

PREPARATOMTALE

1 LEGEMIDLETS NAVN

Sativex munnspray.

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

38–44 mg og 35–42 mg av to ekstrakter (som myke ekstrakter) fra *Cannabis sativa* L., folium cum flore (cannabisblad og -blomst) tilsvarende 27 mg delta-9-tetrahydrocannabinol og 25 mg cannabidiol. Ekstraksjonsmiddel: Flytende karbondioksid.

Hver enkelt 100 mikroliter spray inneholder:

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

hver 100 mikroliter spray inneholder opptil 40 mg etanol.

hver 100 mikroliter spray inneholder 52 mg propylenglykol.

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Munnspray, oppløsning

En gul/brun oppløsning i en spraybeholder.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sativex er indisert som behandling for symptomforbedring hos voksne pasienter med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multippel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initiell prøvebehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Sativex er kun til bruk i munnhulen.

Sativex er beregnet på bruk i tillegg til pasientens gjeldende antispastiske midler.

Behandlingen skal initieres og overvåkes av en lege med spesialisering innen behandling av denne pasientpopulasjonen.

Voksne:

Spraybeholderen skal rystes før bruk, og sprayen skal rettes mot ulike steder på munnens slimhinneoverflate med ulikt påføringssted hver gang preparatet brukes.

Pasienter skal underrettes om at det kan ta opptil 2 uker å finne den optimale dosen, og at det kan forekomme bivirkninger i denne perioden, som regel svimmelhet. Disse bivirkningene er normalt milde, og forsvinner etter noen dager. Leger skal imidlertid vurdere å opprettholde den gjeldende

dosen, redusere dosen eller i hvert fall midlertidig seponere behandlingen, alt etter alvorlighetsgrad og intensitet.

For å minimere variasjonen i biotilgjengelighet hos den enkelte pasient bør administrasjon av Sativex standardiseres så mye som mulig i forhold til måltider (se pkt. 4.5). I tillegg kan det være nødvendig med en ny dosetitrering hvis samtidig behandling med visse legemidler igangsettes eller avbrytes (se pkt. 4.5).

Titreringsperiode:

En titreringsperiode er nødvendig for å nå optimal dose. Antall av og tidspunkt for sprayene varierer fra pasient til pasient.

Antallet sprayer skal økes hver dag som beskrevet i nedenstående tabell. Dosen om ettermiddagen/kvelden skal tas når som helst mellom 16.00 og leggetid. Når morgendosen innføres, skal den tas når som helst mellom oppvåkning og 12.00. Pasienten kan fortsette å gradvis øke dosen med én spray i døgnet, opptil maksimalt tolv sprayer i døgnet, til han/hun oppnår optimal symptomlindring. Det skal være minst 15 minutters intervall mellom sprayene.

Dag	Antall sprayer om morgenen	Antall sprayer om kvelden	(Totalt antall sprayer pr. døgn)
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

Vedlikeholdsperiode:

Etter titreringsperioden rådes pasienter til å vedlikeholde den optimale dosen som er oppnådd. I kliniske studier med pasienter med multipl sklerose er mediandosen åtte sprayer per døgn. Når optimal dose er nådd, kan pasienten spre dosen utover dagen etter individuell respons og tolerabilitet. Ny opp- eller nedtitrering kan være egnet hvis det forekommer endringer i pasientens tilstand eller i hans/hennes samtidige medisiner, eller hvis plagsomme bivirkninger oppstår. Doser på mer enn tolv sprayer per døgn anbefales ikke.

Legens evaluering

En grundig evaluering av alvorlighetsgraden av spastisitsrelaterte symptomer og responsen på standard antispastiske midler bør utføres før behandlingen innsettes. Sativex er kun indisert hos pasienter med moderat til alvorlig spastisitet som har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler. Pasientens respons på Sativex skal evalueres etter fire ukers behandling. Hvis en klinisk signifikant forbedring i spastisitsrelaterte symptomer ikke kan observeres under denne initiale prøvebehandlingen, bør behandlingen stanses. Dette defineres i de kliniske studiene som en forbedring

på minst 20 % i spastisitetrelaterte symptomer på en pasientrapportert numerisk vurderingsskala fra 0 til 10 (se pkt. 5.1). Verdien av langvarig behandling bør reevalueres med jevne mellomrom.

Pediatrisk populasjon

Sativex anbefales ikke til bruk hos barn eller ungdom under 18 år. En randomisert placebokontrollert studie ble utført hos barn og ungdom med cerebral parese eller traumatisk sentralnervesystemskade og resultatene av effekten var negative. Dataene er beskrevet i avsnitt 5.1.

Eldre

Det er ikke utført spesifikke studier hos eldre pasienter, men pasienter på opptil 90 år har deltatt i kliniske studier. Da eldre pasienter kan ha større tendens til å utvikle enkelte CNS-bivirkninger, bør det imidlertid utvises forsiktighet med hensyn til personlig sikkerhet, for eksempel i forbindelse med tilberedning av varm mat og drikke.

