpumpe mit einem Polypropylensteigrohr und Elastomerhals mit einer Polypropylenkappe darauf. Die Dosierpumpe liefert 100 Mikroliter pro Sprühstoß.

Packungsgröße: 10 ml.

Die Packung mit 10 ml ermöglicht nach der Vorbereitung bis zu 90 Betätigungen (Sprühstöße) von 100 Mikrolitern.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 oder 12 Glassprühflaschen pro Umkarton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2012120221

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 01 Januar 2013
Verlängerung der zulassung 01 Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig,
Betäubungsmittel