

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sativex Spray per mucosa orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola applicazione spray da 100 microlitri contiene:
2,7 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e 2,5 mg di cannabidiolo (CBD) da *Cannabis sativa* L.

Eccipiente(i) con effetti noti: 100 microlitri di spray contengono fino a 0,04 g di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray per mucosa orale, soluzione.
Soluzione giallo/marrone in contenitore spray.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sativex è indicato come trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM) che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Sativex è indicato solo per uso oromucosale.

Sativex deve essere usato in aggiunta ai trattamenti anti-spasticità attualmente utilizzati dal paziente.

Il trattamento con Sativex deve essere avviato e monitorato da medici esperti nel trattamento di pazienti affetti da questa patologia.

Adulti

Agitare il contenitore prima dell'uso e applicare lo spray in diversi siti della superficie oromucosale cambiando il sito di somministrazione ogni volta che il prodotto è utilizzato.

È consigliabile informare i pazienti che in alcuni casi sono necessarie 2 settimane per individuare la dose ottimale e che effetti indesiderati potrebbero insorgere durante questo periodo, soprattutto capogiri. Tali effetti indesiderati si presentano normalmente in forma lieve e scompaiono dopo pochi giorni. I medici devono tuttavia considerare la possibilità di mantenere la dose somministrata, di ridurla oppure di sospendere, almeno temporaneamente, il trattamento a seconda della gravità e intensità degli effetti indesiderati.

Per minimizzare la variabilità della biodisponibilità in ogni paziente, per quanto possibile, la somministrazione di Sativex deve essere standardizzata rispetto all'assunzione del cibo (vedere il paragrafo 4.5). Inoltre, iniziare o interrompere alcuni medicinali in concomitanza può richiedere una nuova titolazione (vedere paragrafo 4.5).

Periodo di titolazione

Si richiede un periodo di titolazione per ottenere la dose ottimale. Il numero e la frequenza delle applicazioni dello spray variano da paziente a paziente.

Il numero di applicazioni spray va aumentato ogni giorno seguendo lo schema riportato di seguito. La dose pomeridiana/serale va somministrata in qualsiasi momento tra le 16.00 e l'ora di coricarsi. In caso di aggiunta di una dose mattutina, questa va assunta tra l'ora del risveglio e mezzogiorno. Il paziente può continuare a aumentare gradualmente la dose di 1 applicazione spray al giorno, fino a un massimo di 12 applicazioni spray giornaliere, fino a ottenere l'ottimale alleviamento dei sintomi. Si deve osservare un intervallo di almeno 15 minuti tra un'applicazione e quella successiva.

Giorno	Numero di applicazioni spray mattutine	Numero di applicazioni spray serali	(Numero compl. applic. spray al
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

Periodo di mantenimento

A completamento del periodo di titolazione, si consiglia ai pazienti di mantenere la dose ottimale ottenuta. La dose mediana somministrata negli studi clinici in pazienti affetti da sclerosi multipla è di otto applicazioni spray al giorno. Una volta ottenuta la dose ottimale, i

pazienti possono applicare la dose durante il corso della giornata a seconda della risposta e livello di tolleranza individuali. Aumenti o diminuzioni della dose potrebbero risultare appropriati in caso di alterazioni della gravità della malattia del paziente, cambiamenti delle terapie concomitanti somministrate o nel caso si manifestino fastidiose reazioni avverse. Dosi superiori a 12 applicazioni spray al giorno non sono raccomandate.

Valutazione da parte del medico

Prima di avviare la terapia è consigliabile effettuare una valutazione approfondita della gravità dei sintomi associati alla spasticità e della risposta a medicinali antispastici abituali. L'uso di Sativex è indicato solo in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave che non hanno avuto una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici. La risposta del paziente a Sativex va rivalutata dopo quattro settimane dall'inizio del trattamento. Se non si riscontra alcun miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso del periodo iniziale di prova della terapia, è necessario sospendere il trattamento con questo medicinale. Negli studi clinici, tale parametro è stato definito come miglioramento di almeno il 20% dei sintomi associati alla spasticità utilizzando una scala di autovalutazione del paziente da 0 a 10 (vedere paragrafo 5.1). La validità del trattamento a lungo termine va riveduta periodicamente.

Popolazione pediatrica

Sativex non è raccomandato nei bambini o adolescenti al di sotto dei 18 anni. Uno studio randomizzato controllato con placebo è stato eseguito in bambini e adolescenti con paralisi cerebrale o traumatica del sistema nervoso centrale e i suoi risultati sull'efficacia erano negativi. I dati sono descritti nel paragrafo 5.1.

Anziani

Non sono stati effettuati studi specifici negli anziani anche se negli studi clinici sono stati inclusi pazienti fino a 90 anni di età. Considerato che nei pazienti anziani vi sono maggiori probabilità che insorgano reazioni avverse del sistema nervoso centrale, è necessario fare attenzione in termini di sicurezza personale, ad esempio nella preparazione di cibi e bevande calde.

Pazienti affetti da significativa compromissione epatica o renale

Non sono disponibili dati sulla somministrazione multipla in soggetti con funzionalità epatica compromessa. Sativex può essere somministrato a pazienti con compromissione epatica lieve senza modifiche della dose. La somministrazione a pazienti con compromissione epatica moderata o grave non è raccomandata a causa della mancanza di informazioni sul potenziale accumulo di THC e CBD con la somministrazione cronica (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili studi su pazienti con funzionalità renale compromessa. Tuttavia, in queste popolazioni, gli effetti di Sativex possono essere ampliati o prolungati. In questi pazienti è raccomandata una frequente valutazione clinica.