Pasienter med signifikant nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det er ingen data med gjentatt dosering tilgjengelige hos personer med nedsatt leverfunksjon. Sativex kan administreres til pasienter med mild nedsatt leverfunksjon uten dosejustering. Administrasjon til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales ikke på grunn av manglende informasjon om potensialet for akkumulering av THC og CBD ved kronisk dosering (se pkt. 5.2).

Det foreligger ingen studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Effekten av Sativex kan imidlertid forsterkes eller forlenges i disse pasientgruppene. Hyppig klinisk evaluering av lege anbefales i disse pasientgruppene.

4.3 Kontraindikasjoner

Sativex er kontraindisert hos pasienter:

- med overfølsomhet overfor cannabinoider eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- med kjent eller mistenkt anamnese eller familieanamnese med schizofreni eller annen psykotisk sykdom, anamnese med alvorlig personlighetsforstyrrelse eller annen signifikant psykiatrisk lidelse utover depresjon forbundet med den underliggende sykdommen.
- som ammer (på grunn av de betydelige nivåene av cannabinoider som trolig utskilles i brystmelk og muligheten for utviklingsrelaterte bivirkninger hos spedbarn).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mild eller moderat svimmelhet er ofte rapportert. Dette forekommer som regel i de første ukene av behandlingen.

Det er observert endringer i puls og blodtrykk etter introduksjon av initial dose, så forsiktighet under initial dosetitrering er meget viktig. Det er observert episoder med besvimelse ved bruk av Sativex. Sativex anbefales ikke til pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom. Etter administrasjon til friske, frivillige forsøkspersoner med opptil 18 sprayer daglig fantes det imidlertid ingen klinisk relevante endringer i QTc-, PR- eller QRS-intervallets varighet, hjerterefrekvens eller blodtrykk.

Inntil det foreligger ytterligere informasjon, bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med epilepsi eller tilbakevendende krampeanfall i anamnesen.

Det er rapportert psykiatriske symptomer som angst, hallusinasjoner, humørendringer og paranoide tanker under behandling med Sativex. Disse skyldes sannsynligvis forbigående CNS-effekter og er som regel milde til moderate og tolereres godt. De kan forventes å forsvinne ved reduksjon eller seponering av Sativex.

Det foreligger også rapporter om desorientering (eller forvirring), hallusinasjoner og vrangforestillinger eller forbigående psykotiske reaksjoner. I noen få tilfeller kunne et kausalt forhold mellom administrasjon av Sativex og selvmordstanker ikke utelukkes. Under alle disse omstendighetene bør Sativex seponeres omgående og pasienten overvåkes til symptomene er forsvunnet helt.

Det finnes en risiko for økt forekomst av fallulykker hos pasienter der spastisiteten er redusert og muskelstyrken er utilstrekkelig til å opprettholde holdning eller gange. I tillegg til økt risiko for fallulykker kan CNS-bivirkninger fra Sativex, spesielt hos eldre pasienter, potensielt innvirke på forskjellige aspekter av personlig sikkerhet, for eksempel i forbindelse med tilberedning av varm mat og drikke.

Selv om det finnes en teoretisk risiko for at det kan være en additiv effekt med muskelrelaksantia som baklofen og benzodiazepiner, slik at risikoen for fallulykker øker, er dette ikke observert i kliniske studier med Sativex. Pasientene bør imidlertid advares om denne muligheten.

Kvinnelige pasienter i fertil alder

Sativex kan redusere effektiviteten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5)

Kvinnelige pasienter i fertil alder må bruke svært effektiv prevensjon mens de tar Sativex. Det er for tiden ukjent om Sativex kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og derfor bør kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler, bruke en ekstra prevensjonsmetode i løpet av behandlingen og i tre måneder etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.5 og 4.6).

Graviditet og amming: se pkt. 4.6.

Pasienter som har stoffmisbruk i anamnesen, kan ha større tendens til å også misbruke Sativex (se pkt. 5.1).

Plutselig seponering av langvarig Sativex-behandling har ikke medført et ensartet mønster eller tidsprofil for abstinenslignende symptomer, og konsekvensene vil sannsynlig være begrensede til forbigående søvnforstyrrelser, følelsesmessige forstyrrelser eller appetittforstyrrelser hos enkelte pasienter. Det er ikke rapportert noen økning i døgndosen ved langvarig bruk, og pasientenes egenrapporterte nivåer av "intoksikasjon" er lave. Avhengighet av Sativex er derfor usannsynlig.

