

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sativex, aerozol do stosowania w jamie ustnej

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 100 mililitrów aerozolu zawiera:

2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) oraz 2,5 mg kannabidiolu (CBD).

Każdy ml zawiera:

38–44 mg i 35–42 mg dwóch wyciągów (jako wyciągi gęste) z *Cannabis sativa* L., *folium cum flore* (liść i kwiat *Cannabis*), co odpowiada 27 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu oraz 25 mg kannabidiolu. Rozpuszczalnik ekstraktu: płynny dwutlenek węgla.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każde 100 mikrolitów aerozolu zawiera także do 0,04 g etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do stosowania w jamie ustnej.

Żółto-brązowy roztwór w pojemniku aerozolowym.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sativex jest wskazany w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. multiple sclerosis – MS), u których brak jest odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, a którzy wykazują klinicznie znamienne poprawę objawów związanych ze spastycznością we wstępnym etapie terapii.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sativex przeznaczony jest wyłącznie do podawania na śluzówkę jamy ustnej.

Sativex jest wskazany jako terapia dodatkowa do obecnie stosowanych u pacjenta leków przeciwspastycznych.

Leczenie musi zostać rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z wiedzą specjalistyczną w leczeniu tej grupy pacjentów.

#### **Dorośli:**

Przed użyciem należy wstrząsnąć pojemnik aerozolowy. Aerozol kierować na różne miejsca powierzchni śluzówki w jamie ustnej, zmieniając miejsce aplikacji przy każdym użyciu produktu leczniczego.

Pacjentów należy poinformować, że znalezienie dawki optymalnej może trwać do dwóch tygodni oraz, że w tym okresie mogą wystąpić działania niepożądane, najczęściej w postaci zawrotów głowy. Te działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i ustępują w ciągu kilku dni. Jednakże lekarz powinien rozważyć utrzymanie obecnej dawki, jej zmniejszenie lub przerwanie leczenia, przynajmniej okresowo, zależnie od tego, jak poważne i intensywne są te objawy.

Aby zminimalizować zmienność w biodostępności u poszczególnych pacjentów, podawanie produktu leczniczego Sativex powinno być możliwie optymalnie ujednoczone w relacji do spożycia pokarmów (patrz punkt 4.5). Dodatkowo, rozpoczęcie lub zakończenie terapii niektórymi produktami leczniczymi przyjmowanymi równocześnie, może wymagać ponownego ustalenia dawki produktu leczniczego Sativex (patrz punkt 4.5).

#### Okres ustalania dawki:

Okres ustalania dawki wymagany jest w celu osiągnięcia dawki optymalnej. Liczba i czas rozpyleń aerozolu różnią się u poszczególnych pacjentów.

Liczba rozpyleń powinna być zwiększana codziennie zgodnie ze schematem podanym w tabeli poniżej. Dawki popołudniowe/wieczorne należy przyjmować w dowolnym okresie czasu pomiędzy godz. 16.00 a udaniem się na spoczynek. Po wprowadzeniu dawki porannej, należy stosować ją w okresie od przebudzenia do południa. Pacjent może kontynuować stopniowe zwiększanie dawki o jedno rozpylenie aerozolu na dobę, do maksymalnie 12 rozpyleń na dobę, aż do osiągnięcia optymalnego złagodzenia objawów. Należy zachować przynajmniej 15-minutowe odstępy pomiędzy rozpyleniami.

<b>Dzień</b>	<b>Liczba rozpyleń rano</b>	<b>Liczba rozpyleń wieczorem</b>	<b>(Całkowita liczba rozpyleń na</b>
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

#### Okres przyjmowania stałej dawki:

Po okresie ustalania dawki, pacjentom zaleca się stosowanie osiągniętej dawki optymalnej.

Mediana dawki u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane w badaniach klinicznych wynosi 8 rozpyleń aerozolu na dobę. Po osiągnięciu dawki optymalnej, pacjenci mogą rozłożyć dawki w ciągu całego dnia zgodnie z indywidualną odpowiedzią na lek i jego tolerancją. Powtórny okres ustalania dawki z jej zwiększeniem lub zmniejszeniem może być właściwy, jeśli wystąpiły jakiegokolwiek zmiany ciężkości stanu pacjenta, zmiany obecnie równocześnie stosowanych produktów leczniczych lub jeśli wystąpią dokuczliwe działania niepożądane. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 12 rozpyleń aerozolu na dobę.

#### Ponowna ocena przez lekarza

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić dokładną ocenę ciężkości objawów związanych ze spastycznością oraz odpowiedzi pacjenta na standardowe produkty lecznicze przeciw spastyczności. Sativex przeznaczony jest do stosowania u pacjentów ze spastycznością o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, u których brak jest odpowiedzi na inne przeciwpastyczne produkty

lecnicze. Odpowiedź pacjenta na Sativex powinna zostać poddana ponownej ocenie po upływie czterotygodniowego okresu terapii.

Leczenie należy przerwać, jeśli nie zauważy się klinicznie znamiennej poprawy objawów spastyczności podczas tego wstępnego okresu terapii. W badaniach klinicznych zdefiniowano to jako co najmniej 20% poprawę objawów spastyczności według oceny pacjenta w skali numerycznej 0-10 (patrz punkt 5.1). Należy okresowo przeprowadzać ocenę leczenia długoterminowego.

