

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sativex solução para pulverização bucal.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

38-44 mg e 35-42 mg de dois extratos (sob a forma de extratos moles) de *Cannabis sativa* L., folium *cum flore* (folha e flor de canábis) correspondentes a 27 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol e 25 mg de canabidiol.

Solvente de extração: Dióxido de carbono líquido.

Cada pulverização única de 100 microlitros contém:

2,7 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e 2,5 mg de canabidiol (CBD) de *Cannabis sativa* L.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada pulverização de 100 microlitros contém até 40 mg de etanol.

Cada pulverização de 100 microlitros contém 52 mg de propilenoglicol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para pulverização bucal.

Solução amarela/castanha num frasco nebulizador.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sativex é indicado como tratamento para a melhoria dos sintomas em doentes adultos com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla (EM), que não responderam de forma adequada a outra medicação antiespástica e que demonstraram uma melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados com a espasticidade durante um ensaio inicial da terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

Sativex é apenas para utilização por via bucal.

Sativex destina-se a ser utilizado juntamente com a medicação antiespástica corrente do doente.

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com competência especializada no tratamento desta população de doentes.

Adultos:

O frasco nebulizador deve ser agitado antes de utilizar e a pulverização deve ser dirigida para locais diferentes da superfície bucal, mudando o local de aplicação sempre que o medicamento é utilizado.

Os doentes devem ser informados de que pode demorar até 2 semanas para encontrar a dose ótima e que, durante esse período de tempo, podem ocorrer efeitos indesejáveis, dos quais o mais frequente são tonturas. Estes efeitos indesejáveis são geralmente ligeiros e resolvem-se em alguns dias. Contudo, os médicos devem considerar manter a dose, diminuir a dose ou interromper, pelo menos temporariamente o tratamento, dependendo da gravidade e da intensidade.

Para minimizar a variabilidade da biodisponibilidade no doente individual, a administração de Sativex deve ser normalizada o máximo possível em relação à ingestão de alimentos (ver secção 4.5). Adicionalmente, iniciar ou parar a administração concomitante de alguns medicamentos pode exigir nova titulação da dose (ver secção 4.5).

Período de titulação:

É necessário um período de titulação para se obter a dose ótima. O número e o momento adequado das pulverizações variam entre doentes.

O número de pulverizações deve aumentar todos os dias seguindo o padrão indicado na tabela abaixo. A dose da tarde/noite deve ser administrada em qualquer altura entre as 16:00 horas e o deitar. Quando for introduzida a dose matinal, esta deve ser administrada em qualquer altura entre o acordar e o meio-dia. O doente pode continuar a aumentar gradualmente a dose em 1 pulverização por dia, não excedendo um máximo de 12 pulverizações por dia, até obter o alívio ótimo dos sintomas. Deverá haver um intervalo de pelo menos 15 minutos entre as pulverizações.

| Dia | Número de pulverizações de manhã | Número de pulverizações de tarde/noite | (Número total de pulverizações por dia) |
|-----|----------------------------------|--|---|
| 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 |

Período de manutenção:

Após o período de titulação, os doentes são aconselhados a manter a dose ótima obtida. Em ensaios clínicos, a dose mediana em doentes com esclerose múltipla é de oito pulverizações por

dia. Assim que tiver sido atingida a dose ótima, os doentes podem distribuir as doses durante o dia de acordo com a resposta e tolerabilidade individuais. A repetição da titulação para aumentar ou diminuir a dose pode ser apropriada se ocorrerem alterações da gravidade do estado do doente, alterações da sua medicação concomitante ou no caso de se desenvolverem reações adversas perturbadoras. Não se recomendam doses superiores a 12 pulverizações por dia.

Exame pelo médico

Uma avaliação rigorosa da gravidade dos sintomas relacionados com a espasticidade e da resposta à medicação antiespástica padrão deve ser efetuada antes do início do tratamento. Sativex é indicado apenas em doentes com espasticidade moderada a grave que não responderam de forma adequada a outra medicação antiespástica. A resposta do doente a Sativex deve ser avaliada após quatro semanas de tratamento. Se não se observar uma melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados com a espasticidade durante este ensaio inicial da terapêutica o tratamento deve ser suspenso. Nos ensaios clínicos esta melhoria foi definida como sendo de pelo menos 20% dos sintomas relacionados com a espasticidade, numa escala de pontuação numérica comunicada pelo doente de 0-10 (ver secção 5.1). O valor do tratamento prolongado deve ser reavaliado periodicamente.

População pediátrica

A utilização de Sativex não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Foi realizado um ensaio clínico aleatorizado e controlado com placebo em crianças e adolescentes com paralisia cerebral ou lesão traumática do sistema nervoso central e os resultados relativamente a eficácia foram negativos. Os dados estão descritos na secção 5.1.

Idosos

Não foram realizados estudos específicos em doentes idosos, embora tenham sido incluídos em ensaios clínicos doentes até aos 90 anos de idade. Contudo, como os doentes idosos podem ter uma maior predisposição para desenvolverem algumas reações adversas do SNC, devem tomar-se precauções em termos de segurança pessoal, como por exemplo preparação de alimentos e bebidas quentes.

Doentes com compromisso significativo da função hepática ou renal

Não estão disponíveis dados relativos a doses múltiplas em indivíduos com compromisso hepático. Sativex pode ser administrado a doentes com compromisso hepático ligeiro sem qualquer ajuste da dose. A administração a doentes com compromisso hepático moderado ou grave não é aconselhada devido à inexistência de informação acerca do potencial de acumulação do THC e do CBD com uma administração crónica (ver secções 4.4 e 5.2).

Não existem estudos em doentes com compromisso da função renal. Contudo, nestas subpopulações, os efeitos de Sativex podem ser potenciados ou prolongados. Recomenda-se a avaliação clínica frequente por um médico nestas populações de doentes.

4.3 Contraindicações

Sativex é contraindicado em doentes:

- Com hipersensibilidade aos canabinóides ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Com antecedentes conhecidos ou suspeitos ou com antecedentes familiares de esquizofrenia ou de outras doenças psicóticas, antecedentes de perturbação grave da personalidade ou de outra perturbação significativa do foro psiquiátrico com exceção da depressão associada à doença subjacente.

- Que estão a amamentar (devido aos níveis consideráveis de canabinóides no leite materno e aos potenciais efeitos adversos sobre o desenvolvimento em lactentes).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tonturas de intensidade ligeira ou moderada são notificadas frequentemente. Estas ocorrem com mais frequência nas primeiras semanas de tratamento.

Foram observadas alterações da frequência do pulso e da pressão arterial após introdução da dose inicial, portanto, é essencial tomarem-se precauções durante a titulação da dose inicial. Observaram-se episódios de desmaio com a utilização de Sativex. Não é recomendada a utilização de Sativex em doentes com uma doença cardiovascular grave. Contudo, após administração a voluntários saudáveis de Sativex em doses até 18 pulverizações duas vezes por dia, não se observaram alterações clinicamente relevantes da duração dos intervalos QTc, PR ou QRS, da frequência cardíaca ou da pressão arterial.

Até estar disponível mais informação, devem tomar-se precauções durante o tratamento de doentes com antecedentes de epilepsia ou com recorrência de convulsões.

Durante o tratamento com Sativex foram notificados sintomas psiquiátricos como ansiedade, ilusões, alterações do humor e ideias paranoides. Estes são provavelmente consequência de efeitos transitórios sobre o SNC, sendo geralmente de intensidade ligeira a moderada e bem tolerados. Pode esperar-se a sua remissão após diminuição da dose ou interrupção do tratamento com Sativex.

Também foram notificadas desorientação (ou confusão), alucinações e crenças delirantes ou reações psicóticas transitórias e, em alguns casos, não pode ser excluída uma associação causal entre a administração de Sativex e a ideação suicida. Em qualquer destas circunstâncias, Sativex deve ser imediatamente interrompido e o doente monitorizado até que o sintoma esteja completamente resolvido.

Existe um risco de aumento da incidência de quedas em doentes cuja espasticidade diminuiu e cuja força muscular é insuficiente para manter a postura ou a marcha. Além de um risco acrescido de quedas, as reações adversas de Sativex sobre o SNC, particularmente nos doentes idosos, poderão ter potencialmente um impacto sobre vários aspetos da segurança pessoal, como por exemplo, a preparação de alimentos e bebidas quentes.

Embora exista um risco teórico de um possível efeito aditivo com relaxantes musculares como o baclofeno e as benzodiazepinas, aumentando consequentemente o risco de quedas, o mesmo não foi observado em ensaios clínicos com Sativex. Contudo, os doentes devem ser advertidos desta possibilidade.

Mulheres em idade fértil

Sativex pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.5).

As mulheres em idade fértil têm de utilizar uma contraceção de elevada eficácia enquanto tomarem Sativex. Não é atualmente conhecido se o Sativex pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais e, portanto, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem utilizar um método contraceptivo adicional durante toda a terapêutica e durante três meses após a descontinuação da terapêutica (ver secções 4.5 e 4.6).

Gravidez e aleitamento: consultar a secção 4.6.

Os doentes com antecedentes de abuso de substâncias podem ter uma maior predisposição para o abuso de Sativex (ver secção 5.1).

A interrupção abrupta do tratamento prolongado com Sativex não resultou num padrão consistente ou num perfil temporal de sintomas do tipo privação e a consequência provável limitar-se-á a perturbações transitórias do sono, emocionais e do apetite em alguns doentes. Não se observou um aumento da posologia diária com a utilização prolongada e os níveis de “intoxicação” notificados pelos próprios doentes são baixos. Por estas razões, a dependência de Sativex é improvável.

Foram notificadas reações adversas que poderão estar associadas à via de administração do medicamento. As reações no local de aplicação consistiram principalmente em picadas de intensidade ligeira a moderada no momento da aplicação. As reações frequentes no local de aplicação incluem dor no local de aplicação, dor e desconforto orais, disgeusia, ulceração bucal e glossodinia. Observaram-se dois casos de leucoplaquia possível, embora nenhum tenha sido confirmado histologicamente; um terceiro caso não estava relacionado. Tendo isto em consideração, os doentes que sintam desconforto ou tenham ulceração no local de aplicação do medicamento devem ser aconselhados a variar o local de aplicação na boca e que não devem continuar a efetuar pulverizações na membrana mucosa ferida ou inflamada. A inspeção regular da mucosa oral também é aconselhada na administração prolongada. No caso de se observarem lesões ou úlceras persistentes, a medicação deve ser interrompida até ocorrer a resolução completa.