Det er rapportert bivirkninger som kan assosieres med legemidlets administrasjonsvei. Reaksjoner på administrasjonsstedet besto hovedsakelig av mild til moderat svie på applikasjonstidspunktet. Vanlige reaksjoner på administrasjonsstedet inkluderer smerter på administrasjonsstedet, smerter og ubehag i munnen, dysgeusi, sår i munnhulen og glossodyn. Det ble observert to tilfeller av mulig leukoplaki, men ingen av dem ble bekreftet histologisk, og et tredje tilfelle var ikke relatert til legemidlet. Med tanke på dette rådes pasienter som observerer ubehag eller sår på administrasjonsstedet, til å skifte administrasjonssted i munnen, og de bør ikke fortsette med administrasjon på en øm eller inflammet slimhinne. Jevnlig undersøkelse av munnslimhinnen tilrådes også ved langvarig administrasjon. Hvis det observeres lesjoner eller vedvarende ømhet, bør legemidlet seponeres til disse er fullstendig helet.

Pasienter bør underrettes om at hvis de reiser til et annet land, kan det være ulovlig å innføre dette legemidlet. De bør oppfordres til å undersøke den legale statusen før de tar med seg Sativex på reiser utenlands.

Hjelpestoffer

Hver 100 mikroliter Sativex inneholder opptil 40 mg etanol, tilsvarende 50 % v/v etanol, det vil si ca. 480 mg per maksimal daglig dose (for en voksen som veier 70 kg) tilsvarende rundt 10 ml øl eller 5 ml vin. Den lille mengden alkohol i dette legemidlet vil ikke ha noen merkbare effekter.

Dette legemidlet inneholder 52 mg propylenglykol i hver 100 mikroliter spray.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av Sativex på andre legemidler

In vitro ble Sativex vist å være en reversibel hemmer av CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 og 2C19 i konsentrasjoner langt over det som sannsynligvis vil oppnås klinisk. *In vitro*-undersøkelser viste også at Sativex hadde potensial for tidsavhengig hemming av CYP3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Inaktiveringshastigheten av CYP3A4-enzymet forventes å være rask. Samtidig administrering av Sativex med andre CYP3A4-substrater kan føre til økning i plasmakonsentrasjonen av det samtidige legemidlet. En gjennomgang av doseringsregimet for samtidig legemiddel anbefales.

En *in vitro* CYP-induksjonsstudie indikerte at plasmakonsentrasjoner av THC og CBD som følge av kliniske doser av Sativex, kunne være tilstrekkelig til å forårsake induksjon av CYP1A2, 2B6 og CYP3A4 på mRNA-nivå. Samtidig administrasjon av Sativex med andre legemidler som metaboliseres via disse cytokrom P-450-enzymene, kan akselerere metabolismen og redusere aktiviteten til disse andre legemidlene som kumariner, statiner, betablokkere og kortikosteroider. Når følsomme CYP-substrater administreres samtidig med Sativex, anbefales gjennomgang av doseringsregimet.

UGT enzymer

I en *in vitro*-studie ble Sativex funnet å hemme UGT-enzymene UGT1A9 og UGT2B7 ved konsentrasjoner som kunne oppnås i klinikken. Det må tas forsiktighet ved forskrivning av Sativex med samtidig medisiner som metaboliseres utelukkende av begge eller en av disse UGT-ene (for eksempel propofol og visse antivirale midler). Pasienter med genetiske glukuronideringsforstyrrelser (for eksempel Gilberts sykdom) kan ha økt serumkonsentrasjon av bilirubin og må behandles med forsiktighet når Sativex administreres samtidig.

Effekt av andre legemidler på Sativex

De to hovedkomponentene i Sativex, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD), metaboliseres av cytokrom P₄₅₀-enzymsystemet

Cytokrom P450-enzymhemning

Samtidig behandling med CYP3A4-hemmeren ketokonazol ga en økning i C_{maks} og AUC for THC (henholdsvis 1,2 og 1,8 ganger), dets primære metabolitt (henholdsvis 3 og 3,6 ganger) og CBD (henholdsvis to og to ganger). Det kan derfor være nødvendig med en ny dosetitrering hvis samtidig behandling med CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, ritonavir, klaritromycin) igangsettes eller avbrytes under behandling med Sativex (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling av Sativex (4 sprayer) med CYP2C9-hemmeren flukonazol (200 mg kapsel) resulterte i en økning i gjennomsnittlig THC C_{max} på 22% og gjennomsnittlig AUC på 32%. Eksponering for metabolitten 11-OH-THC økte også med ca. 2,1 ganger og 2,5 ganger for henholdsvis C_{max} og AUC, hvilket indikerer at flukonazol kan hemme dets påfølgende metabolisme. C_{max} av CBD økte også med ca. 40%, men det var ingen signifikant endring i AUC. Det var heller ingen signifikant endring i eksponeringen for 7-OH-CBD, men en økning i den mindre sirkulerende metabolitten av CBD, 6-OH CBD, ble observert (med opptil 2,2 ganger basert på C_{max} og AUC). Den kliniske relevansen av denne legemiddelinteraksjonen er ikke fullt ut forstått, men det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av Sativex med potente CYP2C9-hemmere, da det kan føre til økt eksponering for THC, CBD og deres metabolitter.

