

Sažetak karakteristika proizvoda

1 NAZIV LIJEKA

Sativex oromukozalni sprej

2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadrži:

38-44 mg i 35-42 mg dvaju ekstrakata (kao meki ekstrakti) iz Cannabis sativa L., folium cum flore (list i cvijet kanabisa) što odgovara 27 mg delta-9-tetrahidrokanabinola i 25 mg kanabidiola.

Otapalo za ekstrakciju: Tekući ugljikov dioksid

Svaki pojedinačni sprej od 100 mikrolitara sadrži:

2,7 mg delta-9-tetrahidrokanabinola (THC) i 2,5 mg kanabidiola (CBD) (iz Cannabis sativa L.)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaki sprej od 100 mikrolitara sadrži do 40 mg etanola.

Svaki sprej od 100 mikrolitara sadrži 52 mg propilen glikola.

Za potpuni popis pomoćnih tvari, vidjeti odjeljak 6.1.

3 FARMACEUTSKI OBLIK

Oromukozalni sprej, otopina.

Žuto/smeđa otopina u bočici s raspršivačem.

4 KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sativex je indiciran kao liječenje za poboljšanje simptoma kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom spastičnošću uzrokovanom višestrukim skleroza (MS) koji nisu adekvatno reagirali na druge lijekove protiv spasticiteta i koji pokazuju klinički značajno poboljšanje simptoma povezanih sa spastičnošću tijekom početnog pokušaja terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Sativex je namijenjen samo za oromukoznu primjenu.

Sativex je namijenjen za primjenu uz pacijentove trenutne lijekove protiv spasticiteta.

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik sa specijalističkim iskustvom u liječenju ove populacije pacijenata.

Odrasli:

Sprej s raspršivačem treba protresti prije upotrebe, a sprej treba usmjeriti na različita mjesta na oromukoznoj površini, mijenjajući mjesto primjene svaki put kada se proizvod koristi. Pacijentima treba savjetovati da bi moglo proći i do 2 tjedna dok se ne pronađe optimalna doza te da se tijekom tog vremena mogu pojaviti nuspojave, najčešće vrtoglavica. Ove nuspojave su obično blage i nestaju za nekoliko dana. Međutim, liječnici bi trebali razmotriti održavanje trenutne doze, smanjenje doze ili prekid, barem privremeno, liječenja, ovisno o ozbiljnosti i intenzitetu.

Kako bi se smanjila varijabilnost biorasploživosti u pojedinog pacijenta, primjena Sativexa treba biti što je više moguće standardizirana u odnosu na unos hrane (vidjeti dio 4.5). Osim toga, početak ili prekid uzimanja nekih istodobnih lijekova može zahtijevati novu titraciju doze (vidjeti dio 4.5).

Razdoblje titracije:

Za postizanje optimalne doze potrebno je razdoblje titracije. Broj i vrijeme raspršivanja razlikovat će se od pacijenta do pacijenta.

Broj raspršivanja treba povećavati svaki dan slijedeći obrazac naveden u donjoj tablici. Popodnevna/večernja doza treba se uzeti u bilo koje vrijeme između 16 sati i vremena za spavanje. Kada se uvodi jutarnja doza, treba je uzeti u bilo koje vrijeme između buđenja i podneva. Pacijent može nastaviti postupno povećavati dozu za 1 raspršivanje dnevno, do maksimalno 12 raspršivanja dnevno, dok ne postigne optimalno olakšanje simptoma. Između raspršivanja treba biti razmak od najmanje 15 minuta.

Dan	Broj prskanja ujutro	Broj prskanja navečer	Ukupan broj prskanja dnevno	
1	0	1	1	1
2	0	1	1	1
3	0	2	2	2
4	0	2	2	2
5	1	2	3	3
6	1	3	4	4
7	1	4	5	5
8	2	4	6	6
9	2	5	7	7
10	3	5	8	8
11	3	6	9	9
12	4	6	10	10
13	4	7	11	11
14	5	7	12	12

Razdoblje održavanja:

Nakon razdoblja titracije, pacijentima se savjetuje održavanje optimalne postignute doze. Srednja doza u kliničkim ispitivanjima za pacijente s multiplom sklerozom iznosi osam raspršivanja dnevno. Nakon što se postigne optimalna doza, pacijenti mogu proširiti doze tijekom dana prema individualnom odgovoru i podnošljivosti. Ponovno titriranje prema gore ili dolje može biti prikladno ako dođe do bilo kakvih promjena u težini pacijentovog stanja, promjena u istodobnoj terapiji ili ako se razviju problematične nuspojave. Ne preporučuju se doze veće od 12 raspršivanja dnevno.

Pregled od strane liječnika

Prije početka liječenja treba provesti temeljitu procjenu težine simptoma povezanih sa spasticitetom i odgovora na standardne lijekove protiv spasticiteta. Sativex je indiciran samo kod pacijenata s umjerenim do teškim spasticitetom koji nisu adekvatno reagirali na druge lijekove protiv spasticiteta. Odgovor pacijenta na Sativex treba preispitati nakon četiri tjedna liječenja. Ako se tijekom ovog početnog ispitivanja terapije ne uoči klinički značajno poboljšanje simptoma povezanih sa spasticitetom, liječenje treba prekinuti. U kliničkim ispitivanjima to je definirano kao najmanje 20%-tno poboljšanje simptoma povezanih sa spasticitetom na numeričkoj ljestvici ocjenjivanja od 0 do 10 koju su prijavili pacijenti (vidjeti dio 5.1). Vrijednost dugotrajnog liječenja treba periodično preispitati.