4.3 Controindicazioni

L'uso di Sativex è controindicato in pazienti:

- con ipersensibilità ai cannabinoidi o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- con storia o storia familiare nota o sospetta di schizofrenia o di altre malattie psicotiche, storia di gravi disturbi della personalità o altri significativi disturbi psichiatrici, esclusa la depressione associata alla malattia concomitante;
- che allattano (a causa degli elevati livelli di cannabinoidi eventualmente presenti nel latte materno e dei potenziali effetti avversi sullo sviluppo del bambino).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati comunemente riportati capogiri da lievi a moderati. Tale effetto si verifica più frequentemente durante le prime settimane di trattamento.

Alterazioni della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna sono state osservate dopo la prima somministrazione per cui è essenziale usare cautela dopo la dose iniziale del periodo di titolazione. Sono stati osservati episodi di svenimento. L'uso di Sativex non è raccomandato in pazienti in gravi condizioni cardiovascolari. Non sono tuttavia state riscontrate variazioni clinicamente rilevanti della durata degli intervalli QTc, PR o QRS, della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa in volontari sani a cui sono state somministrate fino a 18 applicazioni spray di Sativex due volte al giorno.

Si consiglia di prestare attenzione quando si trattano pazienti con storia di epilessia o crisi epilettiche ricorrenti fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni.

Sintomi psichiatrici quali ansia, allucinazioni, cambiamento d'umore e disturbi paranoidi sono state segnalate durante l'uso di Sativex. Probabilmente questi sintomi sono dovuti a effetti transitori sul SNC, sono di intensità lieve-moderata e ben tollerati. Può esserci remissione riducendo la dose o interrompendo il trattamento con Sativex.

In alcuni casi sono anche stati segnalati disorientamento (o confusione), allucinazioni e sintomi deliranti o reazioni psicotiche transitorie; in pochi casi, non si è potuta escludere una correlazione causale tra la somministrazione di Sativex e idee suicide. In tutte queste situazioni, il trattamento con Sativex deve essere immediatamente sospeso finché il sintomo correlato si è risolto completamente.

Sativex contiene circa il 50% v/v di etanolo. Ogni erogazione contiene fino a 0,04 g di etanolo. Un piccolo bicchiere di vino (125 ml) con contenuto nominale di etanolo di 12% v/v contiene circa 12 g di etanolo. La maggioranza dei pazienti risponde a dosi fino a 12 applicazioni spray al giorno che contengono meno di 0,5 g di etanolo.

Vi è il rischio di una maggiore incidenza di cadute in pazienti nei quali si è avuta una riduzione della spasticità e la cui forza muscolare è insufficiente a mantenere la postura o l'andatura. Oltre al maggior rischio di caduta, le reazioni avverse del sistema nervoso centrale attribuibili a Sativex, particolarmente negli anziani, potrebbero potenzialmente avere un impatto su diversi aspetti della sicurezza personale come, ad esempio, la preparazione di cibi e di bevande calde.

Nonostante sussista un rischio teorico di assuefazione ai rilassanti muscolari quali il baclofen e le benzodiazepine, aumentando in tal modo il rischio di caduta, tale effetto non è stato riscontrato in nessuno studio clinico condotto con Sativex. È tuttavia necessario avvertire i pazienti dell'esistenza di tale possibilità.

Donne in età fertile

Sativex può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5)

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante l'assunzione di Sativex. Attualmente non è noto se Sativex possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, pertanto le donne in età fertile che utilizzano contraccettivi ormonali devono utilizzare un metodo contraccettivo aggiuntivo per l'intera durata della terapia e per tre mesi dopo la sua interruzione (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Gravidanza e allattamento: vedere paragrafo 4.6

Pazienti con storia di abuso di sostanze potrebbero essere più propensi ad abusare anche di Sativex (vedere paragrafo 5.1).

La sospensione improvvisa del trattamento a lungo termine con Sativex non ha evidenziato un andamento coerente o un profilo temporale dei sintomi simili a quelli da astinenza e l'eventuale conseguenza è limitata a disturbi temporanei del sonno, delle emozioni e dell'appetito in alcuni pazienti. Non si è osservato un aumento del dosaggio giornaliero nelle terapie a lungo termine e i livelli di 'intossicazione' riportati dai pazienti stessi sono bassi. Per questi motivi, la dipendenza da Sativex risulta improbabile.

Sono state riportate reazioni avverse associate alla via di somministrazione del prodotto. Le reazioni al sito di applicazione sono state prevalentemente un senso di puntura da lieve a moderato al momento dell'applicazione. Generalmente, le reazioni al sito di applicazione sono dolore, dolore alla bocca e disagio, disgeusia, ulcere buccali e glossodinia. Sono stati osservati due casi di leucoplachia che non sono mai stati confermati per via istologica; un terzo caso è risultato non correlato. Per queste ragioni, ai pazienti che osservano disagio o ulcerazione al sito di applicazione del prodotto è consigliato di variare il sito di applicazione all'interno della bocca e di non continuare a spruzzare il farmaco sulle membrane ulcerate o infiammate. Sono inoltre consigliate regolari ispezioni della mucosa orale nel caso di somministrazioni prolungate. Se le ulcere o le lesioni persistono, interrompere la somministrazione fino a completa risoluzione.