### **Dzieci i młodzież**

Produktu leczniczego Sativex nie należy stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia z powodu braku danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Nie przeprowadzono żadnych odrębnych badań pacjentów w podeszłym wieku, choć w badaniach klinicznych uczestniczyli pacjenci w wieku do 90 roku życia. Jednakże, ponieważ pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać większą skłonność do występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy przedsięwziąć środki ostrożności pod względem bezpieczeństwa osobistego, na przykład podczas przygotowywania gorących posiłków i napojów.

### **Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności wątroby lub nerek**

Brak badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Jednakże u tych podgrup działanie produktu leczniczego Sativex może być nasilone lub przedłużone. W tej grupie pacjentów zaleca się częstą ocenę kliniczną przez lekarza klinicystę (patrz punkt 4.4).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Sativex jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów:

- Z nadwrażliwością na kannabinoidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- W przypadku występowania w wywiadzie pacjenta lub najbliższej rodziny schizofrenii, innych psychoz, ciężkich zaburzeń osobowości czy innych znamiennych schorzeń psychicznych innych niż depresja związana z obecnym stanem pacjenta.
- U pacjentek karmiących piersią (ze względu na prawdopodobieństwo obecności znacznych stężeń kannabinoidów w mleku matki oraz potencjalnie niepożądany wpływ na rozwój niemowląt).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Odnotowano częste występowanie zawrotów głowy w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Najczęściej występują one w pierwszych kilku tygodniach leczenia.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sativex u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia z powodu braku danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Po wprowadzeniu dawki początkowej zaobserwowano zmiany częstości tętna i wartości ciśnienia krwi, niezbędne jest więc zachowanie ostrożności w okresie początkowego ustalania dawki. Podczas stosowania produktu leczniczego Sativex zaobserwowano przypadki omdleń. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sativex u pacjentów cierpiących na poważne choroby układu krążenia. Jednakże po zastosowaniu dawek produktu leczniczego Sativex do 18 rozpyleń dwa razy na dobę u zdrowych ochotników, nie stwierdzono żadnych klinicznie znamiennych zmian czasu trwania odstępów QTc, PR czy QRS, czy też zmian częstości akcji serca lub wartości ciśnienia krwi.

Aż do czasu udostępnienia dalszych informacji należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką lub nawracającymi drgawkami w wywiadzie.

Podczas leczenia produktem leczniczym Sativex odnotowano objawy psychiczne, takie jak niepokój, omamy, zmiany nastroju oraz myśli paranoidalne. Są one najprawdopodobniej wynikiem

przejściowych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zazwyczaj o przebiegu łagodnym do umiarkowanego i są dobrze tolerowane. Można oczekiwać ich ustąpienia po obniżeniu dawek produktu leczniczego Sativex lub po zaprzestaniu leczenia.

Odnotowano także dezorientację (lub stan splątania), halucynacje i urojenia lub przejściowe reakcje psychotyczne, a w kilku przypadkach nie można było wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sativex a myślami samobójczymi. W każdym takim przypadku należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Sativex i monitorować pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Nie przeprowadzono żadnych odrębnych badań pacjentów ze znamienne upośledzoną funkcją wątroby lub nerek. THC i CBD są metabolizowane w wątrobie, a około jedna trzecia leków macierzystych i ich metabolitów wydalana jest z moczem (pozostałość z kałem). Niektóre z metabolitów THC mogą mieć działanie psychoaktywne. Dlatego ekspozycja układowa oraz działanie produktu leczniczego Sativex zależą zarówno od czynności wątroby, jak i czynności nerek, a działanie produktu leczniczego Sativex u pacjentów ze znamienne zaburzoną czynnością wątroby lub nerek może ulec wzmocnieniu lub przedłużeniu. W tej grupie pacjentów zaleca się częstą ocenę kliniczną przez lekarza klinicystę.

Sativex zawiera około 50% obj./obj. etanolu. Każda dawka (jedno rozpylenie aerozolu) zawiera do 0,04 g etanolu. Mały kieliszek wina (125 ml) z nominalną zawartością etanolu 12% obj./obj. zawiera około 12 g etanolu.

Większość pacjentów reaguje na dawki łącznie do 12 rozpyleń aerozolu na dobę, co odpowiada mniej niż 0,5 g etanolu.

Istnieje zwiększone ryzyko upadków u pacjentów, u których spastyczność uległa zmniejszeniu, a których siła mięśniowa jest niewystarczająca do utrzymania postawy lub chodu. Oprócz zwiększonego ryzyka upadków, reakcje niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego wywołane przez produkt leczniczy Sativex, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, mogą mieć potencjalny wpływ na takie aspekty bezpieczeństwa osobistego, jak przygotowywanie posiłków czy gorących napojów.

Choć teoretycznie istnieje ryzyko działania addytywnego ze środkami zmniejszającymi napięcie mięśni, takimi jak baklofen czy benzodiazepiny, zwiększające ryzyko upadków, to nie zostało to zaobserwowane w badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Sativex. Jednakże, należy ostrzec pacjentów przed taką możliwością.