Pedijatrijska populacija

Sativex se ne preporučuje za primjenu kod djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je kod djece i adolescenata s cerebralnom paralizom ili traumatskom ozljedom središnjeg živčanog sustava, a rezultati u pogledu učinkovitosti bili su negativni. Podaci su opisani u dijelu 5.1.

Starije osobe

Nisu provedena specifična istraživanja na starijim pacijentima, iako su pacijenti do 90 godina bili uključeni u klinička ispitivanja. Međutim, budući da stariji pacijenti mogu biti skloniji razvoju nekih nuspojava središnjeg živčanog sustava, treba voditi računa o osobnoj sigurnosti, poput pripreme tople hrane i pića.

Pacijenti sa značajnim oštećenjem jetre ili bubrega

Nema dostupnih podataka o višestrukom doziranju kod ispitanika s oštećenjem jetre. Sativex se može davati pacijentima s blagim oštećenjem jetre bez prilagodbe doze. Primjena kod pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre ne preporučuje se zbog nedostatka informacija o potencijalu za akumulaciju THC-a i CBD-a pri kroničnom doziranju (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Međutim, u tim podskupinama učinci Sativexa mogu biti pretjerani ili produljeni. U tim populacijama bolesnika preporučuje se česta klinička procjena od strane kliničara (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Sativex je kontraindiciran kod pacijenata:

- S preosjetljivošću na kanabinoide ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- S bilo kojom poznatom ili sumnjivom anamnezom ili obiteljskom anamnezom shizofrenije ili druge psihotične bolesti; anamnezom teškog poremećaja osobnosti ili drugog značajnog psihijatrijskog poremećaja osim depresije povezanog s njihovim osnovnim stanjem.
- Koje doje (s obzirom na značajne razine kanabinoida vjerojatno u majčinom mlijeku i potencijalne štetne učinke na razvoj dojenčadi).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Blaga ili umjerena vrtoglavica se često prijavljuje. To se najčešće javlja u prvih nekoliko tjedana liječenja.

Nakon uvođenja početne doze uočene su promjene u pulsu i krvnom tlaku, stoga je potreban oprez tijekom titracije početne doze. Uz primjenu Sativexa uočene su epizode nesvjestice. Primjena Sativexa ne preporučuje se pacijentima s ozbiljnim kardiovaskularnim bolestima. Međutim, nakon doziranja Sativexa kod zdravih dobrovoljaca do 18 raspršivanja dva puta dnevno, nije bilo klinički značajnih promjena u trajanju QTc, PR ili QRS intervala, otkucajima srca ili krvnom tlaku.

Dok ne budu dostupne daljnje informacije, potreban je oprez pri liječenju bolesnika s epilepsijom u anamnezi ili ponavljajućim napadajima.

Tijekom liječenja Sativexom zabilježeni su psihijatrijski simptomi poput anksioznosti, iluzija, promjena raspoloženja i paranoidnih ideja. Vjerojatno su posljedica prolaznih učinaka na središnji živčani sustav i općenito su blage do umjerene težine te se dobro podnose. Može se očekivati da će se povući smanjenjem ili prekidom doze Sativexa.

Također su zabilježeni dezorijentacija (ili zbunjenost), halucinacije i sumanjena uvjerenja ili prolazne psihotične reakcije.

U nekoliko slučajeva uzročna veza između primjene Sativexa i suicidalnih misli nije se mogla isključiti. U bilo kojem od ovih U takvim okolnostima, Sativex treba odmah prekinuti i pacijenta pratiti dok se simptom potpuno ne povuče.

Nisu provedena specifična istraživanja na pacijentima sa značajnim oštećenjem jetre ili bubrega. THC i CBD metaboliziraju se u jetri, a otprilike jedna trećina matičnih lijekova i njihovih metabolita izlučuje se urinom (ostatak putem stolice). Nekoliko metabolita THC-a može biti psihoaktivno. Stoga, sistemska izloženost i učinci Sativexa

ovise o funkciji bubrega i jetre, a u bolesnika sa značajno oštećenom funkcijom jetre ili bubrega učinci Sativexa mogu biti pretjerani ili produljeni. U tim se skupinama bolesnika preporučuje česta klinička procjena od strane kliničara.

Postoji rizik od povećane učestalosti padova u bolesnika čija je spastičnost smanjena i čija mišićna snaga nije dovoljna za održavanje posture ili hoda. Osim povećanog rizika od padova, nuspojave Sativexa na središnji živčani sustav, posebno u starijih bolesnika, mogle bi potencijalno utjecati na različite aspekte osobne sigurnosti, poput pripreme hrane i toplih napitaka.

Iako postoji teoretski rizik da bi mogao postojati aditivni učinak s mišićnim relaksantima poput baklofena i benzodiazepina, čime bi se povećao rizik od padova, to nije uočeno u kliničkim ispitivanjima sa Sativexom. Međutim, pacijente treba upozoriti na tu mogućnost.

Žene reproduktivne dobi Sativex može

smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5)

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju dok uzimaju Sativex. Trenutno nije poznato može li Sativex smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva te stoga žene koje koriste hormonske kontraceptive trebaju koristiti dodatnu metodu kontracepcije tijekom trajanja terapije i tri mjeseca nakon prestanka terapije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Trudnoća i dojenje: vidjeti odjeljak 4.6

Pacijenti koji imaju anamnezu zlorabe droga mogu biti skloniji i zlorabi Sativexa (vidjeti dio 5.1).

Nagli prekid dugotrajnog liječenja Sativexom nije rezultirao dosljednim obrascem ili vremenskim profilom simptoma odvikavanja, a vjerojatna posljedica bit će ograničena na prolazne poremećaje spavanja, emocija ili apetita u neki pacijenti. Nije uočeno povećanje dnevne doze pri dugotrajnoj primjeni, a razine „intoksikacije“ koje su prijavili sami pacijenti su niske. Iz tih razloga, ovisnost o Sativexu je malo vjerojatna.