Nel caso di viaggi all'estero, i pazienti devono essere avvisati che questa medicina potrebbe non essere legale in alcune nazioni: devono pertanto controllare il suo stato legale prima di viaggiare con Sativex.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Possibilità di interazione di Sativex con altri farmaci/medicinali

In vitro, è stato osservato che Sativex è un inibitore reversibile di CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 e 2C19 a concentrazioni di gran lunga superiori a quelle che si prevede di ottenere in ambito clinico. Gli studi in vitro hanno dimostrato inoltre che Sativex può inibire CYP3A4 in maniera tempo-dipendente a concentrazioni clinicamente rilevanti. La velocità di inattivazione prevista dell'enzima CYP3A4 è rapida.

La somministrazione concomitante di Sativex con altri substrati di CYP3A4 può causare un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco concomitante. Si raccomanda una valutazione del regime di dosaggio di tale medicinale.

I dati di uno studio di induzione di CYP in vitro hanno indicato che le concentrazioni plasmatiche di THC e CBD derivanti da dosi cliniche di Sativex potrebbero essere sufficienti a causare induzione di CYP1A2, 2B6 e CYP3A4 a livello di mRNA. La somministrazione concomitante di Sativex con altri farmaci metabolizzati da questi enzimi del citocromo P-450 può accelerare il metabolismo e ridurre l'attività di questi altri farmaci, come cumarinici, statine, beta bloccanti e corticosteroidi. Quando substrati di CYP vengono somministrati con Sativex, si raccomanda una valutazione del loro regime di dosaggio.

Enzimi UGT

In uno studio in vitro è stato rilevato che Sativex inibisce gli enzimi UGT UGT1A9 e UGT2B7 a concentrazioni raggiungibili in ambito clinico. Si consiglia cautela nel prescrivere Sativex con medicinali concomitanti metabolizzati esclusivamente da entrambi o da uno di

questi enzimi UGT (ad es. Propofol e alcuni antivirali). I pazienti con disordini genetici della glucuronidazione (ad es. sindrome di Gilbert) possono mostrare concentrazioni di bilirubina elevate e devono essere trattati con cautela in caso di somministrazione concomitante di Sativex.

Possibilità di interazione di altri farmaci/medicinali con Sativex

I due principi attivi di Sativex, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD) vengono metabolizzati dal sistema enzimatico del citocromo P₄₅₀.

Inibizione degli enzimi del citocromo P-450

Il trattamento concomitante con il ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha comportato un aumento dei valori di C_{max} e AUC del THC (pari rispettivamente a 1,2 e 1,8 volte), del suo metabolita primario (pari rispettivamente a 3 e 3,6 volte) e del CBD (pari rispettivamente a 2 e 2 volte). Di conseguenza, se durante il trattamento con Sativex si inizia o si interrompe il trattamento con inibitori del CYP3A4 (es. itraconazolo, ritonavir, claritromicina), è necessaria una nuova titolazione (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento concomitante di Sativex (4 applicazioni spray) con l'inibitore di CYP2C9 fluconazolo (capsula da 200 mg) ha causato un aumento della C_{max} media del THC del 22% e dell'AUC media del 32%. Anche l'esposizione al metabolita 11-OH-THC è aumentata di circa 2,1 volte e 2,5 volte, nei valori di C_{max} e AUC rispettivamente, a indicare che il fluconazolo può inibirne il metabolismo successivo. Anche la C_{max} del CBD è aumentata del 40% circa, mentre non ci sono state variazioni significative dell'AUC. Non c'è stata alcuna variazione significativa dell'esposizione a 7-OH-CBD, sebbene sia stato notato un aumento del metabolita circolante minore del CBD, 6-OH CBD (fino a 2,2 volte in base a C_{max} e AUC). La rilevanza clinica di questa interazione farmacologica non è del tutto compresa, ma si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di Sativex con inibitori potenti di CYP2C9, poiché potrebbe causare un aumento dell'esposizione a THC, CBD e rispettivi metaboliti.

Induzione degli enzimi del citocromo P-450

In seguito al trattamento con la rifampicina, un induttore del CYP3A4, si è osservata una riduzione dei valori di C_{max} e AUC del THC (40% e 20% rispettivamente), del suo metabolita primario (85% e 87% rispettivamente) e del CBD (50% e 60% rispettivamente). Di conseguenza, il trattamento concomitante con forti induttori degli enzimi (es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, Erba di San Giovanni) deve essere evitato ogni qualvolta possibile. Se ritenuto necessario, si raccomanda un'accurata titolazione entro due settimane successive l'interruzione dell'induttore.

Raccomandazioni generali

Si consiglia cautela nell'utilizzo di ipnotici, sedativi e di farmaci con potenziali effetti sedanti in quanto si potrebbe avere un effetto additivo della sedazione ed effetti sul rilassamento dei muscoli.

Nonostante non sia stato osservato un aumento di eventi avversi in seguito all'uso di Sativex in pazienti che già assumevano farmaci antispastici, si consiglia di fare attenzione quando Sativex viene somministrato in concomitanza con tali medicinali in quanto potrebbe verificarsi una riduzione del tono e della potenza muscolare con conseguente maggior rischio di caduta.

Sativex potrebbe interagire con l'alcol, con un effetto sul coordinamento, la concentrazione e sui riflessi. In genere le bevande alcoliche devono essere evitate durante l'uso di Sativex specialmente all'inizio del trattamento o quando si cambia la dose. I pazienti devono essere

informati che se bevono alcolici mentre assumono Sativex, gli effetti additivi sul SNC possono alterare la loro capacità di guidare o di usare macchinari e aumentare il rischio di cadute.