Choć nie odnotowano żadnego wpływu na płodność, niezależne badania na zwierzętach wykazały wpływ kannabinoidów na spermatogenezę. Pacjentki w wieku rozrodczym oraz pacjenci posiadający partnerki w wieku rozrodczym powinni upewnić się, że stosują skuteczne zabezpieczenie antykoncepcyjne podczas trwania terapii, jak i trzy miesiące po jej zakończeniu (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z nadużywaniem środków odurzających w wywiadzie mogą wykazywać także większe skłonności do nadużywania produktu leczniczego Sativex (patrz punkt 5.1).

Nagle zaprzestanie długotrwałej terapii produktem leczniczym Sativex nie spowodowało wystąpienia objawów odstawienia o jednoznacznym profilu lub skali czasowej, a prawdopodobne skutki występujące u niektórych pacjentów ograniczone są do przejściowych zaburzeń snu, zaburzeń stanu emocjonalnego lub apetytu. Nie zaobserwowano zwiększania dawki dobowej podczas długotrwałego stosowania, a poziomy „intoksykacji“ odnotowane przez pacjentów pozostają niskie. Z powyższych powodów uzależnienie od produktu leczniczego Sativex jest mało prawdopodobne.

Odnotowano działania niepożądane, które mogą mieć związek ze sposobem podawania leku. Reakcje w miejscu zastosowania polegały głównie na wystąpieniu lekkiego do umiarkowanego pieczenia w momencie zastosowania. Częste reakcje w miejscu zastosowania obejmują ból w miejscu zastosowania, ból i dyskomfort w obrębie jamy ustnej, zaburzenia smaku, owrzodzenia jamy ustnej

oraz zespół piekących ust. Zaobserwowano dwa możliwe przypadki leukoplakii, jednak żaden nie został potwierdzony histologicznie, przypadek trzeci był niepowiązany. Biorąc powyższe pod uwagę, pacjentom, którzy zaobserwowali dyskomfort lub owrzodzenie w miejscu zastosowania produktu leczniczego, zaleca się zmianę miejsca zastosowania w obrębie jamy ustnej, nie powinni też oni kontynuować rozpylania aerozolu na bolesną lub zmienioną zapalnie błonę śluzową.

Przy długotrwałym podawaniu produktu leczniczego zaleca się także regularne oględziny śluzówki jamy ustnej. W przypadku zaobserwowania zmian chorobowych bądź uporczywej bolesności należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Pacjentów należy poinformować, że przewożenie tego leku za granicę określonych państw może być niezgodne z prawem. Należy doradzić pacjentom sprawdzenie stanu prawnego przed podróżą.

Ciąża i laktacja: patrz punkt 4.6.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Dwa główne składniki produktu leczniczego Sativex, delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD) metabolizowane są przy udziale systemu enzymatycznego cytochromu P<sub>450</sub>.

Obserwowany w badaniach *in vitro* hamujący wpływ produktu leczniczego Sativex na główne enzymy cytochromu P<sub>450</sub> CYP3A4 i CYP2C19 pojawia się w stężeniach znacząco wyższych niż maksymalne stężenia zaobserwowane podczas badań klinicznych.

Nie są spodziewane żadne interakcje dotyczące równoczesnego stosowania substratów CYP3A4.

W badaniu *in vitro*, w którym oceniano 1,1% (obj./obj.) THC, substancję roślinną (BDS) oraz CBD BDS nie wykazano indukcji enzymów cytochromu P<sub>450</sub>: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 w ludzkich hepatocytach przy dawkach do 1 μM (314 ng/ml).

Jednoczesne leczenie inhibitorem CYP3A4 - ketokonazolem powodowało wzrost wartości C<sub>max</sub> i AUC THC (odpowiednio 1,2 i 1,8-krotny), jego głównego metabolitu (odpowiednio 3- i 3,6-krotny) i CBD (odpowiednio 2- i 2-krotny). Z tego względu, w przypadku równoczesnego włączenia lub odstawienia leków będących inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazolu, ritonawiru, klarytromycyny) w trakcie leczenia produktem leczniczym Sativex, konieczne może być ustalenie nowej dawki (patrz punkt 4.2).

Po leczeniu ryfampicyną, indukującą CYP3A4 zaobserwowano obniżenie wartości C<sub>max</sub> i AUC THC (odpowiednio o 40% i 20%) oraz jego głównego metabolitu (odpowiednio o 85% i 87%) i CBD (odpowiednio o 50% i 60%). Z tego względu, jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego enzymu (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, dziurawca zwyczajnego). W przypadku uznania za konieczne, zaleca się ostrożne zwiększanie dawki, szczególnie w ciągu dwóch tygodni po odstawieniu induktora.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktów leczniczych o właściwościach nasennych, uspokajających oraz o potencjalnym działaniu uspokajającym ze względu na efekt addytywny na działanie uspokajające oraz zmniejszające napięcie mięśni.

Pomimo, iż nie odnotowano większej liczby występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących już wcześniej przeciwpastyczne produkty lecznicze oraz Sativex, należy zachować ostrożność stosując Sativex wraz z takimi produktami leczniczymi ze względu na możliwość obniżenia napięcia i siły mięśni prowadzącego do większego ryzyka upadków.