Prijavljene su nuspojave koje bi mogle biti povezane s načinom primjene lijeka. Reakcije na mjestu primjene sastojale su se uglavnom od blagog do umjerenog peckanja u vrijeme primjene. Uobičajene reakcije na mjestu primjene uključuju bol na mjestu primjene, bol i nelagodu u ustima, disgeuziju, ulceraciju u ustima i glosodiniju. Uočena su dva slučaja moguće leukoplakije, ali nijedan nije histološki potvrđen; treći slučaj nije bio povezan. S obzirom na to, pacijentima koji primijete nelagodu ili ulceraciju na mjestu primjene lijeka savjetuje se da mijenjaju mjesto primjene u ustima i da ne smiju nastaviti prskati na bolnu ili upaljenu sluznicu. Redoviti pregled oralne sluznice također se savjetuje kod dugotrajne primjene. Ako se uoče lezije ili trajna bol, liječenje treba prekinuti dok se ne dogodi potpuno povlačenje.

Pacijente treba upozoriti da ako putuju u drugu zemlju, možda im nije legalno unositi ovaj lijek u neke zemlje. Treba ih potaknuti da provjere legalni status prije putovanja sa Sativexom.

~~Pomoćne tvari~~

Svaka 100 mikrolitara Sativexa sadrži do 40 mg etanola, što je ekvivalentno 50%-tnom udjelu etanola po volumenu, što je otprilike 480 mg po maksimalnoj dnevnoj dozi (za odraslu osobu težine 70 kg) što je ekvivalentno oko 10 mL piva ili 5 mL vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati nikakve primjetne učinke.

Ovaj lijek sadrži 52 mg propilen glikola u svakom raspršivanju od 100 mikrolitara.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

~~Potencijal Sativexa da utječe na druge lijekove/lijekove~~

In vitro je uočeno da Sativex djeluje kao reverzibilni inhibitor CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 i 2C19 u koncentracijama daleko većim od onih koje se vjerojatno postižu klinički. In vitro istraživanja su također pokazala da Sativex ima potencijal za vremenski ovisnu inhibiciju CYP3A4 u klinički relevantnim koncentracijama. Očekuje se da će brzina inaktivacije enzima CYP3A4 biti brza.

Istodobna primjena Sativexa s drugim supstratima CYP3A4 može rezultirati povećanjem koncentracije istodobno primijenjenog lijeka u plazmi. Preporučuje se pregled režima doziranja takvog lijeka.

Podaci studije in vitro indukcije CYP pokazali su da koncentracije THC-a i CBD-a u plazmi koje proizlaze iz kliničkih doza Sativexa mogu biti dovoljne da izazovu indukciju CYP1A2, 2B6 i CYP3A4 na razini mRNA. Istodobna primjena Sativexa s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem ovih enzima citokroma P-450 može ubrzati metabolizam i smanjiti aktivnost tih drugih lijekova, kao što su kumarini, statini, beta-blokatori i kortikosteroidi. Kada se osjetljivi CYP supstrati primjenjuju istodobno sa Sativexom, preporučuje se pregled njihovog režima doziranja.

~~UGT enzimi~~

U in vitro studiji utvrđeno je da Sativex inhibira UGT enzime UGT1A9 i UGT2B7 u koncentracijama koje se mogu postići u kliničkim uvjetima. Potreban je oprez pri propisivanju Sativexa s istodobnim lijekovima koji se metaboliziraju isključivo putem oba ili bilo kojeg od ovih UGT-a (npr. propofol i određeni antivirusni lijekovi). Pacijenti s genetskim poremećajima glukuronidacije (npr. Gilbertova bolest) mogu pokazati povećane serumske koncentracije bilirubina i moraju se liječiti s oprezom kada se Sativex primjenjuje istodobno.

~~Mogućnost utjecaja drugih lijekova na Sativex~~

Dvije glavne komponente Sativexa, delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD), metaboliziraju se putem enzimskog sustava citokroma P-450.

~~Inhibicija enzima citokroma P-450~~

Istodobno liječenje inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom uzrokovalo je povećanje C_{max} i AUC THC-a (1,2 odnosno 1,8 puta), njegovog primarnog metabolita (3 odnosno 3,6 puta) i CBD-a (2 odnosno 2 puta). Stoga, 18. listopada 2024. Stranica 4 od 12

Ako se tijekom liječenja Sativexom započne ili prekine istodobno liječenje inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, ritonaviro, klaritromicinom), može biti potrebna nova titracija doze (vidjeti dio 4.2).

Istodobno liječenje Sativexom (4 raspršivanja) s inhibitorom CYP2C9 flukonazolom (kapsula od 200 mg) rezultiralo je povećanjem srednje Cmax THC-a za 22% i srednje AUC-a za 32%. Izloženost metabolitu 11-OH-THC također se povećala za približno 2,1 puta, odnosno 2,5 puta za Cmax i AUC, što ukazuje na to da flukonazol može inhibirati njegov kasniji metabolizam. Cmax Vrijednost CBD-a također se povećala za približno 40%, ali nije bilo značajne promjene u AUC-u. Nije bilo značajne promjene ni u izloženosti 7-OH-CBD-u, iako je uočeno povećanje sporednog metabolita CBD-a u cirkulaciji, 6-OH CBD-a (do 2,2 puta na temelju Cmax i AUC-a). Klinička važnost ove interakcije lijekova nije u potpunosti razjašnjena, međutim, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni Sativexa s potentnim inhibitorima CYP2C9 jer to može dovesti do povećanja izloženosti THC-u, CBD i njihovi metaboliti.