Contraccettivi ormonali

È stato osservato che Sativex induce gli enzimi che metabolizzano e trasportano farmaci in vitro.

Sativex può quindi ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, per cui le donne che utilizzano questi contraccettivi dovrebbero aggiungere un secondo metodo di barriera.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non c'è sufficiente esperienza circa gli effetti di Sativex sulla riproduzione umana. Nonostante non sia stato riscontrato alcun effetto sulla fertilità, ricerche indipendenti condotte su animali hanno evidenziato che i cannabinoidi influiscono sulla spermatogenesi. (vedere paragrafo 5.3).

Uomini e donne in età fertile devono pertanto adottare precauzioni contraccettive sicure per tutta la durata del trattamento e nei tre mesi successivi alla sua sospensione.

Alle pazienti che assumono contraccettivi ormonali deve essere consigliato l'uso di metodi contraccettivi alternativi non ormonali/di barriera affidabili durante la terapia con Sativex.

Gravidanza

Sativex non va usato durante la gravidanza fatta eccezione per i casi in cui i vantaggi offerti dal trattamento risultino maggiori dei possibili rischi per il feto e/o l'embrione.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili su animali hanno dimostrato l'escrezione di Sativex e dei suoi metaboliti nel latte materno (per i dettagli vedere paragrafo 5.3). Non può essere escluso un rischio per il bambino allattato al seno. Sativex è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

In studi di fertilità su roditori, non ci sono stati effetti del trattamento con Sativex in maschi e femmine. Non ci sono stati effetti sulla fertilità dei nati da madri trattate con Sativex.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sativex può produrre effetti indesiderati quali capogiri e sonnolenza che potrebbero compromettere la capacità di valutare diverse situazioni e di espletare lavori specializzati. I pazienti non devono guidare, usare macchinari o svolgere attività pericolose se accusano effetti collaterali sul sistema nervoso centrale quali capogiri o sonnolenza. I pazienti devono essere al corrente del fatto che sono stati riportati alcuni casi di perdita di conoscenza in seguito alla somministrazione di Sativex.

Questo medicinale può compromettere la funzione cognitiva e influenzare la capacità di un paziente di guidare in sicurezza. Quando si prescrive questo medicinale, informare i pazienti che:

- Il medicinale può influenzare la capacità di guidare veicoli
- Non devono guidare finché non conoscono gli effetti del medicinale su di loro
- Devono verificare la legislazione nazionale per determinare i requisiti della guida durante l'utilizzo di questo medicinale

4.8 Effetti indesiderati

Il programma clinico relativo a Sativex ha fino ad oggi coinvolto oltre 1.500 pazienti affetti da sclerosi multipla in studi clinici placebo-controllati e in studi in aperto a lungo termine in cui alcuni pazienti hanno effettuato fino a 48 applicazioni spray al giorno.

Le reazioni avverse più comunemente riscontrate nelle prime quattro settimane di esposizione sono risultate capogiri, che si manifestano soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione, e affaticamento. Queste reazioni vanno normalmente da lievi a moderate e scompaiono entro alcuni giorni anche se si continua il trattamento (vedere paragrafo 4.2). L'utilizzo dello schema di titolazione raccomandato ha comportato la diminuzione dell'incidenza dei sintomi di capogiri e affaticamento nelle prime quattro settimane.

La tabella sottostante indica la frequenza di eventi avversi, secondo la classificazione sistemica organica (SOC), che presentano una plausibile correlazione con la somministrazione di Sativex risultante da studi clinici placebo-controllati condotti su pazienti affetti da sclerosi multipla (alcuni di questi eventi avversi potrebbero essere attribuibili alla malattia concomitante).

MedDRa SOC	Molto comune ≥ 1/10	Comune da ≥ 1/100 a < 1/10	Non comune da ≥ 1/1000 a < 1/100
Infezioni e infestazioni			Faringite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia (compresa perdita di appetito), maggiore appetenza	
Disturbi psichiatrici		Depressione, disorientamento, dissociazione, euforia	Allucinazioni (non specificate, uditive, visive), illusioni, paranoia, idee suicide, percezione delirante*
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Amnesia, disturbi dell'equilibrio, disturbi dell'attenzione, disartria, disgeusia, letargia, compromissione della memoria, sonnolenza	Sincope
Patologie dell'occhio		Visione annebbiata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari			Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Irritazione alla gola
Patologie gastrointestinali		Costipazione, diarrea, secchezza delle fauci, glossodinia, ulcere della bocca, nausea, fastidio orale, dolore orale, vomito	Dolori addominali (superiori), discolorazione della mucosa orale*, disturbi della mucosa orale, esfoliazione della mucosa orale*, stomatite, discolorazione dentale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Dolore nel sito di applicazione, astenia, senso di anormalità, senso di ubriachezza, malessere	Irritazione del sito di applicazione
Lesioni, avvelenamento e disturbi dovuti alla procedura medica		Cadute	

* riportato in studi clinici in aperto a lungo termine.

Un singolo caso di bigeminismo ventricolare è stato riportato anche se nel contesto di un'acuta reazione allergica alle noci.