Cytokrom P450-enzyminduksjon

Etter behandling med CYP3A4-induseren rifampicin ble det observert reduksjoner i C_{maks} og AUC for THC (henholdsvis 40 % og 20 % reduksjon), dets primære metabolitt (henholdsvis 85 % og 87 % reduksjon) og CBD (henholdsvis 50 % og 60 % reduksjon). Samtidig behandling med kraftige enzymindusere (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt) bør derfor om

mulig unngås. Dersom det anses nødvendig, anbefales forsiktig titrering, særlig de to første ukene etter at induseren seponeres.

Generell

Det bør utvises forsiktighet med hypnotika, sedativa og legemidler med potensielt sederende effekter, da det kan være en additiv effekt på sedasjon og muskelrelaksasjon.

Det er ingen økt forekomst av bivirkninger hos pasienter som allerede tar antispastiske midler sammen med Sativex, men det bør utvises forsiktighet ved administrasjon av slike midler sammen med Sativex, siden det kan forekomme en reduksjon i muskeltonus og muskelkraft som medfører høyere risiko for fallulykker.

Sativex kan interagere med alkohol og påvirke koordinasjons-, konsentrasjons- og reaksjonsevnen. Alkoholholdige drikker bør generelt unngås ved bruk av Sativex, spesielt ved starten av behandlingen eller ved doseendringer. Pasienter bør underrettes om at de additive CNS-effektene av alkohol kan redusere evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner og øke risikoen for fall.

Hormonale prevensjonsmidler

Sativex har blitt observert å indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og transportører *in vitro*. Sativex kan redusere effektiviteten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, og derfor bør kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler legge til en ekstra andre barrieremetode.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det foreligger utilstrekkelig erfaring hos mennesker vedrørende Sativex sin innvirkning på reproduksjonen. Selv om ingen effekt har blitt sett på fertilitet, fant uavhengig dyreforskning at cannabinoider påvirket spermatogenese (pkt. 5.3).

Menn og kvinner i fertil alder bør derfor anvende pålitelige prevensjonsmidler under behandlingen og i tre måneder etter seponering av behandlingen.

Pasienter på hormonale prevensjonsmidler bør rådes til å bruke en ekstra alternativ, ikke-hormonell / pålitelig barrieremetode for prevensjon under behandling med Sativex.

Graviditet

Sativex bør ikke anvendes under graviditet med mindre den potensielle risikoen for fosteret oppveies av fordelene med behandlingen.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske / toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av Sativex / metabolitter i melk (for detaljer, se pkt. 5.3).

En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Sativex er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I fertilitetsstudier hos gnagere var det ingen effekt av behandling med Sativex hos hanner eller hunner. Det var ingen effekt på fertiliteten til avkom av mødre behandlet med Sativex.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sativex kan forårsake bivirkninger som svimmelhet og somnolens, hvilket kan påvirke dømmekraften og utførelsen av kompliserte oppgaver. Pasienter bør ikke kjøre, bruke maskiner eller delta i farlige aktiviteter hvis de opplever signifikante CNS-effekter som svimmelhet eller somnolens. Pasientene bør være oppmerksomme på at Sativex er påvist å forårsake enkelte tilfeller av bevisstløshet.

Dette legemidlet kan redusere kognitiv funksjon og kan påvirke pasientens evne til å kjøre trygt. Når dette legemidlet skrives ut, må pasientene få beskjed:

- Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil
- Kjør ikke før du vet hvordan medisinen påvirker deg
- Kontroller nasjonal lovgivning for å fastslå kravene til kjøring under påvirkning av dette legemidlet

4.8 Bivirkninger

Den kliniske utprøvingen av Sativex har hittil involvert over 1500 pasienter med MS i placebokontrollerte studier og langvarige åpne studier, der enkelte pasienter brukte opptil 48 sprayer per døgn.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i de første fire ukene med eksponering var svimmelhet, som hovedsakelig forekommer under den initiale titreringsperioden, og tretthet. Disse reaksjonene er normalt milde til moderate og forsvinner etter noen få dager selv om behandlingen fortsetter (se pkt. 4.2). Når den anbefalte titreringsplanen ble fulgt, var forekomsten av svimmelhet og tretthet de første fire ukene mye lavere.

Frekvensen av bivirkninger med en plausibel sammenheng med Sativex i placebokontrollerte studier av pasienter med MS er angitt nedenfor etter organklasser (enkelte av bivirkningene kan være en del av den underliggende sykdommen).