Indukcija enzima citokroma P-450

Nakon liječenja induktorom CYP3A4 rifampicinom uočena su smanjenja Cmax i AUC THC-a (smanjenje od 40% odnosno 20%), njegovog primarnog metabolita (smanjenje od 85% odnosno 87%) i CBD-a (smanjenje od 50% odnosno 60%). Stoga treba izbjegavati istodobno liječenje jakim induktorima enzima (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, gospina trava) kad god je to moguće. Ako se smatra potrebnim, preporučuje se pažljiva titracija, posebno unutar dva tjedna nakon prestanka uzimanja induktora.

General

Potreban je oprez s hipnoticima, sedativima i lijekovima s potencijalnim sedativnim učincima jer može doći do aditivnog učinka na sedaciju i učinke opuštanja mišića.

Iako nije bilo veće stope nuspojava u bolesnika koji već uzimaju antispastične lijekove sa Sativexom, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni Sativexa s takvim lijekovima jer može doći do smanjenja mišićnog tonusa i snage, što dovodi do većeg rizika od padova.

Sativex može stupiti u interakciju s alkoholom, utječući na koordinaciju, koncentraciju i sposobnost brzog reagiranja. Općenito, alkoholna pića treba izbjegavati tijekom uzimanja Sativexa, posebno na početku liječenja ili pri promjeni doze. Pacijentima treba savjetovati da ako piju alkohol dok uzimaju Sativex, aditivni učinci na središnji živčani sustav mogu oslabiti njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima te povećati rizik od padova.

Hormonski kontraceptivi

Uočeno je da Sativex in vitro inducira enzime i transportere koji metaboliziraju lijekove.

Sativex može smanjiti učinkovitost sistemski djelujućih hormonskih kontraceptiva, stoga žene koje koriste sistemski djelujuće hormonske kontraceptive trebaju dodati dodatnu drugu mehaničku metodu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema dovoljno iskustva kod ljudi u vezi s učincima Sativexa na reprodukciju. Iako nije uočen učinak na plodnost, neovisna istraživanja na životinjama otkrila su da kanabinoidi utječu na spermatogenezu (odjeljak 5.3).

Stoga muškarci i žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti pouzdane kontracepcijske mjere tijekom trajanja terapije i tri mjeseca nakon prestanka terapije.

Pacijenticama koje uzimaju hormonske kontraceptive treba savjetovati da tijekom terapije Sativexom koriste dodatnu alternativnu, nehormonsku/pouzdanu barijernu metodu kontracepcije.

Trudnoća

Sativex se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako se smatra da korist liječenja nadmašuje potencijalne rizike za fetus i/ili embrij.

Laktacija

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci kod životinja pokazali su izlučivanje Sativexa/metabolita u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Rizik za dojeno dijete ne može se isključiti. Sativex je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U studijama plodnosti na glodavcima nije bilo učinka liječenja Sativexom kod mužjaka ili ženki. Nije bilo učinka na plodnost potomstva majki liječenih Sativexom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sativex može izazvati nuspojave poput vrtoglavice i pospanosti koje mogu utjecati na prosudbu i obavljanje stručnih zadataka. Pacijenti ne smiju voziti, upravljati strojevima ili se baviti bilo kakvim opasnim aktivnostima ako osjećaju bilo kakve značajne učinke na središnji živčani sustav poput vrtoglavice ili pospanosti. Pacijenti trebaju biti svjesni da je poznato da Sativex uzrokuje nekoliko slučajeva gubitka svijesti.

Ovaj lijek može oslabiti kognitivne funkcije i utjecati na pacijentovu sposobnost sigurne vožnje. Prilikom propisivanja ovog lijeka, pacijentima treba reći:

- Lijek će vjerojatno utjecati na vašu sposobnost upravljanja vozilima
- Nemojte voziti dok ne znate kako lijek utječe na vas
- Provjerite nacionalno zakonodavstvo kako biste utvrdili uvjete za vožnju pod utjecajem ovog lijeka

4.8 Nuspojave

Klinički program Sativexa do sada je uključivao preko 1500 pacijenata s multiplom sklerozom u placebom kontroliranim ispitivanjima i dugoročnim otvorenim studijama u kojima su neki pacijenti koristili do 48 raspršivanja dnevno.

Najčešće prijavljene nuspojave u prva četiri tjedna izloženosti bile su vrtoglavica, koja se javlja uglavnom tijekom početnog razdoblja titracije, i umor. Ove reakcije su obično blage do umjerene i nestaju unutar nekoliko dana čak i ako se liječenje nastavi (vidjeti dio 4.2). Kada se koristio preporučeni raspored titracije doze, incidencija vrtoglavice i umora u prva četiri tjedna bila je znatno smanjena.

Učestalost nuspojava s vjerojatnom povezanošću sa Sativexom, iz placebom kontroliranih ispitivanja u bolesnika s multiplom sklerozom, prema klasama organskih sustava (SOC), navedena je u nastavku (neke od ovih nuspojava mogu biti dio osnovnog stanja).