Vedere anche i paragrafi 4.4, 4.5 e 4.7.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza di Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono state riportate esperienze di sovradosaggio intenzionale con Sativex nei pazienti. Tuttavia, in uno studio approfondito dell'intervallo QT relativamente a Sativex in 257 soggetti a cui sono state somministrate 18 applicazioni spray nel corso di un periodo di 20 minuti due volte al giorno sono stati osservati segni e sintomi di sovradosaggio/avvelenamento. Si è trattato di reazioni simili a quelle dovute a intossicazione acuta causata dall'agonismo di CB₁, compresi capogiri, allucinazioni, deliri, paranoia, tachicardia o bradicardia accompagnate da ipotensione. Su 41 soggetti che ricevevano dosi di 18 applicazioni spray due volte al giorno, tre hanno manifestato questi sintomi sotto forma di psicosi tossica temporanea scomparsa dopo la sospensione del trattamento. Ventidue soggetti a cui è stato somministrato questo elevato multiplo della dose raccomandata hanno completato con successo il periodo dello studio di 5 giorni.

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri Analgesici e Antipiretici
Codice ATC N02BG10

L'Agenzia Europea del Farmaco ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati di studi sulla spasticità con Sativex in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Meccanismo di azione

I recettori dei cannabinoidi e i recettori CB₁ e CB₂ fanno parte del sistema endocannabinoide umano (ECS) e come tali si trovano principalmente nei terminali nervosi dove svolgono un ruolo nella regolazione retrograda della funzione sinaptica. Il THC agisce quale agonista parziale in entrambi i recettori CB₁ e CB₂ imitando gli effetti degli endocannabinoidi che possono eventualmente modulare gli effetti dei neurotrasmettitori (ad es. ridurre gli effetti di neurotrasmettitori eccitatori quale il glutammato).

Nei modelli animali della sclerosi multipla e della spasticità, gli agonisti dei recettori CB hanno dimostrato di ridurre la rigidità degli arti e migliorare la funzione motoria. Questi effetti vengono inibiti dagli antagonisti dei recettori CB e il topo knockout per il recettore CB₁ presenta una spasticità più grave. Nel modello del topo CREAE (encefalite autoimmune

sperimentale cronica recidivante), Sativex ha portato ad una riduzione dose-correlata della rigidità degli arti posteriori.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esperienza clinica

Sativex è stato studiato a dosi fino a 48 applicazioni spray al giorno in studi clinici controllati condotti per un periodo fino a 19 settimane su più di 1.500 pazienti affetti da sclerosi multipla. Negli studi pivotali effettuati per valutare l'efficacia e sicurezza di Sativex utilizzato per alleviare i sintomi nei pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM), la misura di efficacia primaria è stata la scala di valutazione numerica (NRS) con punteggio da 0 a 10 con la quale i pazienti indicavano il livello medio dei propri sintomi associati alla spasticità nel corso delle ultime 24 ore. In tale scala, 0 corrisponde ad assenza di spasticità e 10 al grado di spasticità più elevato.

In un primo studio placebo-controllato di fase III con un periodo di trattamento di 6 settimane, la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa mentre quella tra trattamenti di entità compresa tra 0,5 e 0,6 punti della scala NRS con punteggio da 0 a 10 è stata considerata di dubbia rilevanza clinica. Un'analisi dei pazienti rispondenti ha evidenziato che il 40% dei soggetti che assumeva Sativex e il 22% dei pazienti a cui era stato somministrato il placebo hanno risposto al trattamento con una riduzione del punteggio NRS superiore al 30%.

Un secondo studio di fase III di 14 settimane non ha evidenziato un effetto terapeutico significativo. La differenza rispetto al placebo sulla scala NRS è risultata di 0,2 punti.

È stato postulato che un effetto terapeutico clinicamente utile in alcuni pazienti può essere in parte nascosto da dati relativi a pazienti non rispondenti nelle analisi delle variazioni medie. Nelle analisi in cui venivano messi a confronto i punteggi NRS con l'impressione globale del paziente sul proprio stato di benessere (Patient Global Impression of Change (PGI)), le risposte NRS pari al 19% e al 28% venivano rispettivamente interpretate come un miglioramento clinicamente rilevante e come un "grande miglioramento" rispetto al PGI. Nelle analisi esplorative combinate eseguite a posteriori per i due studi sopra indicati, si è rilevato che un periodo di studio di 4 settimane condotto utilizzando un limite di risposta NRS del 20% è predittivo di una risposta conclusiva definita come riduzione del 30%.

Un terzo studio clinico di fase III ha incluso un periodo terapeutico sperimentale di 4 settimane prima di procedere alla randomizzazione. Lo studio clinico si proponeva di valutare i vantaggi offerti dal trattamento continuo nei pazienti che avevano ottenuto una risposta iniziale al trattamento. A 572 pazienti affetti da sclerosi multipla e spasticità refrattaria è stato somministrato Sativex in singolo cieco per quattro settimane. Dopo quattro settimane di trattamento attivo, 273 pazienti ottenevano una riduzione dei sintomi spastici di almeno il 20% sulla scala NRS, di questi 241 pazienti soddisfacevano il criterio di ammissione alla randomizzazione, con una variazione media di -3,0 punti su 10 dall'inizio del trattamento. Questi pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento attivo oppure a passare al placebo per la fase in doppio cieco di 12 settimane, per un periodo di trattamento complessivo di 16 settimane.