Organklasser	Svært vanlige ≥ 1/10)	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100
Infeksiøse og parasittære sykdommer			faryngitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		anoreksi (inkludert redusert appetitt), økt appetitt	
Psykiatriske lidelser		depresjon, desorientering, dissosiasjon, eufori	hallusinasjoner (uspesifiserte, auditive, visuelle), illusjoner, paranoia, selvmordstanker, vrangforestillinger*
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet	amnesi, balanseforstyrrelse, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, apati, nedsatt hukommelse, somnolens	synkope
Øyesykdommer		tåkesyn	
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo	
Hjertesykdommer			palpitasjoner, takykardi
Karsykdommer			hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			halsirritasjon
Gastrointestinale sykdommer		forstoppelse, diaré, munntørrethet, glossodyn, sår i munnhulen, kvalme, ubehag og smerte i munnen, brekninger	øvre abdominalsmerter, misfarging av munnslimhinnen*, lidelser i munnslimhinnen, eksfoliasjon av munnslimhinnen*, stomatitt, misfarging av tenner
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	tretthet	smerte på administrasjonsstedet, asteni, unormal følelse, følelse av	irritasjon på administrasjonsstedet

Organklasser	Svært vanlige ≥ 1/10)	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100
		beruselse, uvelhet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		fall	

* rapportert i langvarige åpne studier:

Det ble rapportert et enkelttilfelle av ventrikulær bigemini, selv om dette var i forbindelse med akutt nøtteallergi.

Se også pkt. 4.4, 4.5 og 4.7.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen erfaringer med tilsiktet overdosering med Sativex hos pasienter. I en omfattende QT-undersøkelse av Sativex med 257 forsøkspersoner, der det ble tatt 18 sprayer over 20 minutter to ganger daglig, ble det imidlertid observert tegn og symptomer på overdosering/forgiftning. Disse besto av akutte forgiftningstilstander (CB1 agonisme) som svimmelhet, hallusinasjoner, vrangforestillinger, paranoia, takykardi eller bradykardi med hypotensjon. Hos tre av 41 forsøkspersoner som tok 18 sprayer to ganger daglig, manifesterte dette seg som en forbigående toksisk psykose som forsvant ved seponering av behandlingen. Tjueto forsøkspersoner som fikk denne betydelige overdosen i forhold til den anbefalte dosen, gjennomførte den fem dager lange studieperioden uten problem.

Ved overdosering bør behandlingen være symptomatisk og støttende.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre analgetika og antipyretika.

ATC-kode: N02BG10

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Sativex i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved spastisitet (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Virkningsmekanisme

Som en del av det humane endocannabinoidsystemet (ECS) finnes det cannabinoidreseptorer, CB₁ og CB₂, hovedsakelig ved nerveender der de har en rolle i retrograd regulering av den synaptiske funksjonen. THC fungerer som delvis agonist ved både CB₁- og CB₂-reseptorene og etterligner effekten av endocannabinoidene, hvilket kan modulere effektene av enkelte nevrotransmittere (f.eks. redusere effektene av eksitatoriske nevrotransmittere som glutamat).

I dyremodeller av MS og spastisitet er CB-reseptoragonister påvist å lindre stivhet i ekstremiteter og forbedre den motoriske funksjonen. Disse effektene forhindres av CB-antagonister, og CB₁-knockout-

mus utviser alvorligere spastisitet. I musemodellen CREAE (Chronic Relapsing Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) fremkalte Sativex en doserelatert reduksjon av stivhet i bakbenene.

Klinisk erfaring

Sativex er undersøkt ved doser på opptil 48 sprayer per døgn i kontrollerte kliniske studier på opptil 19 uker hos over 1500 pasienter med MS. I de sentrale studiene for å vurdere effekten og sikkerheten av Sativex mht. symptomforbedring hos pasienter med moderat til alvorlig spastisitet på grunn av multippel sklerose (MS) var det primære effektmålet en numerisk skala (NRS) på 0–10 poeng der pasientene oppga gjennomsnittlig grad av spastisitetsrelaterte symptomer de siste 24 timene, der 0 var ingen spastisitet og 10 var verst mulig spastisitet.

I en første placebokontrollert fase tre-studie over en behandlingsperiode på seks uker nådde forskjellen i forhold til placebo klinisk signifikans, men forskjellen mellom behandlingene på 0,5 til 0,6 poeng på den numeriske skalaen fra 0 til 10 var av tvilsom klinisk relevans. I en responderanalyse responderte 40 % av Sativex og 22 % av placebo på behandling ut fra kriteriet at det skal være en reduksjon i NRS-score på over 30 %.

En annen 14-ukers fase tre-studie kunne ikke påvise signifikant behandlingseffekt. Forskjellen i NRS-score i forhold til placebo var 0,2 poeng.

Det ble postulert at en klinisk nyttig behandlingseffekt hos enkelte pasienter i analysene av gjennomsnittsendringene kunne være delvis maskert av data fra ikke-responderter. I analyser som sammenlignet NRS-score med pasientens overordnede inntrykk av endring (PGI), ble en 19 % NRS-respons estimert å representere en klinisk relevant forbedring i PGI og en respons på 28 % en "stor forbedring" i PGI. I kombinerte undersøkende post hoc-analyser av de to ovennevnte studier var en fireukers utprøvningsperiode med en 20 % NRS-responsterskel prediktiv for den endelige responsen definert som en reduksjon på 30 %.

En tredje fase tre-studie inkorporerte en formalisert fireukers terapeutisk utprøvningsperiode før randomisering. Formålet med studien var å vurdere fordelene med fortsatt behandling for pasienter som oppnår en initial behandlingsrespons. 572 pasienter med MS og refraktær spastisitet mottok alle enkeltblindet Sativex i fire uker. Etter fire ukers aktiv behandling oppnådde 273 en reduksjon på minst 20 % på NRS for spastisitetssymptomer, hvorav 241 oppfylte inklusjonskriteriet for randomisering, med en gjennomsnittsendring fra behandlingsstart på -3,0 poeng på 10-poengs-NRS-skalaen. Disse pasientene ble deretter randomisert til enten å fortsette den aktive behandlingen eller skifte til placebo i den dobbeltblindede fasen på tolv uker, i totalt 16 ukers behandling.

I den dobbeltblindede fasen forble gjennomsnittlig NRS-score for pasientene som fikk Sativex, generelt stabile (gjennomsnittsendring i NRS-score fra randomisering -0,19), mens gjennomsnittlig NRS-score for pasientene som skiftet til placebo økte (gjennomsnittsendring i NRS-score var +0,64 og median endring var +0,29). Forskjellen* mellom behandlingsgruppene var 0,84 (95 % KI -1,29, -0,40).

* Forskjell korrigert for senter-, baseline-NRS- og ambulatorisk status

Av pasientene som opplevde en 20 % reduksjon i NRS-score etter screening i uke fire og fortsatte undersøkelsen med å motta randomisert behandling, oppnådde 74 % (Sativex) og 51 % (placebo) en 30 % reduksjon i uke 16.

Resultatene av den tolv uker lange randomiserte fasen vises nedenfor for de sekundære endepunktene. De fleste sekundære endepunkter viste et mønster tilsvarende NRS-score, der pasientene som fortsatt mottok Sativex, opprettholdt forbedringen som ble oppnådd i den initielle fire uker lange behandlingsperioden, mens pasientene som skiftet til placebo fikk en reduksjon:

Modifisert Ashworth-score for spastisitet:	Sativex -0,1, placebo +1,8 Korrigert forskjell -1,75 (95 % KI -3,80, 0,30)
Spasmefrekvens (pr. døgn):	Sativex -0,05, placebo +2,41 Korrigert forskjell -2,53 (95 % KI -4,27, -0,79)

Søvnforstyrrelser på grunn av spastisitet: Sativex -0,25, placebo +0,59
(0 til 10 NRS) Korrigert forskjell -0,88 (95 % KI -1,25, -0,51)

Tidsmålt ti meters gange (sekunder): Sativex -2,3, placebo +2,0
Korrigert forskjell -3,34 (95 % KI -6,96, 0,26)

Motricitetsindeks (arm og ben): Ingen observert forskjell mellom behandlingsgruppene.

Barthel, daglige aktiviteter: Odds-ratio for forbedring: 2,04

Forsøkspersonens overordnede inntrykk av endring (OR = 1,71), pleiers overordnede inntrykk av endring (OR = 2,40) og leges overordnede inntrykk av endring (OR = 1,96) viste alle statistisk signifikant overlegenhet av Sativex i forhold til placebo.

Fordelene med fortsatt behandling på lang sikt ble undersøkt i en placebokontrollert, randomisert parallellgruppe-seponeringsstudie hos forsøkspersoner som tok Sativex over lang tid. 36 pasienter med en gjennomsnittlig varighet av Sativex-bruk før undersøkelsen på 3,6 år ble randomiserte til enten å fortsette med Sativex-behandling eller skifte til placebo i 28 dager. Det primære endepunktet var tid til behandlingssvikt, definert som tiden fra første dag med randomisert behandling til en 20 % økning i NRS eller prematur seponering av den randomiserte behandlingen. 44 % av Sativex-pasienter og 94 % av placebopasienter opplevde behandlingssvikt, fareratio 0,335 (95 % KI 0,16, 0,67). I en studie beregnet på å identifisere misbrukspotensiale skilte Sativex ved en dose på fire sprayer på én gang seg ikke signifikant fra placebo. Høyere doser av Sativex på åtte til 16 sprayer på én gang viste et misbrukspotensiale som var sammenligbart med tilsvarende doser av det syntetiske THC-et dronabinol. I en QTc-studie ble en dose på fire sprayer med Sativex over 20 minutter to ganger daglig godt tolerert, men en betydelig supratherapeutisk dose på 18 sprayer over 20 minutter to ganger daglig førte til signifikant psykoaktivitet og nedsatt kognitiv funksjon.

Pediatrik populasjon

Effekten og sikkerheten til Sativex ble evaluert i en 12-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 72 barn og ungdom i alderen 8-18 år med cerebral parese eller traumatisk sentralnervesystemskade. Den placebokontrollerte fasen ble fulgt av en 24-ukers åpen utvidelsesfase. Maksimal tillatt daglig dose i denne forsøket var 12 sprøyter og ble titrert i 9 uker. Ved baseline hadde de fleste pasienter alvorlig nedsatt motorfunksjon (Brutto Motor Funksjon Klassifisering Skala nivå IV eller V). Det primære effektendepunktet var endringen i spastisitetsgraden 0-10 tallskala (NRS) score fra grunnlinjen, som er en opplæringsberegning som er rapportert av pasienten.

Etter 12 ukers behandling var den gjennomsnittlige endringen fra grunnlinjen for Sativex-behandlede deltakers spastisitets alvorlighetsgrad NRS-score -1.850 (SD 1.9275) og for placebo-deltagere -1.573 (SD 2.0976). Den minste firkantede gjennomsnittlige forskjellen mellom de to gruppene (-0.166, 95% CI -1.119, 0.787) var ikke statistisk signifikant ($p = 0,7291$).

Ingen nye sikkerhetsfunn ble identifisert i denne studien.

Det foreligger ingen data hos barn under 8 år (se pkt. 4.2 for informasjon på pediatrik bruk)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrasjon av Sativex (fire sprayer) absorberes både THC og CBD relativt hurtig og viser seg i plasma innen 15 minutter etter én enkel administrasjon på munnslimhinnen. Med Sativex ble det oppnådd gjennomsnittlig C_{maks} på omtrent 4 ng/ml ca. 45–120 minutter etter administrasjon av en enkeltdose på 10,8 mg THC og ble generelt godt tolerert med få tegn på signifikant psykoaktivitet.

Når Sativex ble administrert samtidig med mat, var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for THC 1,6 og 2,8 ganger høyere sammenlignet med fastende forhold. Tilsvarende verdier for CBD var 3,3 og 5,1 ganger høyere.

Det finnes en høy grad av variabilitet i de farmakokinetiske parametre blant pasientene. Etter administrasjon av en enkeltdose med Sativex (fire sprayer) i fastende tilstand viste gjennomsnittlig plasmanivå av THC en 57,3 % CV for C_{maks} (område 0,97–9,34 ng/ml) og en 58,5 % CV for AUC (område 4,2–30,84 t*ng/ml). Tilsvarende var % CV for CBD henholdsvis 64,1 % (område 0,24–2,57 ng/ml) og 72,5 % (område 2,18–14,85 ng/ml) for de samme parametrene. Etter ni fortløpende dagers dosering var % CV-verdiene for de samme parametrene henholdsvis 54,2 % (C_{maks} -område = 0,92–6,37) og 37,4 % ($AUC_{0-\tau}$ = 5,34–15,01 t*ng/ml) for THC og 75,7 % (C_{maks} -område 0,34–3,39 ng/ml) og 46,6 % ($AUC_{0-\tau}$ = 2,40–13,19 t*ng/ml) for CBD.

Det er en høy grad av variabilitet i de farmakokinetiske parametrene blant pasientene etter enkel og gjentatt dosering. Av de tolv forsøkspersonene som fikk fire sprayer med Sativex som en enkeltdose, hadde åtte reduksjoner i C_{maks} etter ni dagers gjentatt dosering, mens tre hadde økninger (1 utmelding). For CBD hadde syv personer reduksjoner i C_{maks} etter gjentatt dosering, mens fire hadde økninger.

Når Sativex administreres på munnslimhinnen, er plasmakonsentrasjonene av THC og andre cannabinoider lavere enn konsentrasjonene som oppnås etter inhalasjon av cannabinoider i en tilsvarende dose. En dose på 8 mg fordampet THC-ekstrakt administrert ved inhalasjon førte til gjennomsnittlig plasma- C_{maks} på over 100 ng/ml få minutter etter administrasjon, med signifikant psykoaktivitet.

Tabell med PK-parametre for Sativex, for fordampet THC-ekstrakt og røyket cannabis

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

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

Distribusjon

Da cannabinoider er sterkt lipofile, absorberes de hurtig og distribueres i kroppens fett. Konsentrasjonen i blodet etter administrasjon av Sativex på munnslimhinnen er lavere enn konsentrasjonen som oppnås ved å inhalere samme dose THC, siden absorpsjonen er langsommere, og redistribusjonen i fettvevet er hurtig. Dessuten gjennomgår noe av THC-et en førstepassasjemetabolisme i leveren til 11-OH-THC, THC's primære metabolitt, som gjennomgår ytterligere oksidering til 11-nor-9-COOH-THC, den hyppigst forekommende metabolitten av THC, og CBD metaboliseres tilsvarende til 7-OH-CBD. Proteinbinding av THC er høy (~97 %). THC og CBD kan lagres i fettvevet i inntil fire uker, hvorfra de langsomt frigjøres tilbake i blodet ved subterapeutiske konsentrasjoner og deretter metaboliseres og utskilles via urin og feces.