MedDRA SOC	Vrlo često 1/10	Uobičajeno 1/100 do < 1/10	Neuobičajeno 1/1000 do < 1/100
Infekcije i zaraze			faringitis
Metabolizam i prehrana poremećaji		anoreksija (uključujući smanjen apetit), povećan apetit	
Psihijatrijski poremećaji		depresija, dezorijentacija, disocijacija, euforično raspoloženje,	halucinacija (neodređeno, slušno, vizualno), iluzija, paranoja, suicidalnost ideacija, deluzijska percepcija*
Živčani sustav poremećaji	vrtoglavica	amnezija, poremećaj ravnoteže, poremećaj pažnje, dizartrija, disgeuzija, letargija, oštećenje pamćenja, pospanost, zamagljen vid	sinkopa
Poremećaji oka			
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica	
Srčani			palpitacije,

poremećaji			tahikardija
Vaskularni poremećaji			hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			iritacija grla
Gastrointestinalni poremećaji		zatvor, proljev, suha usta, glosodinija, ulceracije u ustima, mučnina, nelagoda u ustima, bol u ustima, povraćanje	bol u trbuhu (gornji), promjena boje oralne sluznice*, oralna sluznica poremećaj, ekfolijacija oralne sluznice*, stomatitis, promjena boje zuba
General poremećaji i uvjeti na mjestu primjene	umor	bol na mjestu primjene, astenija, abnormalan osjećaj, osjećaj pijanstva, malaksalost	mjesto primjene iritacija
Ozljede, trovanje i proceduralne pritužbe		pad	

*prijavljeno u dugoročnim otvorenim studijama:

Prijavljen je jedan slučaj ventrikularne bigeminije, iako je to bilo u kontekstu akutne alergije na orašaste plodove.

Vidi također odjeljke 4.4, 4.5 i 4.7.

Prijavlivanje sumnji na nuspojave _____

Prijavlivanje sumnji na nuspojave nakon odobrenja lijeka je važno. Omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Zdravstveni djelatnici se mole da prijave sve sumnje na nuspojave putem HPRa Pharmacovigilance, Earlsfort Terrace, IRL - Dublin 2; Tel: +353 1 6764971; Fax: +353 1 6762517.

Web-stranica: www.hpra.ie; E-pošta: medsafety@hpra.ie.

4.9 Predoziranje

Nema iskustava s namjernim predoziranjem Sativexom kod pacijenata. Međutim, u temeljitoj QT studiji Sativexa na 257 ispitanika, s 18 raspršivanja tijekom 20 minuta dva puta dnevno, uočeni su znakovi i simptomi predoziranja/trovanja.

To se sastojalo od reakcija tipa agonista CB1 receptora uzrokovanih akutnom intoksikacijom, uključujući vrtoglavicu, halucinacije, deluzije, paranoju, tahikardiju ili bradikardiju s hipotenzijom. Kod tri od 41 ispitanika koji su primali 18 raspršivanja dva puta dnevno, to se manifestiralo kao prolazna toksična psihoza koja se povukla nakon prestanka liječenja. Dvadeset i dva ispitanika koji su primili ovaj znatno višestruki preporučeni iznos doze uspješno su završili 5-dnevno razdoblje ispitivanja.

U slučaju predoziranja, liječenje treba biti simptomatsko i potporno.

5 FARMAKOLOŠKIH SVOJSTAVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali analgetici i antipiretici

ATK kod: N02BG10

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja sa Sativexom u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije sa spasticitetom. Za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti odjeljak 4.2.

Mehanizam djelovanja

Kao dio ljudskog endokanabinoidnog sustava (ECS), kanabinoidni receptori, CB1 i CB2 receptori, nalaze se pretežno na živčanim završecima gdje imaju ulogu u retrogradnoj regulaciji sinaptičke funkcije. THC djeluje kao djelomični agonist i na CB1 i na CB2 receptorima, oponašajući učinke endokanabinoida, što može modulirati učinke neurotransmitera (npr. smanjiti učinke ekscitacijskih neurotransmitera poput glutamata).

U životinjskim modelima MS i spasticiteta, pokazalo se da agonisti CB receptora ublažavaju ukočenost udova i poboljšavaju motoričku funkciju. Ove učinke sprječavaju CB antagonisti, a miševi s nokautom CB1 receptora pokazuju težu spastičnost. U mišjem modelu CREAE (kronični recidivirajući eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis), Sativex je uzrokovao smanjenje ukočenosti stražnjih udova ovisno o dozi.

Kliničko iskustvo

Sativex je proučavan u dozama do 48 raspršivanja/dan u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 19 tjedana na više od 1500 bolesnika s multiplom sklerozom. U ključnim ispitivanjima za procjenu učinkovitosti i sigurnosti Sativexa za poboljšanje simptoma u bolesnika s umjerenom do teškom spastičnošću uzrokovanom multiplom sklerozom (MS), primarna mjera učinkovitosti bila je numerička ljestvica ocjenjivanja (NRS) od 0 do 10 bodova na kojoj su bolesnici naznačili prosječnu razinu simptoma povezanih sa spastičnošću tijekom posljednja 24 sata, gdje 0 označava odsutnost spastičnosti, a 10 najgoru moguću spastičnost.

U prvom placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 tijekom 6-tjednog razdoblja liječenja razlika u odnosu na placebo dosegla je statističku značajnost, ali razlika između liječenja od 0,5 do 0,6 bodova na NRS ljestvici od 0 do 10 bodova bila je upitne kliničke važnosti. U analizi ispitanika koji su odgovorili na liječenje, 40% Sativexa i 22% placeba odgovorilo je na liječenje koristeći kriterij smanjenja NRS rezultata većeg od 30%.

Druga 14-tjedna studija faze 3 nije pokazala značajan učinak liječenja. Razlika u odnosu na placebo na NRS ljestvici bila je 0,2 boda.