Durante la fase in doppio cieco i punteggi NRS medi nei pazienti che assumevano Sativex sono rimasti stabili (variazione media del punteggio NRS pari a -0,19 dalla randomizzazione), mentre i punteggi NRS medi nei pazienti che dal trattamento attivo erano passati ad assumere il placebo sono aumentati (variazione media del punteggio NRS pari a +0,64 e variazione della mediana +0,29). La differenza* tra i gruppi di trattamento è risultata di 0,84 (95% IC -1,29, -0,40).

* Differenza aggiustata per singolo centro, NRS al basale e quando camminavano.

Dei pazienti che hanno ottenuto una riduzione del 20% del punteggio NRS nella quarta settimana rispetto ai valori rilevati al momento dello screening e che nello studio clinico hanno continuato a ricevere il trattamento randomizzato, il 74% (gruppo di trattamento con Sativex) e il 51% (placebo) hanno ottenuto una riduzione del 30% nella settimana 16.

Di seguito vengono riportati i risultati conseguiti per gli endpoint secondari nel corso della fase randomizzata di 12 settimane. La maggioranza degli endpoint secondari ha evidenziato un andamento simile del punteggio NRS. I pazienti che hanno continuato ad assumere Sativex hanno mantenuto il miglioramento ottenuto nel periodo di trattamento iniziale di 4 settimane mentre i pazienti successivamente assegnati al gruppo trattato con placebo hanno registrato un peggioramento

Modified Ashworth Score: Sativex -0,1; placebo +1,8 ;
per la spasticità Differenza aggiustata -1,75 (95% IC -3,80, 0,30)

Frequenza degli spasmi (al giorno): Sativex -0,05; placebo +2,41;
Differenza aggiustata -2,53 (95% IC -4,27, -0,79)

Sonno disturbato da spasticità: Sativex -0,25; placebo +0,59;
(NRS da 0 a 10) Differenza aggiustata -0,88 (95% IC -1,25, -0,51)

Passeggiata di 10 metri cronometrata (secondi): Sativex -2,3; placebo +2,0;
Differenza aggiustata -3,34 (95% IC -6,96, 0,26)

Indice di motricità (braccio e gamba): Non si sono riscontrate differenze tra i gruppi di trattamento.

Indice di Barthel - Activities of Daily Living: Odds ratio per miglioramento: 2,04

L'impressione globale del paziente sulle variazioni sul suo stato di benessere (OR=1,71), l'impressione globale del care-giver sulle variazioni (OR=2,40) e l'impressione globale del medico sulle variazioni (OR=1,96) hanno tutte dimostrato una superiorità significativa dal punto di vista statistico per Sativex rispetto al placebo.

I vantaggi offerti a lungo termine dal proseguimento del trattamento sono stati valutati in uno studio randomizzato, placebo-controllato con gruppi paralleli sulla sospensione del farmaco in soggetti che assumevano Sativex a lungo termine. 36 pazienti con una durata media di assunzione di Sativex di 3,6 anni prima dell'inizio dello studio sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con Sativex oppure a passare al placebo per 28 giorni. L'endpoint primario era il periodo che intercorreva fino al fallimento del trattamento definito come tempo trascorso tra il primo giorno del trattamento randomizzato e il raggiungimento di un aumento del 20% del punteggio NRS oppure tra il primo giorno del trattamento randomizzato e la sospensione prematura dal trattamento randomizzato. Il fallimento del trattamento è stato riportato nel 44% dei pazienti che assumeva Sativex e nel 94% dei pazienti assegnato al gruppo trattato con placebo. L'hazard ratio è risultato di 0,335 (95% IC 0,16, 0,69). In uno studio disegnato per individuare il potenziale di abuso, Sativex assunto ad una dose di 4 applicazioni spray in un'unica somministrazione non ha evidenziato risultati significativamente diversi da quelli ottenuti con il placebo. Dosi più elevate di Sativex da 8 a 16 applicazioni spray in un'unica somministrazione hanno dimostrato un potenziale di abuso comparabile a dosi equivalenti di dronabinolo, un THC sintetico. In uno studio sull'intervallo QTc, una dose di 4 applicazioni spray di Sativex somministrata nel corso di 20 minuti due volte al giorno è risultata ben tollerata mentre una dose estremamente sovraterapeutica di 18 applicazioni spray nel corso di 20 minuti due volte al giorno ha comportato significativa psicoattività e compromissione cognitiva.

Popolazione Pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Sativex sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 12 settimane che ha coinvolto 72 bambini e adolescenti di età compresa tra 8 e 18 anni con paralisi cerebrale o trauma cranico.

La fase di controllo con placebo è stata seguita da una fase di estensione in aperto di 24 settimane. La dose giornaliera massima consentita in questo studio era di 12 spruzzi ed è stata titolata per 9 settimane.

Al basale, la maggior parte dei pazienti presentava una grave compromissione della funzione motoria (livello IV o V della scala di classificazione della funzione motoria lorda). L'endpoint primario di efficacia era il cambiamento nel punteggio di scala di punteggio numerico (NRS) della gravità spasmolitica 0-10 rispetto al basale, che è una misura di esito riportata dall'assistente.

Dopo 12 settimane di trattamento, il cambiamento medio rispetto al basale per i punteggi NRS di gravità della spasticità dei partecipanti trattati con Sativex era di -1.850 (SD 1.9275) e per i partecipanti al placebo di -1.573 (SD 2.0976).

La differenza media quadratica minima tra i due gruppi (-0,166, IC 95% -1,119, 0,787) non era statisticamente significativa ($p = 0,7291$).

Nessun nuovo risultato sulla sicurezza è stato identificato in questo studio.