Sativex może wchodzić w interakcje z alkoholem, wpływając na koordynację, koncentrację oraz zdolność szybkiego reagowania. Podczas stosowania produktu leczniczego Sativex należy unikać picia napojów alkoholowych, szczególnie na początku terapii lub w przypadku zmiany dawki.

Należy poinformować pacjentów, że picie alkoholu podczas stosowania produktu leczniczego Sativex może wywołać efekt addytywny na ośrodkowy układ nerwowy, co może zaburzać ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn oraz zwiększyć ryzyko upadków.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak wystarczających danych, jeśli chodzi o wpływ produktu leczniczego Sativex na zdolności rozrodcze u człowieka. Z tego względu mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne zabezpieczenia antykoncepcyjne podczas trwania terapii, jak i w ciągu trzech miesięcy po jej zakończeniu.

##### **Ciąża**

Nie należy stosować produktu leczniczego Sativex podczas ciąży, chyba że korzyści wypływające z terapii przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu i (lub) zarodka.

##### **Karmienie piersią**

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych odnoszących się do zwierząt stwierdzono wydzielanie produktu leczniczego Sativex/metabolitów do mleka (szczegóły - patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Produkt Sativex jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

##### **Płodność**

W badaniach płodności przeprowadzonych na gryzoniach nie stwierdzono wpływu leczenia produktem leczniczym Sativex ani u samców ani u samic. U potomstwa samic, którym podawano produkt leczniczy Sativex nie zauważono wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Sativex może spowodować działania niepożądane, takie jak zawroty głowy oraz senność, co może mieć wpływ na zdolność oceny sytuacji oraz na wykonywanie czynności wymagających określonych umiejętności. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn czy też wykonywać jakichkolwiek czynności związanych z ryzykiem, jeśli doświadczają oni jakichkolwiek znamienych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak zawroty głowy czy senność. Pacjenci powinni być świadomi, że odnotowano kilka przypadków, kiedy Sativex spowodował utratę przytomności.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W programie badań klinicznych nad produktem leczniczym Sativex, w badaniach z grupą kontrolną placebo oraz w długoterminowych otwartych badaniach wzięło do tej pory udział 1500 pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, z czego niektórzy pacjenci stosowali do 48 rozpyleń aerozolu na dobę.

Najczęściej opisywane działania niepożądane podczas pierwszych czterech tygodni stosowania to zawroty głowy, które występowały głównie podczas początkowego okresu ustalania dawki oraz zmęczenie. Działania te były zazwyczaj łagodne do umiarkowanych i ustępowały w ciągu kilku dni nawet w trakcie kontynuacji leczenia (patrz punkt 4.2). Kiedy przestrzegano zalecanego schematu ustalania dawki, liczba przypadków zawrotów głowy i zmęczenia w pierwszych czterech tygodniach była znacznie mniejsza.

Częstość zdarzeń niepożądanych wykazujących prawdopodobny związek z produktem leczniczym Sativex w badaniach z grupą kontrolną placebo u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów przedstawiona jest poniżej (niektóre ze zdarzeń niepożądanych mogą być w części związane ze schorzeniem pierwotnym).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (≥ 1/10)</b>	<b>Często (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥ 1/1000 do &lt; 1/100)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie gardła
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		anoreksja (włącznie z utratą apetytu), zwiększony apetyt	
Zaburzenia psychiczne		depresja, dezorientacja, dysocjacja, euforia	halucynacje (nieokreślone, słuchowe, wzrokowe), omamy, paranoja, myśli samobójcze, percepcja urojeniowa*
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	amnezja, zaburzenia równowagi, zaburzenia uwagi, dyzartria, zaburzenia smaku, letarg, zaburzenia pamięci, senność	omdlenia
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy	
Zaburzenia serca			kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit		zaparcia, biegunka, suchość w ustach, zespół piekących ust, owrzodzenia jamy ustnej, nudności, dyskomfort w obrębie jamy ustnej, ból w jamie ustnej, wymioty	bóle w nadbrzuszu, przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej*, schorzenia błony śluzowej jamy ustnej, złuszczenia błony śluzowej jamy ustnej*, zapalenie jamy ustnej, przebarwienia zębów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	ból w miejscu podania, astenia, poczucie nienormalności, uczucie upojenia alkoholowego, złe samopoczucie	podrażnienia w miejscu podania
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		upadki	

\* opisane w długoterminowych badaniach otwartych

Odnotowano pojedynczy przypadek bigemini komorowej, jednakże miało to związek z ostrą alergią na orzechy.

Patrz także punkty 4.4, 4.5 i 4.7.



### Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych -

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa.

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

E-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak danych o celowym przedawkowaniu produktu leczniczego Sativex przez pacjentów. Jednakże w badaniu Thorough QT produktu leczniczego Sativex, u 257 uczestników badania stosujących 18 rozpyleń aerozolu w przedziale 20 minut dwa razy na dobę, odnotowano objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania/zatrucia. Polegały one na ostrych objawach zatrucia włącznie z zawrotami głowy, omamami, urojeniami, paranoją, tachykardią lub bradykardią z niedociśnieniem. U trzech na 41 uczestników stosujących dawkę 18 rozpyleń aerozolu na dobę miało to postać przejściowej psychozy toksycznej, która ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Dwudziestu dwóch uczestników, którzy otrzymali wielokrotność dawki zalecanej, pomyślnie zakończyło pięciodniowy okres badania.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kod ATC: N02BG10

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sativex w leczeniu spastyczności w jednej lub więcej podgrupach pediatrycznych. W celu uzyskania informacji na temat stosowania produktu leczniczego w grupie pediatrycznej, patrz punkt 4.2.

#### Mechanizm działania

Będąc częścią układu endokannabinoidowego u człowieka (ang. *endocannabinoid system* – ECS), receptory kannabinoidowe CB1 i CB2, znajdujące się głównie na zakończeniach nerwowych, biorą udział w regulacji wstecznej funkcji synaptycznych. THC działa jako częściowy agonista na poziomie obu receptorów CB1 i CB2, naśladując działanie endokannabinoidów, co może modulować działanie neuroprzekaźników (np. zmniejszenie działania neuroprzekaźników pobudzających, takich jak kwas glutaminowy).

W modelach zwierzęcych stwardnienia rozsianego i spastyczności wykazano, że agoniści receptora CB łagodzą objawy sztywności kończyn oraz poprawiają funkcje ruchowe. Antagoniści CB zapobiegają temu działaniu, a u myszy z mutacją (myszy „knockout”) zaobserwowano cięższe przypadki spastyczności. W modelu myszy CREAE (przewlekłe nawracające eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia), Sativex wywołał zmniejszenie sztywności kończyn tylnych, uzależnione od dawki.

## Dane kliniczne

Sativex oceniano przy stosowaniu dawek do 48 rozpyleń aerozolu na dobę w badaniach klinicznych z grupą kontrolną, trwających do 19 tygodni, u ponad 1500 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W badaniach kluczowych mających na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Sativex w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego spowodowanych stwardnieniem rozsianym (MS), wstępna ocena skuteczności została przeprowadzona w oparciu o skalę numeryczną NRS (ang. Numeric Rating Scale) od 0 do 10 według której pacjenci wskazywali średni stopień występujących u nich objawów spastycznych w okresie ostatnich 24 godzin, gdzie 0 oznaczało brak spastyczności, a 10 najgorsze z możliwych objawy spastyczne.

W pierwszym badaniu fazy 3 z grupą kontrolną placebo obejmującym 6-tygodniowy okres leczenia różnica wobec placebo osiągnęła istotność statystyczną, jednakże różnica pomiędzy terapiami wynosząca od 0,5 do 0,6 punktów w skali NRS od 0-10 miała wątpliwe znaczenie kliniczne. Według analizy odpowiedzi u 40% badanych stosujących Sativex i 22% stosujących placebo wystąpiła odpowiedź na leczenie, przy uznaniu za kryterium ponad 30% obniżenia w punktacji NRS. Drugie 14-tygodniowe badanie Fazy 3 nie wykazało znamiennego efektu działania leczniczego. Różnica wobec placebo w punktacji NRS wynosiła 0,2 punktu.

Założono, iż u niektórych pacjentów klinicznie znamienne działanie lecznicze mogło zostać częściowo zamaskowane przez dane zebrane w analizach zmiany średniej wartości od pacjentów, którzy nie udzielili odpowiedzi. Według analiz porównujących punktację NRS z ogólnym wrażeniem zmiany stanu w ocenie badanego oszacowano, że 19% odpowiedzi na lek w skali NRS stanowi klinicznie znamienne poprawę według kwestionariusza oceny przez badanego, w którym udzielono 28% odpowiedzi: „o wiele lepiej“. Według łączonej analizy eksploratywnej *post hoc* powyższych dwóch badań, 4-tygodniowy okres badania przy progu 20% odpowiedzi na lek w skali NRS był wyznacznikiem końcowej odpowiedzi zdefiniowanej jako 30% obniżenie.

Trzecie badanie fazy 3 objęło formalny 4-tygodniowy okres leczniczy badania przed randomizacją. Celem badania była ocena korzyści kontynuacji leczenia u pacjentów, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie. Pięciuset siedemdziesięciu dwóch pacjentów, w tym pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i pacjenci ze spastycznością oporną, otrzymywało Sativex przez 4 tygodnie w pojedynczo ślepej próbie.

Po czterech tygodniach aktywnego leczenia 273 pacjentów osiągnęło co najmniej 20% zmniejszenia objawów spastycznych w skali NRS, przy czym 241 z nich spełniło kryteria włączenia do randomizacji przy zmianie średniej wartości od początku leczenia wynoszącej -3,0 punktu w 10-stopniowej skali NRS. Pacjenci ci zostali następnie randomizowani tak, że albo otrzymywali nadal substancję czynną lub też zamieniono ją na placebo na okres 12-tygodniowej fazy badania metodą podwójnie ślepej próby, przy czym całkowity okres leczenia wyniósł razem 16 tygodni.