Pretpostavljeno je da klinički koristan učinak liječenja kod nekih pacijenata može biti djelomično prikriven podacima ispitanika koji nisu odgovorili na liječenje u analizama srednjih promjena. U analizama koje su uspoređivale NRS rezultate s globalnim dojmom promjene (PGI) pacijenta, procijenjeno je da odgovor NRS-a od 19% predstavlja klinički relevantno poboljšanje PGI-a, a odgovor od 28% "znatno poboljšanje" PGI-a. U post hoc eksplorativnim kombiniranim analizama gore navedene dvije studije, 4-tjedno probno razdoblje korištenjem praga odgovora NRS-a od 20% bilo je prediktivno za konačni odgovor definiran kao smanjenje od 30%.

Treće ispitivanje faze 3 uključivalo je formalizirano 4-tjedno terapijsko probno razdoblje prije randomizacije. Cilj ispitivanja bio je procijeniti korist od nastavka liječenja za pacijente koji postignu početni odgovor na liječenje. 572 pacijenta s MS-om i refraktornom spastičnošću primalo je jednostruko slijepi Sativex tijekom četiri tjedna. Nakon četiri tjedna aktivnog liječenja, 273 je postiglo smanjenje simptoma spastičnosti od najmanje 20% na NRS-u od 10 točaka, od kojih je 241 ispunilo kriterije za randomizaciju, s prosječnom promjenom od početka liječenja od -3,0 boda na NRS-u od 10 točaka. Ti su pacijenti zatim randomizirani za nastavak liječenja ili primati aktivnu tvar ili prijeći na placebo tijekom 12-tjedne dvostruko slijepe faze, ukupno 16 tjedana liječenja.

Tijekom dvostruko slijepe faze, prosječni NRS rezultati za pacijente koji su primali Sativex uglavnom su ostali stabilni (prosječna promjena NRS rezultata od randomizacije -0,19), dok su se prosječni NRS rezultati za pacijente koji su prešli na placebo povećali (prosječna promjena NRS rezultata bila je +0,64, a medijan promjene +0,29). Razlika* između liječenih skupina bila je 0,84 (95% CI -1,29, -0,40).

* Razlika prilagođena za centar, početni NRS i ambulantni status

Od onih pacijenata koji su imali 20%-tno smanjenje NRS rezultata u odnosu na probir u 4. tjednu i nastavili su u ispitivanju primati randomizirano liječenje, 74% (Sativex) i 51% (placebo) postiglo je 30%-tno smanjenje u 16. tjednu.

Rezultati tijekom 12-tjedne randomizirane faze prikazani su u nastavku za sekundarne ishode. Većina sekundarnih ishoda pokazala je sličan obrazac kao i NRS rezultat, pri čemu su pacijenti koji su nastavili primati Sativex održali poboljšanje uočeno iz početnog 4-tjednog razdoblja liječenja, dok su pacijenti koji su prešli na placebo smanjili:

Modificirani Ashworthov rezultat za spastičnost:	Sativex -0,1; Placebo +1,8; Prilagođena razlika -1,75 (95% CI -3,80, 0,30)
Učestalost grčeva (po danu):	Sativex -0,05; Placebo +2,41 Prilagođena razlika -2,53 (95% CI -4,27, -0,79)
Poremećaj spavanja uzrokovan spastičnošću: (0 do 10 NRS)	Sativex -0,25; Placebo +0,59; Prilagođena razlika -0,88 (95% CI -1,25, -0,51)

Hodanje na 10 metara s mjerenjem vremena (sekunde):	Sativex -2,3; Placebo +2,0; Prilagođena razlika -3,34 (95% CI -6,96, 0,26)
Indeks motorike (ruka i noga):	Nisu uočene razlike između skupina liječenja.
Barthelove aktivnosti svakodnevnog života:	Omjer šansi za poboljšanje: 2,04

Globalni dojam promjene kod ispitanika (OR=1,71), globalni dojam promjene kod njegovatelja (OR=2,40) i globalni dojam promjene kod liječnika (OR=1,96) pokazali su statistički značajnu superiornost Sativexa u odnosu na placebo.

Koristi od nastavka dugoročnog liječenja proučavane su u placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju odvikavanja s paralelnim skupinama kod ispitanika koji su dugotrajno uzimali Sativex. Trideset i šest pacijenata s prosječnim trajanjem primjene Sativexa prije ispitivanja od 3,6 godina randomizirano je da ili nastave liječenje Sativexom ili pređu na placebo tijekom 28 dana. Primarni cilj istraživanja bilo je vrijeme do neuspjeha liječenja, definirano kao vrijeme od prvog dana randomiziranog liječenja do 20%-tnog povećanja NRS-a ili prijevremenog odvikavanja od randomiziranog liječenja. Neuspjeh liječenja doživjelo je 44% pacijenata koji su primali Sativex i 94% pacijenata koji su primali placebo, omjer rizika 0,335 (95% CI 0,16, 0,69).

U studiji osmišljenoj kako bi se utvrdio njegov potencijal zlouporabe, Sativex u dozi od 4 prskanja uzeta odjednom nije se značajno razlikovao od placeba. Veće doze Sativexa od 8 do 16 prskanja uzeta odjednom pokazale su potencijal zlouporabe usporediv s ekvivalentnim dozama dronabinola, sintetskog THC-a. U studiji QTc intervala, doza Sativexa od 4 prskanja tijekom 20 minuta dva puta dnevno bila je dobro podnošljiva, ali znatno supratrapeutska doza od 18 prskanja tijekom 20 minuta dva puta dnevno rezultirala je značajnom psihoaktivnošću i kognitivnim oštećenjem.