Non ci sono dati disponibili in bambini al di sotto di 8 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Sia THC che CBD vengono assorbiti abbastanza rapidamente dopo l'assunzione di Sativex (quattro applicazioni spray) e compaiono nel plasma entro 15 minuti dalla somministrazione di una singola dose oromucosale. Con Sativex, un valore medio di C_{max} di circa 4 ng/ml è stato raggiunto dopo 45-120 minuti dalla somministrazione di una singola dose di 10,8 mg di THC e il farmaco è risultato generalmente ben tollerato con scarsa evidenza di significativa psicoattività.

Quando Sativex è somministrato con il cibo

il valore medio della C_{max} e della AUC per il THC era di 1,6 e 2,8 volte superiore rispetto alla somministrazione a digiuno. I valori corrispondenti per il CBD sono aumentati di 3,3 e 5,1 volte.

Per quanto riguarda i parametri farmacocinetici, il grado di variabilità tra i pazienti risulta elevato. In seguito alla somministrazione di una singola dose di Sativex (quattro applicazioni spray) a digiuno, il livello plasmatico medio di THC è risultato 57,3% CV per C_{max} (range 0,97-9,34 ng/ml) e 58,5% CV per AUC (range 4,2-30,84 h*ng/ml). In maniera simile, la percentuale di CV per CBD è risultata rispettivamente del 64,1% (range 0,24-2,57 ng/ml) e del 72,5% (range 2,18-14,85 ng/ml) per gli stessi parametri. Dopo nove giorni consecutivi di somministrazione, i valori % CV per gli stessi parametri sono risultati 54,2% (range $C_{max} = 0,92-6,37$) e 37,4% ($AUC_{0-t} = 5,34-15,01$ h*ng/ml) per THC e 75,7% (range $C_{max} 0,34-3,39$ ng/ml) e 46,6% ($AUC_{0-t} = 2,40-13,19$ h*ng/ml) per CBD.

Esiste un elevato grado di variabilità dei parametri farmacocinetici tra pazienti in seguito alla somministrazione di un singolo dosaggio e di un dosaggio ripetuto. Dei 12 soggetti che hanno ricevuto quattro applicazioni di Sativex in un'unica somministrazione, otto hanno riportato una riduzione dei valori C_{max} dopo nove giorni di dosaggio multiplo mentre in tre si è riscontrato un aumento (con sospensione nel caso di 1 paziente). Relativamente a CBD, sette

soggetti hanno riportato una riduzione dei valori C_{max} dopo il dosaggio multiplo e quattro pazienti un aumento.

Quando Sativex viene somministrato per via oromucosale, i livelli plasmatici di THC e di altri cannabinoidi risultano minori rispetto a quelli ottenuti in seguito all'inalazione di dosi simili di cannabinoidi. Una dose di 8 mg di estratto di THC vaporizzato somministrato mediante inalazione ha dato valori plasmatici medi di C_{max} superiori a 100 ng/ml entro qualche minuto dalla somministrazione con significativa psicoattività.

Tabella indicante i parametri farmacocinetici di Sativex, dell'estratto THC vaporizzato e della cannabis fumata

	C_{max} THC (ng/ml)	T_{max} THC minuti	$AUC_{(0-t)}$ THC ng/ml/min
Sativex (21,6 mg di THC)	5,40	60	1362
Estratto di THC vaporizzato inalato (8 mg di THC)	118,6	17,0	5987,9
Cannabis fumata* (33,8 mg di THC)	162,2	9,0	Nessun dato

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

Distribuzione

I cannabinoidi sono estremamente lipofili e come tali vengono velocemente assorbiti e distribuiti nel grasso corporeo. Le relative concentrazioni nel sangue in seguito alla somministrazione oromucosale di Sativex sono più basse di quelle registrate in seguito all'inalazione della stessa dose di THC in quanto il processo di assorbimento è più lento e la redistribuzione nei tessuti adiposi è rapida. Inoltre parte del THC viene metabolizzata durante il primo passaggio attraverso il fegato (metabolismo epatico di primo passaggio) e convertito in 11-OH-THC, il primo metabolita del THC che subisce poi l'ulteriore ossidazione in 11-nor-9-COOH-THC, il metabolita più abbondante del THC; in maniera simile il CBD viene trasformato in 7-OH-CBD. Il THC presenta un elevato legame proteico (~97%). THC e CBD possono essere conservati anche fino a quattro settimane nei tessuti adiposi dai quali vengono lentamente rilasciati a livelli sottoterapeutici nel circolo ematico e quindi metabolizzati ed eliminati attraverso l'urina e le feci.

Metabolismo

THC e CBD vengono metabolizzati nel fegato. Inoltre parte del THC viene metabolizzata durante il primo passaggio attraverso il fegato (metabolismo epatico di primo passaggio) e convertito in 11-OH-THC, il primo metabolita del THC che subisce poi l'ulteriore ossidazione in 11-nor-9-COOH-THC, il metabolita più abbondante del THC; in maniera simile il CBD viene trasformato in 7-OH-CBD. L'isoenzima del citocromo epatico $P_{450}2C9$ catalizza la formazione di 11-OH-THC, il metabolita primario, che viene ulteriormente metabolizzato dal fegato e convertito in altri composti quali 11-nor-carbossi- Δ^9 -THC (THC-COOH), il metabolita umano più abbondante nel plasma e nell'urina. La sottofamiglia $P_{450}3A$ catalizza la formazione di altri metaboliti idrossilati minori. Il CBD viene estensivamente metabolizzato ed oltre 33 metaboliti sono stati identificati nell'urina. Il principale percorso metabolico è rappresentato da idrossilazione e ossidazione in C-7 seguite da un'ulteriore idrossilazione nei gruppi pentilico e propenilico. Il principale metabolita ossidato individuato è l'acido CBD-7-oico contenente una catena laterale idrossietilica.