Os doentes devem ser informados de que se viajarem para outro país, pode ser ilegal trazerem consigo este medicamento em alguns países. Deverão ser encorajados a verificar o estatuto legal antes de viajarem com Sativex.

Excipientes:

Cada 100 microlitros de Sativex contém até 40 mg de etanol, equivalente a 50% em volume de etanol, que é aproximadamente 480 mg por dose diária máxima (para um adulto com 70 kg) equivalente a cerca de 10 ml de cerveja ou 5 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

Este medicamento contém 52 mg de propilenoglicol em cada pulverização de 100 microlitros.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial do Sativex para afetar outros medicamentos

In vitro, observou-se que o Sativex era um inibidor reversível da CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 e 2C19 em concentrações que excediam em muito as que serão provavelmente alcançadas clinicamente. As investigações in vitro também demonstraram que o Sativex tinha o potencial para a inibição dependente do tempo da CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes. É expectável que a taxa de inativação da enzima CYP3A4 seja rápida.

A coadministração de Sativex com outros substratos da CYP3A4 pode resultar num aumento da concentração do medicamento concomitante no plasma. Aconselha-se uma revisão do regime posológico desse medicamento.

Os dados de um estudo de indução da CYP in vitro indicaram que as concentrações no plasma de THC e CBD derivadas de doses clínicas de Sativex podem ser suficientes para causar indução da CYP1A2, 2B6 e CYP3A4 a nível do mRNA. A coadministração de Sativex com outros medicamentos que sejam metabolizados através destas enzimas do citocromo P-450, pode acelerar o metabolismo e reduzir a atividade desses medicamentos, como por exemplo,

cumarinas, estatinas, bloqueadores beta e corticosteroides. Quando são coadministrados substratos sensíveis da CYP com o Sativex, aconselha-se uma revisão dos seus regimes posológicos.

Enzimas UGT

Num estudo in vitro, verificou-se que o Sativex inibia as enzimas UGT, UGT1A9 e UGT2B7 em concentrações que poderiam ser alcançadas clinicamente. Deverão tomar-se precauções ao prescrever Sativex com medicação concomitante que seja unicamente metabolizada por ambas ou uma destas UGTs (por exemplo, o Propofol e determinados antivirais). Os doentes com alterações genéticas a nível da glucoronidação (por exemplo, síndrome de Gilbert) podem apresentar concentrações séricas elevadas de bilirrubina e têm de ser tratados com precaução quando o Sativex é coadministrado.

Potencial para o Sativex ser afetado por outros medicamentos

Os dois componentes principais de Sativex, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são metabolizados pelo sistema enzimático do citocromo P450.

Inibição do citocromo P-450

O tratamento concomitante com o inibidor da CYP3A4 cetoconazol produziu um aumento da C_{max} e da AUC do THC (respetivamente de 1,2 e 1,8 vezes), do seu metabolito principal (respetivamente de 3 e 3,6 vezes) e do CBD (respetivamente de 2 e 2 vezes). Por conseguinte, se o tratamento medicamentoso concomitante com inibidores da CYP3A4 (p. ex., itraconazol, ritonavir, claritromicina) for iniciado ou interrompido durante o tratamento com Sativex, poderá ser necessária uma nova titulação da dose (ver secção 4.2).

O tratamento concomitante de Sativex (4 pulverizações) com o inibidor da CYP2C9 fluconazol (cápsula de 200 mg) resultou num aumento de 22% na C_{max} média do THC e de 32% na AUC média. A exposição ao metabolito 11-OH-THC também aumentou aproximadamente 2,1 vezes e 2,5 vezes a C_{max} e a AUC respetivamente, indicando que o fluconazol pode inibir o seu metabolismo subsequente. A C_{max} do CBD também aumentou aproximadamente 40%, mas não houve alteração significativa na AUC. Não houve alteração significativa na exposição ao 7-OH-CBD, embora tenha sido observado um aumento no metabolito menor do CBD em circulação, 6-OH CBD (até 2,2-vezes com base na C_{max} e na AUC). A relevância clínica desta interação medicamentosa não foi totalmente compreendida, no entanto devem tomar-se precauções na coadministração de Sativex com inibidores potentes da CYP2C9, uma vez que tal pode originar um aumento na exposição ao THC, ao CBD e aos respetivos metabolitos.

Indução do citocromo P-450

Após tratamento com o indutor da CYP3A4 rifampicina, observaram-se diminuições da C_{max} e da AUC do THC (diminuição, respetivamente, de 40% e 20%), do seu metabolito principal (diminuição, respetivamente, de 85% e 87%) e do CBD (diminuição, respetivamente, de 50% e 60%). Por conseguinte, o tratamento concomitante com indutores enzimáticos potentes (p. ex., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hipericão) deve ser evitado sempre que possível. Caso seja necessário, recomenda-se uma titulação cuidadosa, principalmente nas duas semanas após interrupção do indutor.

Gerai

Deve ter-se cuidado com hipnóticos, sedativos e medicamentos com efeitos sedativos potenciais porque pode existir um efeito aditivo sobre a sedação e os efeitos relaxantes musculares.

Embora não se tenha observado uma taxa mais elevada de acontecimentos adversos em doentes já medicados com antiespásticos e com Sativex, devem tomar-se precauções quando se coadministra

Sativex com este tipo de agentes, devido à possibilidade de ocorrer uma diminuição do tónus e potência muscular que produz um maior risco de quedas.

Sativex pode interagir com o álcool afetando a coordenação, concentração e capacidade de responder rapidamente. Em geral, as bebidas alcoólicas devem ser evitadas durante a utilização de Sativex, especialmente no início do tratamento ou quando se altera a dose. Os doentes devem ser advertidos de que se beberem álcool enquanto estiverem a utilizar Sativex os efeitos aditivos sobre o SNC podem prejudicar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas e aumentar o risco de quedas.

Contraceptivos hormonais

Observou-se que o Sativex induz as enzimas metabolizadoras do medicamento e transportadores *in vitro*.

Sativex pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais com ação sistémica e, portanto, as mulheres que usam contraceptivos hormonais com ação sistémica devem usar um segundo método de barreira adicional.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A experiência no ser humano no que respeita aos efeitos de Sativex sobre a reprodução é insuficiente. Embora não tenha sido observado qualquer efeito na fertilidade, uma investigação independente em animais demonstrou que os canabinoides afetam a espermatogénese (secção 5.3).

Por conseguinte, os homens e as mulheres com potencial para engravidar devem tomar precauções contraceptivas fiáveis durante a terapêutica e durante três meses após descontinuação da terapêutica.

As doentes que tomam contraceptivos hormonais devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo de barreira fiável, adicional, alternativo, não hormonal, durante a terapêutica com Sativex.

Gravidez

Sativex não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que se considere que os potenciais riscos para o feto e/ou embrião sejam superados pelo benefício do tratamento.

Aleitamento

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram a excreção de Sativex/metabolitos no leite (para mais informação ver secção 5.3).

O risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Sativex é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Em estudos de fertilidade em roedores, o tratamento com Sativex não teve efeito em machos ou fêmeas. Não se observou efeito na fertilidade da prole de mães tratadas com Sativex.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sativex pode produzir efeitos indesejáveis como tonturas e sonolência que podem alterar a capacidade de decisão e o desempenho de tarefas especializadas. Os doentes não devem conduzir, utilizar máquinas ou efetuar qualquer atividade perigosa se sentirem quaisquer efeitos significativos sobre o SNC, tais como tonturas ou sonolência. Os doentes devem estar cientes que Sativex é conhecido por causar alguns casos de perda de consciência.

Este medicamento pode diminuir a função cognitiva e afetar a capacidade de o doente conduzir em segurança. Ao prescrever este medicamento, os doentes devem ser informados de que:

- É provável que o medicamento afete a sua capacidade de conduzir
- Não devem conduzir até saberem como o medicamento os afeta
- Devem consultar a legislação nacional para determinar os requisitos para conduzir sob a influência deste medicamento

4.8 Efeitos indesejáveis

O programa clínico de Sativex incluiu até à data mais de 1500 doentes com EM em ensaios controlados com placebo e em estudos abertos a longo prazo nos quais alguns doentes utilizaram até 48 pulverizações por dia.

As reações adversas mais frequentemente notificadas nas primeiras quatro semanas de exposição foram tonturas, que ocorrem principalmente durante o período inicial de titulação, e fadiga. Estas reações são geralmente ligeiras a moderadas e resolvem-se em alguns dias, mesmo com a continuação do tratamento (ver secção 4.2). Quando se utilizou o esquema de titulação posológica recomendado, a incidência de tonturas e fadiga nas primeiras quatro semanas foi consideravelmente reduzida.

A frequência de acontecimentos adversos com uma relação plausível com Sativex, com base nos ensaios controlados com placebo em doentes com EM, de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos é a seguinte (alguns destes acontecimentos adversos podem ser parte da doença subjacente).

| Classes de Sistemas de Órgãos do MedDRA | Muito frequentes ≥ 1/10 | Frequentes ≥ 1/100 a <1/10 | Pouco frequentes ≥ 1/1000 a <1/100 |
|--|------------------------------------|--|--|
| Infeções e infestações | | | faringite |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | anorexia (incluindo diminuição do apetite), aumento do apetite | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | depressão, desorientação, dissociação, humor eufórico | alucinação (não especificada, auditiva, visual), ilusão, paranoia, ideação suicida percepção delirante* |
| Doenças do sistema nervoso | tonturas | amnésia, perturbação do equilíbrio, perturbação da atenção, disartria, disgeusia, letargia, perturbação da memória, sonolência | síncope |
| Afeções oculares | | visão desfocada | |
| Afeções do ouvido e do labirinto | | vertigens | |
| Cardiopatias | | | palpitações, taquicardia |
| Vasculopatias | | | hipertensão |

| Classes de Sistemas de Órgãos do MedDRA | Muito frequentes ≥ 1/10 | Frequentes ≥ 1/100 a <1/10 | Pouco frequentes ≥ 1/1000 a <1/100 |
|---|------------------------------------|--|---|
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | | irritação da garganta |
| Doenças gastrointestinais | | obstipação, diarreia, xerostomia, glossodinia, ulceração bucal, náuseas, desconforto oral, dor oral, vômitos | dor abdominal (região superior), descoloração da mucosa oral*, afeção da mucosa oral, esfoliação da mucosa oral*, estomatite, descoloração dos dentes |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | fadiga | dor no local de aplicação, astenia, sensação anormal, sensação de embriaguez, mal-estar | irritação no local de aplicação |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | | queda | |

* notificados em estudos abertos a longo prazo.

Foi notificado apenas um caso de bigeminia ventricular, no entanto este ocorreu no contexto de alergia aguda a frutos de casca dura.

Ver também as secções 4.4, 4.5 e 4.7.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P., através do Sítio da internet:

[http:// www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram) (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência de sobredosagem deliberada com Sativex em doentes. Contudo, num estudo exaustivo do intervalo QT em 257 indivíduos, com 18 pulverizações aplicadas durante um período de 20 minutos duas vezes por dia, observaram-se sinais e sintomas de sobredosagem/intoxicação. Estes consistiram em reações do tipo intoxicação aguda produzidas pelo agonismo CB1 incluindo tonturas, alucinações, delírio, paranoia, taquicardia ou bradicardia com hipotensão. Em três de 41 indivíduos com 18 pulverizações administradas duas vezes por dia, a sobredosagem manifestou-se sob a forma de uma psicose tóxica transitória que se resolveu

após suspensão do tratamento. Vinte e dois indivíduos que receberam este múltiplo considerável da dose recomendada, completaram com sucesso o período do estudo de 5 dias.

No caso de sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.10. Sistema Nervoso central. Analgésicos e antipiréticos.
Código ATC: N02BG10

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Sativex em um ou mais subgrupos da população pediátrica na espasticidade. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Mecanismo de ação

Como parte do sistema endocanabinóide humano, os recetores canabinóides, recetores CB1 e CB2, encontram-se predominantemente nas terminações nervosas onde desempenham um papel na regulação retrógrada da função sináptica. O THC atua como agonista parcial a nível dos recetores CB1 e CB2, simulando os efeitos dos endocanabinóides, os quais podem modular os efeitos dos neurotransmissores (p. ex., diminuir os efeitos dos neurotransmissores excitatórios como o glutamato).

Em modelos animais de EM e de espasticidade, os agonistas dos recetores CB demonstraram melhorar a rigidez dos membros e melhorar a função motora. Estes efeitos são prevenidos pelos antagonistas dos recetores CB, e os ratinhos knockout para o CB1 apresentaram uma espasticidade mais grave. No modelo da CREA (encefalomielite autoimune experimental recorrente crónica) em ratinhos, Sativex produziu uma diminuição da rigidez dos membros posteriores relacionada com a dose.

Experiência clínica

Sativex foi estudado em doses até 48 pulverizações/dia em ensaios clínicos controlados com uma duração de até 19 semanas em mais de 1500 doentes com EM. Nos ensaios de referência para avaliar a eficácia e segurança de Sativex para a melhoria de sintomas em doentes com espasticidade moderada a grave causada por esclerose múltipla (EM), a medida primária da eficácia foi uma Escala de Pontuação Numérica (Numeric Rating Scale - NRS) de 0 a 10 pontos, na qual os doentes indicavam o nível médio dos sintomas relacionados com a espasticidade durante as 24 horas precedentes, onde 0 corresponde a ausência de espasticidade e 10 é a espasticidade pior possível.

Num primeiro ensaio de Fase 3 controlado com placebo durante um período de tratamento de 6 semanas, a diferença em relação ao placebo atingiu uma significância estatística mas a relevância clínica da diferença entre tratamentos de 0,5 a 0,6 pontos na escala NRS de 0-10 pontos é contestável. Numa análise de respondedores, 40% em Sativex e 22% em placebo responderam ao tratamento utilizando o critério de superior a uma diminuição de 30% da escala NRS. Um segundo estudo de Fase 3 com a duração de 14 semanas não conseguiu demonstrar um efeito significativo do tratamento. A diferença em relação ao placebo na escala NRS foi de 0,2 pontos.

Foi postulado que um efeito do tratamento clinicamente útil em alguns doentes poderá ser parcialmente ocultado por dados de não respondedores nas análises das alterações médias. Em análises que compararam as pontuações da NRS com a impressão global do doente (PGI) da alteração, estimou-se que uma resposta de 19% com base na NRS representava uma melhoria clinicamente relevante da PGI e uma resposta de 28% representava “muito melhorado” na PGI. Em análises combinadas exploratórias post-hoc dos dois estudos acima mencionados, um período de ensaio de 4 semanas, utilizando um limite da resposta de 20% com base na NRS, foi preditivo de uma resposta eventual definida como uma diminuição de 30%.

Um terceiro ensaio de Fase 3 incorporou um período de ensaio terapêutico formalizado de 4 semanas antes da aleatorização. O objetivo do ensaio foi o de avaliar o benefício da continuação do tratamento em doentes que obtêm uma resposta inicial ao tratamento. Quinhentos e setenta e dois doentes com EM e espasticidade refractária foram todos medicados com Sativex em ocultação simples durante quatro semanas. Após quatro semanas em tratamento ativo, 273 doentes atingiram uma diminuição de pelo menos 20% na escala NRS de sintomas de espasticidade, dos quais 241 satisfizeram o critério de entrada de aleatorização, com uma alteração média em relação ao início do tratamento de -3,0 pontos na escala NRS de 10 pontos. Estes doentes foram depois aleatorizados para continuarem a receber o tratamento ativo ou para mudarem para o placebo durante a fase em dupla ocultação de 12 semanas, durante um total de 16 semanas de tratamento global.

Durante a fase em dupla ocultação, as pontuações médias da NRS nos doentes medicados com Sativex permaneceram de um modo geral estáveis (a alteração média em relação à aleatorização da pontuação da NRS foi de -0,19), enquanto que as pontuações médias da NRS de doentes que mudaram para o placebo aumentaram (a alteração média da pontuação da NRS foi de +0,64 e a alteração mediana foi de +0,29). A diferença* entre grupos de tratamento foi de 0,84 (IC 95%: -1,29; -0,40).

* Diferença ajustada em relação ao centro, NRS no início e estado em ambulatório

Dos doentes que apresentaram uma diminuição de 20% da escala NRS desde o rastreio, avaliada na semana 4 e continuaram no ensaio para receberem tratamento aleatorizado, 74% (Sativex) e 51% (placebo) obtiveram uma diminuição de 30% na semana 16.

Os resultados durante a fase com aleatorização de 12 semanas são indicados abaixo nos critérios de avaliação secundários. A maior parte dos critérios de avaliação secundários apresentaram um padrão semelhante ao da escala NRS, em que os doentes que continuaram a medicação com Sativex mantiveram a melhoria observada desde o período de tratamento inicial de 4 semanas, enquanto que os doentes que mudaram para placebo pioraram.

| | |
|---|--|
| Escala de Ashworth modificada para a espasticidade: | Sativex -0,1; Placebo +1,8; Diferença ajustada -1,75 (IC 95%: -3,80; 0,30) |
| Frequência de espasmos (por dia): | Sativex -0,05; Placebo +2,41; Diferença ajustada -2,53 (IC 95%: -4,27; -0,79) |
| Interrupção do sono devido à espasticidade: (NRS de 0 a 10) | Sativex -0,25; Placebo +0,59; Diferença ajustada -0,88 (IC 95%: -1,25; -0,51) |
| Marcha cronometrada de 10 metros (segundos): | Sativex -2,3; Placebo +2,0; Diferença ajustada -3,34 (IC 95%: -6,96; 0,26) |

Índice de motricidade (braço e perna): Não foram observadas diferenças entre os grupos de tratamento.

Atividades da vida quotidiana de Barthel: Razão de probabilidades (OR) da melhoria: 2,04

A impressão global do indivíduo da alteração (OR=1,71), a impressão global do prestador de cuidados da alteração (OR=2,40) e a impressão global do médico da alteração (OR=1,96) indicaram todas uma superioridade estatisticamente significativa de Sativex em relação ao placebo.

O benefício da continuação do tratamento a longo prazo foi estudado num ensaio de suspensão do tratamento, aleatorizado, com grupos paralelos, controlado com placebo, em indivíduos submetidos a tratamento prolongado com Sativex. Trinta e seis doentes com uma duração média de utilização de Sativex antes do ensaio de 3,6 anos foram aleatorizados para continuarem com o tratamento com Sativex ou para mudarem para o placebo durante 28 dias. O critério de avaliação primário foi o tempo até à falência terapêutica definida como o tempo desde o primeiro dia de tratamento aleatorizado até um aumento de 20% da NRS ou à suspensão prematura do tratamento aleatorizado. A falência terapêutica foi observada em 44% dos doentes medicados com Sativex e em 94% dos doentes medicados com placebo, razão do risco de 0,335 (IC 95%: 0,16; 0,69).

Num estudo concebido para identificar o seu abuso potencial, Sativex numa dose de 4 pulverizações tomadas numa ocasião não foi significativamente diferente em relação ao placebo. Doses mais elevadas de Sativex de 8 a 16 pulverizações tomadas numa ocasião não revelaram abuso potencial em comparação com doses equivalentes de dronabiol, um THC sintético. Num estudo do intervalo QTc, uma dose de Sativex de 4 pulverizações durante 20 minutos duas vezes por dia foi bem tolerada, mas uma dose consideravelmente supratrapêutica de 18 pulverizações durante 20 minutos duas vezes por dia resultou em alterações psicoativas e cognitivas significativas.

População pediátrica

A eficácia e segurança do Sativex foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com a duração de 12 semanas, envolvendo 72 crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 8 – 18 anos com paralisia cerebral ou lesão traumática do sistema nervoso central. A fase controlada com placebo foi seguida de uma fase de extensão aberta com a duração de 24 semanas. A dose diária máxima permitida neste ensaio foi de 12 pulverizações com um período de titulação de 9 semanas. No início, a maioria dos doentes apresentava compromisso grave da função motora (Escala de Classificação da Função Motora Global de nível IV ou V). O critério de avaliação primário de eficácia foi a alteração da gravidade da espasticidade na pontuação 0 - 10 da escala de pontuação numérica (NRS) a partir dos valores iniciais, que é uma medida de resultado avaliada pelo cuidador.

Após 12 semanas de tratamento a alteração média dos valores iniciais da gravidade da espasticidade na pontuação da NRS foi de -1.850 (DP 1.9275) nos doentes tratados com Sativex e de -1.573 (DP 2.0976) nos doentes do grupo placebo. A diferença média quadrática mínima entre os dois grupos (-0,166; IC 95%: -1,119; 0,787) não foi estatisticamente significativa (p = 0,7291).

Nenhum dado novo de segurança foi identificado neste estudo.

Não existem dados disponíveis em crianças com idade inferior a 8 anos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de Sativex (quatro pulverizações), o THC e o CBD são absorvidos muito rapidamente e são detetados no plasma 15 minutos após administração bucal única. Com Sativex, foi atingida uma C_{max} média de aproximadamente 4 ng/ml em cerca de 45-120 minutos após administração de uma dose única de THC de 10,8 mg, que foi geralmente bem tolerada com pouca evidência de psicoactividade significativa.

Quando Sativex foi administrado com alimentos, a C_{max} e AUC médias do THC foram 1,6 e 2,8 vezes superiores em comparação com condições em jejum. Os parâmetros correspondentes do CHD aumentaram 3,3 e 5,1 vezes.

Entre doentes existe um elevado grau de variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos. Após a administração de uma dose única de Sativex (quatro pulverizações) em condições de jejum, o nível plasmático médio do THC apresentou um CV de 57,3% para a C_{max} (intervalo de 0,97-9,34 ng/ml) e um CV de 58,5% para a AUC (intervalo de 4,2-30,84 ng*h/ml). Analogamente, os valores percentuais do CV para o CBD foram de 64,1% (intervalo de 0,24-2,57 ng/ml) e de 72,5% (intervalo de 2,18-14,85 ng/ml) para os mesmos parâmetros, respetivamente. Após nove dias consecutivos de administração, os valores percentuais do CV para os mesmos parâmetros foram de 54,2% (intervalo de C_{max} = 0,92-6,37 ng/ml) e de 37,4% (AUC_{0-τ} = 5,34-15,01 ng*h/ml) para o THC e de 75,7% (intervalo de C_{max} = 0,34-3,39 ng/ml) e de 46,6% (AUC_{0-τ} = 2,40-13,19 ng*h/ml) para o CBD, respetivamente.

Observa-se um elevado grau de variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos intradoentes após administração de dose única e repetida. De 12 indivíduos que receberam quatro pulverizações de Sativex como dose única, oito apresentaram diminuições da C_{max} após nove dias de administração de doses múltiplas, enquanto que três apresentaram aumentos (1 abandono). Com o CBD, sete apresentaram diminuições da C_{max} após administração de doses múltiplas, enquanto que quatro apresentaram aumentos.

Quando Sativex é administrado por via bucal, os níveis plasmáticos de THC e de outros canabinóides são mais baixos em comparação com os níveis atingidos após inalação de canabinóides numa dose semelhante. Uma dose de 8 mg de extrato de THC vaporizado, administrado por inalação resultou numa C_{max} plasmática média superior a 100 ng/ml alguns minutos após a administração, com psicoactividade significativa.

Tabela que apresenta os parâmetros farmacocinéticos de Sativex, de extrato de THC vaporizado e de cânabis fumada

| | C _{max} de THC ng/ml | T _{max} de THC minutos | AUC (0-t) de THC ng/ml/min |
|--|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Sativex (fornecendo 21,6 mg de THC) | 5,40 | 60 | 1362 |
| Extrato de THC vaporizado inalado (fornecendo 8 mg de THC) | 118,6 | 17,0 | 5987,9 |
| Canábis fumada* (fornecendo 33,8 mg de THC) | 162,2 | 9,0 | Sem dados |

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

Distribuição

Como os canabinóides são altamente lipofílicos, são rapidamente absorvidos e distribuídos pela gordura corporal. As concentrações resultantes no sangue após a administração bucal de Sativex são menores do que as obtidas por inalação da mesma dose de THC porque a absorção é mais lenta e a redistribuição no tecido adiposo é rápida. Parte do THC também é sujeito a metabolismo de primeira passagem hepática originando 11-OH-THC, o primeiro metabolito de THC, que em seguida passa por uma oxidação adicional e origina o 11-nor-9-COOH-THC, o metabolito mais abundante do THC, assim como o CBD que origina o 7-OH-CBD. A ligação às proteínas do THC é elevada (~97%). O THC e o CBD podem ser armazenados durante um máximo de quatro semanas no tecido adiposo do qual são libertados lentamente em níveis sub-terapêuticos para a circulação sanguínea, sendo depois metabolizados e excretados através da urina e fezes.

Metabolismo

O THC e o CBD são metabolizados no fígado. Parte do THC também é sujeito a metabolismo de primeira passagem hepática originando 11-OH-THC, o primeiro metabolito de THC, que em seguida passa por uma oxidação adicional e origina o 11-nor-9-COOH-THC, o metabolito mais abundante do THC, assim como o CBD que origina o 7-OH-CBD. A isoenzima P450 2C9 hepática humana cataliza a formação de 11-OH-THC, o principal metabolito, que é ulteriormente metabolizado pelo fígado noutros compostos incluindo o 11-nor-carboxi Δ 9-THC (THC-COOH), o metabolito mais abundante no plasma e urina humanos. A subfamília P450-3A cataliza a formação de outros metabolitos hidroxilados menos importantes. O CBD é extensivamente metabolizado e foram identificados na urina mais de 33 metabolitos. A principal via metabólica é a hidroxilação e a oxidação em C-7, seguida de hidroxilação ulterior nos grupos pentilo e propenilo. O principal metabolito oxidado identificado é o ácido CBD-7-óico, que contém uma cadeia lateral hidroxietílica.

Ver secção 4.5 para informação sobre interações medicamentosas e metabolismo pelo sistema enzimático do citocromo P450.

Transportadores

In vitro, o Sativex não inibiu os seguintes transportadores em concentrações clinicamente relevantes: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e glicoproteína P.

Eliminação

Com base em estudos clínicos com Sativex, uma análise farmacocinética não compartimental indica que a semivida de eliminação terminal de primeira ordem do plasma é de 1,94, 3,72 e 5,25 horas para o THC e de 5,28, 6,39 e 9,36 para o CBD, respetivamente após a administração de 2, 4 e 8 pulverizações.

Com base na literatura, a eliminação de canabinóides orais do plasma é bifásica com uma semivida inicial de aproximadamente quatro horas e semividas de eliminação terminal da ordem das 24 a 36 horas ou mais longas. Os canabinóides distribuem-se por todo o organismo, são altamente lipossolúveis e acumulam-se no tecido adiposo. A libertação dos canabinóides do tecido adiposo é responsável pela semivida de eliminação terminal prolongada.

Num estudo de PK específico para o compromisso hepático, uma dose única de quatro pulverizações bucais de Sativex (10,8 mg de THC e 10 mg de CBD), não foram observadas diferenças significativas na eliminação de THC ou CBD entre os indivíduos com compromisso hepático ligeiro e os controlos saudáveis. No entanto, ocorreu uma eliminação substancialmente

reduzida e uma semivida de eliminação prolongada nas coortes de indivíduos com compromisso hepático moderado e grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos não clínicos apenas se observaram efeitos com níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Os estudos de toxicidade reprodutiva efetuados com os extratos de THC e de CBD presentes em Sativex não revelaram efeitos adversos sobre a fertilidade de machos ou fêmeas em termos do número de acasalamento entre animais e do número de machos e fêmeas férteis ou sobre os índices de copulação ou fertilidade. Observou-se diminuição do peso absoluto dos epidídimos, com um nível de dose “sem efeito” de 25 mg/kg/dia (150 mg/m²) na fertilidade de machos. Os níveis de doses “sem efeito” relativos aos efeitos sobre a sobrevivência embrionária e fetal precoce, em estudos em ratos, foram aproximadamente de 1 mg/kg/dia (6 mg/m²), que corresponde a um nível aproximado ou inferior ao nível provável da dose máxima humana de Sativex. Não há qualquer evidência que sugira atividade teratogénica em ratos ou coelhos em níveis de dose consideravelmente superiores aos níveis prováveis da dose máxima humana. Contudo, num estudo pré e pós-natal em ratos, a sobrevivência das crias e o comportamento de aleitamento estavam alterados nas doses de 2 e 4 mg/kg/dia (12 e 24 mg/m² respetivamente). Dados da literatura revelaram efeitos negativos do THC e/ou do CBD sobre o número e motilidade dos espermatozoides.

Em estudos em animais, como era de prever, foram detetados níveis consideráveis de canabinóides no leite materno devido à natureza lipofílica dos canabinóides. Após administração de doses repetidas, os canabinóides concentram-se no leite materno (40 a 60 vezes o nível plasmático). Doses superiores às doses clínicas normais podem afetar as taxas de crescimento dos lactentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Etanol anidro
Propilenoglicol
Óleo de hortelã-pimenta

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos
Em uso: estabilidade após a primeira abertura:
Frasco de 10 ml: 42 dias a partir da data de abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 a 8oC).

Após a abertura do frasco nebulizador e enquanto estiver em uso, não é necessário conservar no frigorífico; no entanto, não conservar acima de 25oC.

Conservar na vertical.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco nebulizador de vidro âmbar de Tipo I (o frasco de 10 ml tem um vidro de cor âmbar revestido por plástico), que tem instalada uma bomba doseadora que possui um tubo imerso de polipropileno e um gargalo de elastómero tapado com uma cápsula de fecho de polipropileno. A bomba doseadora liberta 100 microlitros por pulverização.

Apresentação: 10 ml.

A apresentação de 10 ml liberta, após preparação, até 90 atuações (pulverizações) de 100 microlitros.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 ou 12 frascos nebulizadores de vidro por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GW Pharma (International) B.V.

Databankweg 26

3821AL Amersfoort

Países Baixos

e-mail: info@gwpharm.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5466263 -3 unidade(s) - 10 ml de Solução para pulverização bucal, 27 mg/ml + 25 mg/ml, Frasco nebulizador

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 junho 2010

Data da última renovação: 20 agosto 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2022