Pedijatrijska populacija

Učinkovitost i sigurnost Sativexa procijenjene su u 12-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 72 djece i adolescenata u dobi od 8 do 18 godina s cerebralnom paralizom ili traumatskom ozljedom središnjeg živčanog sustava. Nakon placebo kontrolirane faze uslijedila je 24-tjedna otvorena produžena faza. Maksimalna dopuštena dnevna doza u ovom ispitivanju bila je 12 raspršivanja i titrirana je tijekom 9 tjedana. Na početku je većina pacijenata imala teško oštećenje motoričke funkcije (Ljestvica klasifikacije grube motoričke funkcije razine IV ili V). Primarni cilj učinkovitosti bila je promjena rezultata na numeričkoj ljestvici ocjenjivanja (NRS) težine spasticiteta 0-10 u odnosu na početnu vrijednost, što je mjera ishoda koju izvještava njegovatelj.

Nakon 12 tjedana liječenja, prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost za NRS rezultate za težinu spastičnosti kod sudionika liječenih Sativexom bila je 1,850 (SD 1,9275) i za sudionike koji su primali placebo 1,573 (SD 2,0976). Razlika najmanjih kvadrata između dvije skupine (0,166, 95% CI 1,119, 0,787) nije bila statistički značajna (p=0,7291).

U ovoj studiji nisu utvrđeni novi sigurnosni nalazi.

Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 8 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene Sativexa (četiri raspršivanja), i THC i CBD se apsorbiraju prilično brzo i pojavljuju se u plazmi unutar 15 minuta nakon jednokratne oromukozne primjene. Kod Sativexa, prosječna Cmax od oko 4 ng/mL postignuta je oko 45-120 minuta nakon jednokratne primjene doze od 10,8 mg THC-a, te je općenito dobro podnošena s malo dokaza o značajnoj psihoaktivnosti.

Kada se Sativex primjenjuje istodobno s hranom, srednja vrijednost Cmax i AUC za THC bila je 1,6 i 2,8 puta veća u usporedbi s uvjetima natašte. Odgovarajući parametri za CBD povećali su se 3,3 i 5,1 puta.

Postoji visok stupanj varijabilnosti farmakokinetičkih parametara između pacijenata. Nakon primjene jedne doze

Nakon primjene Sativexa (četiri raspršivanja) natašte, srednja razina THC-a u plazmi pokazala je CV od 57,3% za Cmax (raspon 0,97-9,34 ng/mL) i CV od 58,5% za AUC (raspon 4,2-30,84 h*ng/mL). Slično tome, %CV za CBD bio je 64,1% (raspon 0,24-2,57 ng/mL) i 72,5% (raspon 2,18-14,85 ng/mL) za iste parametre. Nakon devet uzastopnih dana doziranja, vrijednosti % CV-a za iste parametre bile su 54,2% (raspon Cmax = 0,92-6,37) i 37,4% (AUC0-t = 5,34-15,01 h*ng/mL) za THC te 75,7% (raspon Cmax 0,34-3,39 ng/mL) i 46,6% (AUC0-t = 2,40-13,19 h*ng/mL) za CBD.

Postoji visok stupanj varijabilnosti farmakokinetičkih parametara unutar pacijenata nakon jednokratne i ponovljene doze. Od 12 ispitanika koji su primili četiri raspršivanja Sativexa kao jednokratnu dozu, osam je imalo smanjenje Cmax nakon devet dana višestrukog doziranja, dok su tri imala povećanje (1 je odustao). Za CBD, sedam je imalo smanjenje Cmax nakon višestrukog doziranja, dok su četiri imala povećanje.

Kada se Sativex primjenjuje oromukozalno, razine THC-a i drugih kanabinoida u plazmi su niže u usporedbi s razinama postignutim nakon inhalacije kanabinoida u sličnoj dozi. Doza od 8 mg isparenog ekstrakta THC-a, koju primjenjuje

inhalacija je rezultirala srednjom C_{max} vrijednošću u plazmi većom od 100 ng/mL unutar nekoliko minuta nakon primjene, sa značajnom psihoaktivnošću.

Tablica za prikaz PK parametara za Sativex, za ispareni THC ekstrakt i dimljeni kanabis

	C _{max} THC- a ng/mL	T _{max} THC minuta	AUC _(0-t) THC ng/mL/min
Sativex (sadrži 21,6 mg THC-a)	5.40	60	1362
Inhalirani ispareni ekstrakt THC-a (sadrži 8 mg THC-a) 118,6 Dimljeni		17,0	5987,9
kanabis* (sadrži 33,8 mg THC-a)	162.2	9,0	Nema podataka

*Huestis i sur., Časopis za analitičku toksikologiju 1992.; 16:276-82.

Distribucija

Budući da su kanabinoidi vrlo lipofilni, brzo se apsorbiraju i distribuiraju u tjelesnu masnoću. Rezultirajuće koncentracije u krvi nakon oromukozalne primjene Sativexa niže su od onih dobivenih udisanjem iste doze THC-a jer je apsorpcija sporija, a preraspodjele u masna tkiva brže. Osim toga, dio THC-a prolazi kroz metabolizam prvog prolaska kroz jetru do 11-OH-THC, prvog metabolita THC-a, koji zatim prolazi kroz daljnju oksidaciju do 11-nor-9-COOH-THC, najzastupljenijeg metabolita THC-a, i CBD-a slično kao 7-OH-CBD. Vezanje THC-a za proteine je visoko (~97%). THC i CBD mogu se pohraniti i do četiri tjedna u masnim tkivima iz kojih se polako oslobađaju na subterapeutskim razinama natrag u krvotok, a zatim se metaboliziraju i izlučuju putem urina i stolice.