Metabolisme

THC og CBD metaboliseres i leveren. Dessuten gjennomgår noe av THC en førstepassasjemetabolisme i leveren til 11-OH-THC, THC's primære metabolitt, som gjennomgår ytterligere oksidering til 11-nor-9-COOH-THC, den hyppigst forekommende metabolitten av THC, og CBD metaboliseres tilsvarende til 7-OH-CBD. Humant hepatisk P₄₅₀ 2C9-isoenzym katalyserer dannelsen av 11-OH-THC, den primære metabolitten, som metaboliseres ytterligere av leveren til andre stoffer, herunder 11-nor-karboksy- Δ^9 -THC (THC-COOH), den mest uttalte metabolitten i humant plasma og human urin. Underfamilien P₄₅₀-3A katalyserer dannelsen av andre hydroksylerte metabolitter som forekommer i mindre grad. CBD metaboliseres i stor utstrekning, og det er identifisert mer enn 33 metabolitter i urin. Den primære metabolismeveien er hydroksylering og

oksidering av C-7, etterfulgt av ytterligere hydroksylering i pentyl- og propenylgruppene. Den primære identifiserte oksiderte metabolitten er CBD-7-syre med en hydroksyetyl-sidekjede.

For informasjon om legemiddelinteraksjon og metabolisme av cytokrom P₄₅₀-enzymssystemet, se pkt. 4.5.

Transportører

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

Eliminasjon

Fra kliniske studier med Sativex viser en ikke-kompartmental PK-analyse at førsteordens terminal elimineringshalveringstid fra plasma er 1,94, 3,72 og 5,25 timer for THC og 5,28, 6,39 og 9,36 for CBD etter administrasjon av henholdsvis to, fire og åtte sprayer.

I litteraturen er eliminasjon av orale cannabinoider fra plasma bifasisk med en initial halveringstid på omtrent fire timer, og de terminale elimineringshalveringstidene er på omtrent 24–36 timer eller mer. Cannabinoider distribueres i hele kroppen, er sterkt fettoppløselige og akkumuleres i fettvev. Frigivelsen av cannabinoider fra fettvev er årsaken til den forlengede terminale halveringstiden.

I en spesifikk PK-studie med nedsatt leverfunksjon, viste en enkelt munnspray dose på 4 sprayer med Sativex (10,8 mg THC og 10 mg CBD) ingen signifikant forskjell i THC- eller CBD-clearance mellom personer med mild nedsatt leverfunksjon og friske kontroller. Imidlertid var det betydelig redusert clearance og forlenget eliminasjonshalveringstid i kohorten med personer med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser som var mye større enn maksimal human eksponering, noe som indikerer liten klinisk relevans.

Studier av reproduksjonstoksisitet med THC- og CBD-ekstraktene som er tilstede i Sativex, viste ingen bivirkninger på verken hanners eller hunners fertilitet med hensyn til antall dyr som parret seg, antall fertile hanner og hunner eller på parrings- og fertilitetsindekser. Det var redusert absolutt vekt av epididymis med et "ingen effekt"-doseringsnivå på 25 mg/kg/døgn (150 mg/m²) for hannenes fertilitet. "Ingen effekt"-doseringsnivåene for effekt på tidlig embryo- og fosteroverlevelse var i undersøkelser med rotter ca. 1 mg/kg/døgn (6 mg/m²), hvilket er tilnærmet eller mindre enn det sannsynlige maksimale doseringsnivået av Sativex til mennesker. Det var ingen tegn på teratogen aktivitet hos verken rotte eller kanin ved doseringsnivåer som var betydelig over de sannsynlige maksimale doseringsnivåer til mennesker. I en pre- og postnatalundersøkelse av rotte var imidlertid ungenes overlevelse og diatferd nedsatt ved doser på 2 og 4 mg/kg/døgn (henholdsvis 12 og 24 mg/m²). Data fra litteraturen har vist negativ effekt av THC og/eller CBD på spermienes antall og motilitet.

I studier med dyr ble det som forventet på grunn av cannabinoidenes lipofilitet funnet betydelige konsentrasjoner av cannabinoider i melken til diegivende mødre. Etter gjentatt dosering konsentreres cannabinoider i brystmelk (40 til 60 ganger plasmakonsentrasjonen). Doser over normal klinisk dosering kan påvirke veksten til ammede spedbarn.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol, vannfri.

Propylenglykol.

Peppermynnteolje.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

Stabilitet etter første gangs åpning:

10 ml beholder: 42 dager fra åpningsdato.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 til 8 °C).

Når spraybeholderen er åpnet og i bruk, trenger den ikke å oppbevares i kjøleskap, men den må oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares stående.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En ravgul spraybeholder av type I-glass (10 ml beholder har ravgult plastbelagt glass) utstyrt med en målepumpe med polypropylenrør og elastomerhals dekt med en polypropylenhette. Målepumpen avgir 100 mikroliter per spray.

Pakningsstørrelser: 10 ml.

Spraybeholderen på 10 ml avgir, etter klargjøring for bruk, opptil 90 sprayer på 100 mikroliter.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 eller 12 spraybeholdere pr. eske

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8809

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2012

Dato for siste fornyelse: 06. August 2018

10 OPPDATERINGSDATO

15.06.2023