Podczas fazy badania metodą podwójnie ślepej próby średnia punktacja w skali NRS dla pacjentów otrzymujących Sativex pozostała ogólnie stabilna (zmiana średniej wartości w punktacji NRS od randomizacji wyniosła -0,19), podczas gdy średnia punktacja NRS dla pacjentów, którzy przeszli na placebo zwiększyła się (zmiana średniej wartości w skali NRS wyniosła +0,64 oraz zmiana mediany wyniosła +0,29). Różnica\* między badanymi grupami wyniosła 0,84 (95% CI -1,29, -0,40).

\* Różnica skorygowana dla leczenia w ośrodku, wartości wyjściowej w skali NRS oraz dla warunków ambulatoryjnych.

Spośród tych pacjentów, u których odnotowano 20% obniżenie w punktacji w skali NRS w tygodniu 4 od momentu badania przesiewowego, a którzy kontynuowali udział w badaniu po randomizacji, u 74% (Sativex) i 51% (placebo) osiągnięto 30% obniżenie w tygodniu 16.

Wyniki dla drugorzędowych punktów oceny końcowej, po okresie 12-tygodniowej fazy randomizacji przedstawione są poniżej. Większość drugorzędowych punktów oceny końcowej wykazało podobieństwo do punktacji NRS, u pacjentów, którzy kontynuowali otrzymywanie produktu

lecniczego Sativex zaobserwowano utrzymującą się poprawę począwszy od 4 tygodnia okresu leczenia, podczas gdy u pacjentów, którzy przeszli na placebo nastąpiło pogorszenie:

Zmodyfikowana skala Ashwortha: dla spastyczności:	Sativex -0,1; Placebo +1,8 ; Różnica skorygowana -1,75 (95% CI -3,80, 0,30)
Skala częstości występowania skurczów mięśniowych (na dobę):	Sativex -0,05; Placebo +2,41 Różnica skorygowana: -2,53 (95% CI -4,27, -0,79)
Zakłócenia snu spowodowane spastycznością: (0 do 10 w skali NRS)	Sativex -0,25; Placebo +0,59; Różnica skorygowana -0,88 (95% CI -1,25, -0,51)
Test szybkości chodzenia na odcinku 10 metrów (w sekundach):	Sativex -2,3; Placebo +2,0; Różnica skorygowana: -3,34 (95% CI -6,96, 0,26)
Wskaźnik ruchliwości (kończyna górna i dolna)	Nie zaobserwowano żadnych różnic między badanymi grupami.
Skala Podstawowych Czynności Życia Codziennego wg Barthela	Iloraz szans dla poprawy: 2,04

Skale: Ogólne wrażenie zmiany stanu w ocenie badanego (OR=1,71) – skala SGIC (ang. subject global impression of change),  
Ogólne wrażenie zmiany stanu w ocenie opiekuna (OR=2,40)  
oraz Ogólne wrażenie zmiany stanu w ocenie lekarza (OR=1,96) – skala PGIC (ang. physician global impression of change) wykazały znamienne wyższość statystyczną produktu leczniczego Sativex wobec placebo.

Korzyści kontynuacji długoterminowego leczenia zbadano w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem grup równoległych nad skutkami odstawienia leku przeprowadzonym u pacjentów długotrwale stosujących Sativex. Randomizowano trzydziestu sześciu pacjentów, którzy przyjmowali Sativex średnio 3,6 lat przed rozpoczęciem badania, tak że albo nadal kontynuowali oni stosowanie produktu leczniczego Sativex lub też zamieniono go na placebo na okres 28 dni. Pierwszorzędowym punktem oceny końcowej był czas, po którym można było stwierdzić niepowodzenie leczenia, zdefiniowany jako okres czasu od pierwszego dnia leczenia z randomizacją do czasu 20% zwiększenia w punktacji NRS lub też do czasu przedwczesnego wyłączenia z badania randomizowanego. Leczenie zakończyło się niepowodzeniem u 44% pacjentów przyjmujących Sativex i u 94% pacjentów przyjmujących placebo przy wartości wskaźnika hazardu 0,335 (95% CI 0,16; 0,69).

W badaniu mającym na celu określenie możliwości nadużycia produktu leczniczego, Sativex w dawkach 4 rozpyleń aerozolu stosowanych jednorazowo nie różnił się znacząco od placebo. Stosowanie większych jednorazowych dawek 8 do 16 rozpyleń produktu leczniczego Sativex wykazało możliwość nadużycia w porównaniu do dawek równoważnych dronabinolu, syntetycznego THC. Badanie QTc wykazało, że stosowanie produktu leczniczego Sativex w dawce 4 rozpyleń w przedziale 20 minut dwa razy na dobę było dobrze tolerowane, jednakże dawka przekraczająca dawkę terapeutyczną 18 rozpyleń w przedziale 20 minut dwa razy na dobę spowodowała znamienne wzmożoną aktywność psychiczną i zaburzenia poznawcze.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu produktu leczniczego Sativex (cztery rozpylenia) zarówno THC, jak i CBD wchłaniają się dość szybko i pojawiają się w osoczu w ciągu 15 minut po jednorazowym zastosowaniu produktu leczniczego na śluzówkę w jamie ustnej. W przypadku produktu leczniczego Sativex, po podaniu jednorazowej dawki 10,8 mg THC, czas osiągnięcia średniej wartości  $C_{max}$  około 4 ng/ml wynosił około 45-120 minut, co było ogólnie dobrze tolerowane bez wyraźnych oznak znamiennej wzmoczonej aktywności psychicznej.

W przypadku podawania produktu leczniczego Sativex z jedzeniem, średnie wartości  $C_{max}$  i AUC dla THC były 1,6- i 2,8-krotnie wyższe w porównaniu z podawaniem produktu leczniczego na czczo. Odpowiednie parametry w przypadku CBD były podwyższone 3,3- oraz 5,1-krotnie.

Stwierdzono wysoki stopień zmienności w wartości parametrów farmakokinetycznych między poszczególnymi pacjentami. Po podaniu jednorazowej dawki produktu leczniczego Sativex (4 rozpylenia) na czczo, średnie stężenie THC w osoczu wynosiło 57,3% CV dla  $C_{max}$  (zakres 0,97–9,34 ng/ml) oraz 58,5% CV dla AUC – pola pod krzywą (zakres 4,2–30,84 godz.\*ng/ml). Podobnie, %CV dla CBD wynosiła dla tych samych parametrów odpowiednio 64,1% (zakres 0,24–2,57 ng/ml) oraz 72,5% (zakres 2,18–14,85 ng/ml). Po 9 kolejnych dniach dawkowania wartości %CV dla tych samych parametrów wynosiły odpowiednio 54,2% (zakres  $C_{max}$  = 0,92–6,37) oraz 37,4% (AUC<sub>0-t</sub> = 5,34–15,01 godz.\*ng/ml) dla THC i 75,7% (zakres  $C_{max}$  0,34–3,39 ng/ml) i 46,6% (AUC<sub>0-t</sub> = 2,40–13,19 godz.\*ng/ml) dla CBD.

Stwierdzono wysoki stopień zmienności w wartości parametrów farmakokinetycznych między pacjentami stosującymi dawki jednorazowe i powtarzane. U 8 spośród 12 badanych, którzy otrzymali jednorazową dawkę czterech rozpyleń produktu leczniczego Sativex, wystąpiło obniżenie wartości  $C_{max}$  po dziewięciu dniach wielokrotnego dawkowania, a u trzech jej wzrost (1 pacjent odpadł z badania). U siedmiu pacjentów, po wielokrotnym dawkowaniu, wystąpił spadek wartości  $C_{max}$  dla CBD, a u czterech jej wzrost.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Sativex na błonę śluzową jamy ustnej, stężenia THC i innych kannabinoidów w osoczu są niższe w porównaniu ze stężeniem osiągniętym w efekcie wdychania kannabinoidów w podobnej dawce. Po podaniu na drodze inhalacji dawki 8 mg waporyzowanego wyciągu z THC, wartość  $C_{max}$  w osoczu wyniosła powyżej 100 ng/ml w ciągu kilku minut od podania, przy znacznym wzmoczeniu aktywności psychicznej.

### Tabela ukazująca parametry farmakokinetyczne dla produktu leczniczego Sativex, waporyzowanego wyciągu z THC oraz dla konopi palonych

	$C_{max}$ THC ng/ml	$T_{max}$ THC minuty	AUC <sub>(0-t)</sub> THC ng/ml/min
Sativex (zawierający 21,6 mg THC)	5,40	60	1362
waporyzowany wyciąg z THC podany wziewnie (zawierający 8 mg THC)	118,6	17,0	5987,9
konopie palone* (zawierające 33,8 mg THC)	162,2	9,0	Brak danych

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

### Dystrybucja

Ze względu na znaczną lipofilność, kannabinoidy są szybko wchłaniane i rozprowadzane do tkanki tłuszczowej. W efekcie tego stężenia we krwi po zastosowaniu produktu leczniczego Sativex na błonę śluzową w jamie ustnej są niższe od stężeń otrzymanych po podaniu takiej samej dawki THC drogą wziewną, ponieważ wchłanianie jest powolniejsze, a redystrybucja do tkanki tłuszczowej szybka. Ponadto, część THC ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie do 11-OH-THC, głównego metabolitu THC, podobnie CBD do metabolitu 7-OH-CBD. Wiązanie THC z białkami jest wysokie (~97%). THC i CBD mogą być przez okres do czterech tygodni magazynowane w tkance tłuszczowej, z której są następnie powoli zwrotnie uwalniane do krwioobiegu w dawkach subterapeutycznych, a następnie metabolizowane i wydalane z kałem i moczem.

### Metabolizm

THC i CBD są metabolizowane w wątrobie. Ponadto, część THC ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie do 11-OH-THC, głównego metabolitu THC, podobnie CBD do metabolitu 7-OH-CBD. Ludzki izozym wątrobowy P<sub>450</sub> 2C9 katalizuje tworzenie się 11-OH-THC, głównego metabolitu, który jest następnie metabolizowany przez wątrobę do dalszych związków włącznie z 11-nor-karboksy- $\Delta^9$ -THC (THC-COOH), metabolitem występującym w ludzkim osoczu i moczu w największych ilościach. Podrodzina P<sub>450</sub>-3A katalizuje tworzenie się innych pomniejszych produktów hydroksylacji. CBD jest intensywnie metabolizowany; w moczu wykryto ponad 33 jego metabolitów. Głównym szlakiem metabolicznym jest hydroksylacja i oksydacja w pozycji C-7, a następnie dalsza hydroksylacja w grupie pentylovej i propenylovej. Głównym zidentyfikowanym produktem oksydacji jest kwasowa 7-karboksylowa pochodna CBD zawierająca łańcuch boczny hydroksyetylu.

Informacje o interakcjach leku i metabolizmie przy udziale systemu enzymatycznego cytochromu P<sub>450</sub> - patrz punkt 4.5.

### Eliminacja

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Sativex, farmakokinetyczna analiza nieporównawcza wykazała, że pierwszorzędowy końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza po zastosowaniu 2, 4 i 8 rozpyleń aerozolu wynosi odpowiednio 1,94, 3,72 i 5,25 godziny dla THC i 5,28, 6,39 i 9,36 dla CBD.

Z danych z piśmiennictwa wynika, że wydalanie z osocza kannabinoidów podanych doustnie przebiega dwufazowo, gdzie początkowy okres półtrwania wynosi około czterech godzin, a końcowe okresy półtrwania w fazie eliminacji wynoszą mniej więcej od 24 do 36 godzin lub dłużej.

Kannabinoidy ulegają dystrybucji w całym organizmie; są wysoce rozpuszczalne w tłuszczach i odkładają się w tkance tłuszczowej.

Uwalnianie kannabinoidów z tkanki tłuszczowej odpowiedzialne jest za wydłużony okres półtrwania w fazie eliminacji.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania niepożądane obserwowano w badaniach nieklinicznych jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Badania toksyczności reprodukcyjnej przeprowadzone na wyciągach THC i CBD obecnych w produkcie leczniczym Sativex nie wykazały żadnych niepożądanych skutków odnośnie płodności męskiej lub żeńskiej, jeśli chodzi o liczbę kopulujących zwierząt, liczbę płodnych samic i samców, czy też na zdolność do kopulacji i wskaźniki płodności. Odnotowano zmniejszoną masę bezwzględną najądrzy przy poziomie dawki „bez działania szkodliwego“ na płodność u samców 25 mg/kg na dobę (150 mg/m<sup>2</sup>). W badaniu na szczurach poziom dawki „bez działania szkodliwego“ na wczesną przeżywalność zarodków i płodów wynosił około 1 mg/kg na dobę (6 mg/m<sup>2</sup>), co w przybliżeniu odpowiada maksymalnej prawdopodobnej dawce produktu leczniczego Sativex u człowieka lub poziomowi od niej niższemu. Brak danych sugerujących jakiegokolwiek działanie teratogenne

u szczurów bądź królików w przypadku narażenia przekraczającego prawdopodobną maksymalną dawkę u człowieka. Jednakże w badaniu pre- i postnatalnym u szczurów, dawkowanie 2 oraz 4 mg/kg na dobę (12 oraz 24 mg/m<sup>2</sup>) miało niekorzystny wpływ na odpowiednio przeżywalność młodych oraz opiekę nad nimi. Dane z piśmiennictwa ukazują niekorzystne działanie THC oraz/lub CBD na liczbę oraz ruchliwość plemników.

W badaniach na zwierzętach, zgodnie z oczekiwaniami, odnotowano znaczne stężenie kannabinoidów w mleku matki, co spowodowane jest lipofilnym charakterem kannabinoidów. Po powtarzanym dawkowaniu kannabinoidy gromadzone są w mleku matki (w stężeniu od 40 do 60 razy większym od ich poziomu w osoczu). Dawkowanie przekraczające normalne dawki kliniczne może mieć wpływ na tempo wzrostu niemowląt karmionych piersią.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etanol bezwodny

Glikol propylenowy

Olejek eteryczny miętowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu:

pojemnik aerozolowy 10 ml: 42 dni od otwarcia.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8°C).

Po otwarciu pojemnika aerozolowego, w okresie używania, przechowywanie aerozolu w lodówce nie jest konieczne, lecz nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w pozycji pionowej.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik aerozolowy typu I, ze szkła bursztynowego (10 ml pojemnik wykonany jest ze szkła bursztynowego powlekanego plastikiem), wyposażony w pompkę dozującą z rurką z polipropylenu oraz szyjką z elastomeru z nasadką z polietylenu. Pompka dozuje 100 mikrolitrów w każdym pojedynczym rozpyleniu aerozolu.

Wielkość opakowania: 10 ml.

Opakowanie o pojemności 10 ml, po rozpyleniach przygotowawczych, dostarcza do 90 dawek (rozpyleń aerozolu), każda o objętości 100 mikrolitrów.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 lub 12 szklanych pojemników aerozolowych w kartonie.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GW Pharma Ltd  
Sovereign House, Vision Park,  
Histon, Cambridge, CB24 9BZ,  
Wielka Brytania

Tel.: +44 (0)1980 557000

Faks: +44 (0)1980 557111

e-mail: [info@gwpharm.com](mailto:info@gwpharm.com)

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 20802

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12/12/2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU**

31 marca 2015