Metabolizam

THC i CBD se metaboliziraju u jetri. Osim toga, dio THC-a prolazi kroz jetru metabolizmom prvog prolaska do 11-OH-THC, prvog metabolita THC-a, koji zatim prolazi kroz daljnju oksidaciju do 11-nor-9-COOH-THC, najzastupljenijeg metabolita THC-a, i CBD-a slično kao 7-OH-CBD. Ljudski jetreni izozim P450 2C9 katalizira stvaranje 11-OH-THC-a, primarnog metabolita, koji se dalje metabolizira u jetri do drugih spojeva, uključujući 11-nor-karboksi-D9- THC (THC-COOH), najzastupljeniji metabolit u ljudskoj plazmi i urinu. Podfamilija P450-3A katalizira stvaranje drugih hidroksiliranih sporednih metabolita. CBD se opsežno metabolizira i u urinu je identificirano više od 33 metabolita. Glavni metabolički put je hidroksilacija i oksidacija na C-7, nakon čega slijedi daljnja hidroksilacija u pentilnim i propenilnim skupinama. Glavni identificirani oksidirani metabolit je CBD-7-oična kiselina koja sadrži hidroksietilni bočni lanac.

Za informacije o interakciji lijekova i metabolizmu putem enzimskog sustava citokroma P450 vidjeti dio 4.5 .

Prijevoznici

In vitro, Sativex nije inhibirao sljedeće transportere u klinički relevantnim koncentracijama: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 i P-glikoprotein.

Eliminacija

Iz kliničkih studija sa Sativexom, analiza nekompartmentske farmakokinetike pokazuje da je poluvrijeme eliminacije prvog reda od plazma je 1,94, 3,72 i 5,25 sati za THC te 5,28, 6,39 i 9,36 za CBD nakon primjene 2, 4 i 8 raspršivanja.

Prema literaturi, eliminacija oralnih kanabinoida iz plazme je dvofazna s početnim poluživotom od približno četiri sata, a terminalni poluživot eliminacije je reda veličine 24 do 36 sati ili dulje. Kanabinoidi su raspoređeni po cijelom tijelu; visoko su topljivi u lipidima i nakupljaju se u masnom tkivu. Oslobađanje kanabinoida iz masnog tkiva odgovorno je za produljeni terminalni poluživot eliminacije.

U specifičnoj farmakokinetičkoj studiji oštećenja jetre, jedna oromukozalna doza od 4 raspršivanja Sativexa (10,8 mg THC-a i 10 mg CBD-a) nije pokazala značajnu razliku u klirensu THC-a ili CBD-a između ispitanika s blagim oštećenjem jetre i zdravih kontrolnih ispitanika.

Međutim, u kohortama ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre uočen je znatno smanjen klirens i produljeno vrijeme polueliminacije.

5.3 Predklinički podaci o sigurnosti

Učinci u nekliničkim studijama uočeni su samo pri izloženostima koje su se smatrale dovoljno većim od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu.

Studije reprotoksičnosti provedene s ekstraktima THC-a i CBD-a prisutnima u Sativexu nisu pokazale štetne učinke ni na muškarce ni na plodnost ženki u smislu broja životinja koje se pare; broj plodnih mužjaka i ženki ili na temelju indeksa kopulacije ili plodnosti. Došlo je do smanjenja apsolutne težine epididimisa, s dozom "bez učinka" od 25 mg/kg/dan (150 mg/m²) za mušku plodnost. Doze "bez učinka" za učinke na rano embrionalno i fetalno preživljavanje u studijama na štakorima bile su približno 1 mg/kg/dan (6 mg/m²), što je blizu ili manje od vjerojatne maksimalne doze Sativexa kod ljudi. Nije bilo dokaza koji bi ukazivali na bilo kakvu teratogenu aktivnost ni kod štakora ni kod kunića pri dozama znatno većim od vjerojatnih maksimalnih doza kod ljudi. Međutim, u prenatalnoj i postnatalnoj studiji na štakorima, preživljavanje mladunaca i ponašanje sisanja bili su narušeni pri dozama od 2 i 4 mg/kg/dan (12 odnosno 24 mg/m²). Podaci iz literature pokazali su negativne učinke THC-a i/ili CBD-a na broj i pokretljivost spermija.

U studijama na životinjama, kako se i očekivalo, zbog lipofilne prirode kanabinoida, u majčinom mlijeku pronađene su značajne razine kanabinoida. Nakon ponovljenog doziranja, kanabinoidi se koncentriraju u majčinom mlijeku (40 do 60 puta više od razine u plazmi). Doze veće od normalnih kliničkih doza mogu utjecati na stopu rasta dojenčadi.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bezvodni etanol.
Propilen glikol.
Ulje paprene metvice.

6.2 Nekompatibilnosti

U nedostatku studija kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok trajanja

2 godine
Stabilnost nakon prvog otvaranja:

Bočica od 10 ml: 42 dana od datuma otvaranja.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati u hladnjaku (2 do 8°C).
Nakon otvaranja i upotrebe spremnika s raspršivačem, čuvanje u hladnjaku nije potrebno, ali ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati uspravno.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Sprej od jantarnog stakla tipa I (spremnik od 10 ml ima jantarno plastično obloženo staklo) opremljen dozirnom pumpom s polipropilenskom uronskom cijevi i elastomernim grlom prekrivenim polipropilenskim čepom. Dozirna pumpa isporučuje 100 mikrolitara po prskanju.

Veličina pakiranja: 10 ml.

Pakiranje od 10 mL omogućuje isporuku do 90 doza (raspršivanja) od 100 mikrolitara nakon pripreme.

Sativex je dostupan u kutiji koja sadrži 3 spremnika s raspršivačem.

6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju

Sav neiskorišteni proizvod ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

7 NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

5. kat

Waterloo Burza

Waterloo Road

Dublin 4

D04 E5W7

Iraska

8 BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PA23494/001/001

9 DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. srpnja 2014.

Datum zadnje obnove: 16. svibnja 2015.

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

Listopad 2024.