Vedere il paragrafo 4.5 per informazioni sull'interazione con altri medicinali e sul metabolismo attraverso il sistema enzimatico del citocromo P_{450} .

Trasportatori

Documento reso disponibile da AIFA il 06/08/2019

In vitro, Sativex non ha inibito i seguenti trasportatori a concentrazioni clinicamente rilevanti: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e P-glicoproteina.

Eliminazione

Da studi clinici condotti con Sativex, un'analisi farmacocinetica non compartimentale ha evidenziato un'emivita di eliminazione terminale di primo ordine dal plasma di 1,94, 3,72 e 5,25 ore per il THC e di 5,28, 6,39 e 9,36 ore per il CBD in seguito alla somministrazione rispettivamente di 2, 4 e 8 applicazioni spray.

Dalle informazioni riportate nella letteratura scientifica, l'eliminazione dei cannabinoidi orali dal plasma è bifasica con un'emivita iniziale di circa quattro ore e le emivite di eliminazione terminale rientrano in un range di 24 – 36 ore o più lunga. I cannabinoidi vengono distribuiti in tutto il corpo, sono altamente solubili nei lipidi e si accumulano nel tessuto adiposo. Il rilascio di cannabinoidi dal tessuto adiposo induce il prolungamento dell'emivita di eliminazione terminale.

In uno studio farmacocinetico specifico sulla compromissione epatica, una singola dose oromucosale di 4 applicazioni spray di Sativex (10,8 mg di THC e 10 mg di CBD) non ha mostrato differenze significative nella clearance di THC o CBD tra i soggetti con compromissione epatica lieve e i controlli sani. Si è invece osservata una riduzione sostanziale della clearance e un prolungamento dell'emivita di eliminazione nelle coorti di soggetti con compromissione epatica moderata e grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi non clinici sono stati osservati effetti solo con esposizioni considerate sufficientemente superiori all'esposizione umana massima, indicando una scarsa rilevanza per l'uso clinico.

Studi sulla tossicità riproduttiva condotti con estratti di THC e CBD presenti in Sativex non hanno evidenziato effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile in termini di numero di animali accoppiati, numero di maschi e femmine fertili o indici di accoppiamento e di fertilità. Si è riscontrata una diminuzione dei pesi assoluti degli epididimi con un livello di dosaggio senza effetto ("no-effect dose") di 25 mg/kg/giorno (150 mg/m²) per la fertilità maschile. In studi condotti su ratti, i livelli di dosaggio "no-effect" per effetti sulla sopravvivenza embrionale e fetale nel primo stadio di gravidanza sono risultati di circa 1 mg/kg/giorno (6 mg/m²), valore che si avvicina, o risulta inferiore, ai livelli di dosaggio massimo di Sativex che si possono probabilmente somministrare nell'uomo. Non vi sono evidenze a comprova dell'attività teratogenica nei ratti o nei conigli a livelli posologici di gran lunga superiori ai livelli di dosaggio massimo che si possono probabilmente somministrare nell'uomo. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale dei ratti, la sopravvivenza dei piccoli e lo schema di allattamento sono risultati compromessi con dosi di 2 e 4 mg/kg/giorno (rispettivamente 12 e 24 mg/m²). Dati pubblicati nella letteratura scientifica hanno evidenziato effetti negativi del THC e/o del CBD sulla conta e la motilità dello sperma.

In studi condotti su animali, come si può prevedere, a causa della natura lipofila dei cannabinoidi, si sono riscontrati elevati livelli di cannabinoidi nel latte materno. La somministrazione di dosaggi ripetuti comporta la concentrazione dei cannabinoidi nel latte materno (livelli plasmatici di 40 - 60 volte superiori). Dosi superiori alle dosi cliniche normali può avere un effetto sui tassi di crescita dei bambini allattati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro.

Propilenglicole.

Olio di menta peperita.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Durante l'uso, la stabilità dopo prima apertura è: flacone da 10 ml: 42 giorni dalla data di apertura della confezione

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (da 2 a 8°C).

Una volta aperto e utilizzato, non è più necessaria la conservazione refrigerata del contenitore spray; è però necessario conservarlo a temperature non superiori a 25°C.

Conservare in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore spray in vetro bruno del tipo I (flacone da 10 ml di vetro rivestito di plastica ambrata) provvisto di dosatore a pompa dotato di tubo di aspirazione in polipropilene e collo in elastomero con tappo in polietilene. Il dosatore a pompa eroga 100 microlitri per spray.

Confezioni: 10 ml. La confezione da 10 ml consente di erogare fino a 90 spray di 100 microlitri ognuno dopo l'innesco del dosatore.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 o 12 contenitori spray in vetro per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GW Pharma (International) B.V.

Amersfoort A1

Databankweg 26

3821AL Amersfoort

Olanda

e-mail: info@gwpharm.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040548099 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 1 FLACONE NEBULIZZATORE CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI

040548101 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 2 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI

040548113 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 3 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI

040548125 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 4 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI

040548137 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 5 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI

040548149 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 6 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI

040548152 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 10 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI

040548164 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 12 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO