

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sativex sumute suuonteloon.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää:

38-44 mg ja 35-42 mg *Cannabis sativa* L., folium cum flore:sta (kannabiksen lehti- ja kukka)
valmistettuja sakeita uutteita (vastaten 27 mg delta-9-tetrahydrokannabinolia ja 25 mg kannabidiolia.
Uuttoliuotin: Nestemäinen hiilidioksidi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

100 mikrolitraa sumutetta sisältää:

2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolia (THC) ja 2,5 mg kannabidiolia (CBD).
100 mikrolitraa sumutetta sisältää lisäksi enintään 0,04 g alkoholia.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumute suuonteloon.

Keltainen/ruskea liuos sumutepullossa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sativex on tarkoitettu oireiden lievittämiseen aikuispotilaille, joilla on kohtalaista tai vaikea-asteista multipeliskleroosista (MS-tauti) johtuvaa lihasspastisuutta ja joiden kohdalla ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta muilla spastisuutta estävillä lääkkeillä, mutta joiden spastisuuteen liittyvät oireet ovat kliinisesti mitattuna lievittyneet merkittävästi hoidon ensimmäisen koejakson aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Sativex on tarkoitettu ainoastaan sumutettavaksi suuonteloon.

Sativex on tarkoitettu käytettäväksi potilaan tämänhetkisen spastisuutta estävän lääkityksen lisänä.

Vain neurologian erikoislääkäreiden määräyksellä tai neurologian alan sairaalaysikön lääkärin määräyksellä tai näiden aloittamaan jatkohoitoon.

Aikuiset:

Sumutepulloa on ravistettava ennen käyttöä. Sumute on suunnattava suuontelon pinnalle niin, että antopaikkaa vaihdetaan jokaisella käyttökerralla.

Potilaille on kerrottava, että sopivimman annoksen määrittäminen voi viedä jopa kaksi viikkoa ja tänä aikana voi esiintyä haittavaikutuksia, joista yleisin on huimaus. Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja katoavat muutaman päivän kuluessa. Lääkärin on kuitenkin harkittava haittavaikutuksen vakavuuden ja voimakkuuden perusteella, onko annos syytä säilyttää ennallaan, onko sitä vähennettävä vai onko hoito keskeytettävä.

Biologisen hyötyosuuden vaihtelun minimoimiseksi yksittäisellä potilaalla Sativex-valmiste tulee ottaa mahdollisimman samaan aikaan ruokailuaikoihin nähden (ks. kohta 5.4). Lisäksi joidenkin lääkkeiden samanaikainen käyttö voi vaatia annosten uudelleentitrauksen, jos niiden käyttö aloitetaan tai lopetetaan tämän lääkehoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Titrausjakso:

Titrausjakso tarvitaan optimaalisen annoksen määrittämisessä. Suihkeiden lukumäärä ja ajoitus vaihtelee potilaittain.

Suihkeiden lukumäärää on lisättävä kunakin päivänä alla olevan taulukon mukaisesti. Iltapäivä-/ilta-annos tulee ottaa klo 16 ja nukkumaanmenoajan välisenä aikana. Kun aamuannoksen ottaminen aloitetaan, se tulee ottaa heräämisen ja puolen päivän välisenä aikana. Potilas voi jatkaa annoksen lisäämistä vähitellen yhdellä suihkeella päivässä enimmäisannokseen 12 suihketta/vrk saakka, kunnes paras mahdollinen oireiden lievittyminen saavutetaan. Suihkeiden ottamisen välillä tulee olla vähintään 15 minuutin tauko.

| Päivä | Suihkeiden lukumäärä aamulla | Suihkeiden lukumäärä illalla | (Suihkeiden kokonaismäärä vuorokaudessa) |
|-------|------------------------------|------------------------------|--|
| 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 |

Ylläpitojakso:

Titrausjakson jälkeen potilaita neuvotaan ylläpitämään saavutettua optimaalista annosta. Kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen annos multipeliskleroosia sairastaville potilaille on kahdeksan suihketta päivässä. Kun optimaalinen annos on saavutettu, potilaat voivat jakaa annokset tasaisesti pitkin päivää yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaisesti. Uudelleen titraus alas- tai ylöspäin voi olla tarpeen, jos potilaan tilassa havaitaan muutoksia, jos samaan aikaan käytettyyn muuhun lääkitykseen tulee muutoksia tai jos hankalia haittavaikutuksia ilmenee. Yli 12 suihketta päivässä sisältäviä annoksia ei suositella.

Lääkärin arviointi

Ennen hoidon aloittamista on tehtävä perusteellinen arvio potilaan spastisuuteen liittyvien oireiden vakavuudesta ja tavallisilla spastisuutta estävillä lääkkeillä saavutetusta hoitovasteesta. Sativex on tarkoitettu ainoastaan potilaille, joiden spastisuus on kohtalaista tai vaikeaa ja joiden kohdalla ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta muita spastisuutta lieventäviä lääkkeitä käyttämällä. Potilaan hoitovastetta Sativex-hoidon kohdalla on arvioitava neljän hoitoviikon jälkeen. Jos kliinisesti merkitsevää parannusta spastisuuteen liittyvissä oireissa ei havaita hoidon ensimmäisen koejakson aikana, hoito on lopetettava. Kliinisissä kokeissa tämä määriteltiin vähintään 20 %:n parannuksena spastisuuteen liittyvissä oireissa potilaan raportoimalla numeerisella asteikolla 0-10 (ks. kohta 5.1). Pitkäkestoisen hoidon tehoa on uudelleen arvioitava säännöllisin väliajoin.

Lapset

Sativexin käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Erillisiä tutkimuksia ei ole suoritettu iäkkäillä potilailla, mutta kliinisissä tutkimuksissa on ollut jopa 90-vuotiaita potilaita. Iäkkäät potilaat voivat kuitenkin olla alttiimpia saamaan keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia ja siksi henkilökohtaiseen turvallisuuteen on kiinnitettävä huomiota esimerkiksi kuumien ruokien ja juomien käsittelyssä.

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tutkimustietoja ei ole maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista. Näissä potilasryhmissä Sativex-valmisteen vaikutus voi kuitenkin voimistua tai pitkittyä. Lääkärinä suositellaan tekemään usein kliininen arviointi näille potilasryhmille (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Sativex on vasta-aiheinen potilaille:

- jotka ovat yliherkkiä kannabinoideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuainelle
- joilla on diagnosoitu tai epäilty skitsofrenia tai potilaan suvussa on skitsofreniaa, tai jokin muu psykoottinen sairaus, aiemmin todettu vaikea persoonallisuushäiriö tai jokin muu merkittävä psyykinen häiriö lukuun ottamatta perussairauteen liittyvää masennusta
- jotka imettävät (ottaen huomioon merkittävän kannabinoidipitoisuuden erittyminen rintamaitoon ja tästä johtuvat mahdolliset haitalliset vaikutukset lapsen kehitykseen)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lievää tai kohtalaista huimausta on raportoitu yleisesti. Tämä haittavaikutus ilmenee useimmiten hoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Sativexin käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon alkuvaiheessa on havaittu pulssin ja verenpaineen vaihtelua, joten titrausjakson aikana on noudatettava varovaisuutta. Sativex-valmisteen käytön aikana on havaittu pyörtymiskohtauksia. Sativexin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vakava sydän- ja verisuonisairaus. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin Sativex-valmistetta jopa 18 suihketta kahdesti päivässä, kliinisesti merkitseviä muutoksia ei kuitenkaan havaittu QT-, PR- tai QRS-aikaan, sydämen sykkeeseen tai verenpaineeseen.

Ennen lisätietojen saantia varovaisuutta on noudatettava epilepsiaa sairastavien tai toistuvia kohtauksia saavien potilaiden hoidossa.

Sativex-hoidon yhteydessä on raportoitu psykiatrisia oireita, kuten ahdistuneisuutta, illuusioita, mielialavaihteluja ja harhaluuloisuutta. Nämä johtuvat todennäköisesti tilapäisistä keskushermostovaikutuksista ja ne ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja hyvin siedettyjä. Oireiden voidaan odottaa vähenevän, kun Sativex-annosta pienennetään tai hoito keskeytetään.

Myös sekavuutta, hallusinaatioita ja harhaisuutta tai tilapäisiä psykoottisia reaktioita on raportoitu, ja joissainkin tapauksissa Sativexin käytön ja itsemurha-ajatusten välistä syy-yhteyttä ei ole voitu pois sulkea. Kaikissa näissä tapauksissa Sativex-hoito on keskeytettävä välittömästi ja potilasta on seurattava, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan.

Erillisiä tutkimuksia ei ole suoritettu huomattavaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. THC ja CBD metaboloituvat maksassa ja noin yksi kolmasosa erittyy virtsaan

muuttumattomina yhdisteinä tai niiden metaboliitteina (lopun poistuvat ulosteen kautta). Useat THC-metaboliitit voivat olla psykoaktiivisia. Siksi systeeminen altistuminen ja Sativex-valmisteen vaikutukset ovat riippuvaisia sekä munuaisten että maksan toiminnasta. Potilailla, joilla on huomattavaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa, Sativex-hoidon vaikutukset voivat voimistua tai pidentyä. Lääkäriä suositellaan tekemään usein kliininen arviointi näille potilasryhmille .

Sativex sisältää noin 50 % v/v etanolia. Yksi annos sisältää enintään 0,04 g etanolia. Pieni lasillinen viiniä (125 ml), jonka nimellinen etanolipitoisuus on 12 % v/v, sisältää noin 12 g etanolia. Useimmilla potilailla hoitovaste saavutetaan ottamalla enintään 12 suihketta/vrk, mikä sisältää alle 0,5 g etanolia.

Kaatumisonnettomuuksien riski kasvaa niiden potilaiden kohdalla, joiden lihasspastisuutta on onnistuttu vähentämään, mutta joiden lihaskunto ei riitä säilyttämään ryhdikkyyttä tai tasapainoista askellusta. Kohonneen kaatumisriskin lisäksi Sativexin aiheuttamat keskushermostoperäiset haittavaikutukset, erityisesti iäkkäillä potilailla, voivat mahdollisesti vaikuttaa henkilökohtaiseen turvallisuuteen esimerkiksi käsiteltäessä ruokaa tai kuumia juomia.

Vaikka onkin olemassa teoreettinen riski, että lihasrelaksanteilla, kuten baklofeenilla ja bentsodiatsepiineilla, olisi additiivisia vaikutuksia, jotka lisäävät kaatumisriskiä, tätä ei ole kuitenkaan havaittu Sativexia koskevilla kliinisillä tutkimuksilla. Potilaita on kuitenkin syytä varoittaa tästä mahdollisuudesta.

Vaikka vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole havaittu, riippumattomissa eläinkokeissa on todettu, että kannabinoidit vaikuttavat spermatogeneesiin. Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden sekä miespotilaiden, joiden kumppani on hedelmällisessä iässä, on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Aiemmin huumeita tai alkoholia väärinkäyttäneiden henkilöiden alttius myös Sativexin väärinkäyttöön on tavallista suurempi (ks. kohta 5.1).

Pitkäaikaisen Sativex-hoidon äkillisen lopettamisen ei ole havaittu johtavan vieroitusoireiden kaltaisten oireiden yhdenmukaiseen toistumiseen tai aikaprofiiliin, ja todennäköiset seuraukset rajoittuvatkin ohimeneviin unihäiriöihin, tunnetiloihin ja ruokahaluttomuuteen joillakin potilailla. Pitkäaikaisessa käytössä ei ole havaittu päiväannoksen suurentamista, ja potilaat itse raportoivat niukasti ”päihtymysoireita”. Näiden syiden perusteella on epätodennäköistä tulla riippuvaiseksi Sativexista.

Mahdollisesti valmisteen antoreittiin liittyvistä haittavaikutuksista on raportoitu. Antopaikkaan liittyvät reaktiot ovat yleensä lievää tai kohtalaista pistelyä. Yleisiin antopaikkaan liittyviin reaktioihin kuuluvat antopaikan kipu, kipu tai epämiellyttävä tunne suussa, makuuain muutokset, suun haavaumat ja suupolte (glossodynia). Kaksi mahdollista leukoplakiatapausta havaittiin, mutta kumpaakaan niistä ei pystytty histologisesti vahvistamaan. Kolmas tapaus ei liittynyt lääkkeeseen. Näiden tulosten valossa potilaita, jotka tuntevat antopaikassa epämiellyttävää tunnetta tai havaitsevat haavaumia, neuvotaan vaihtamaan antopaikkaa suussa. Valmistetta ei saa sumuttaa kipeälle tai tulehtuneelle limakalvolle. Suun limakalvojen säännöllistä seuranta suositellaan lääkevalmisteen pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Jos vaurioita tai jatkuvaa arkuutta havaitaan, valmisteen käyttö on lopetettava, kunnes oireet häviävät kokonaan.

Jos potilaat matkustavat ulkomaille, heille on kerrottava, että lääkevalmisteen vieminen joihinkin maihin voi olla lainvastaista. Potilaita on kehoitettava tarkistamaan Sativex-valmisteen laillinen asema ennen sen ottamista mukaan matkalle.

Raskaus ja imetys: ks. kohta 4.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sativex-valmisteen kaksi keskeistä vaikuttavaa ainetta, delta-9-tetrahydrokannabinoli (THC) ja kannabidioli (CBD) metaboloituvat sytokromi P₄₅₀-entsyymijärjestelmän välityksellä.

Sativexin estovaikutukset sytokromi P₄₅₀-järjestelmään havaittiin *in vitro* -tutkimuksissa ja eläinmalleissa ainoastaan silloin, kun altistus oli merkittävästi suurempi kuin enimmäisannos kliinisissä tutkimuksissa.

In vitro -tutkimuksessa, jossa käytettiin 1:1 % (v/v) kasviperäistä THC- ja CBD-lääkeainetta, ei havaittu olennaista sytokromi P₄₅₀-entsyymin induktiota CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymeissä ihmisen maksasoluissa, kun annokset olivat enintään 1 μM (314 ng/ml).

Kun Sativex-valmistetta otetaan yhdessä ruuan kanssa, THC:n keskimääräiset C_{max}- ja AUC-arvot olivat 1,6 ja 2,8 kertaa korkeammat paaston aikaisiin arvoihin verrattuna. Vastaavat luvut CBD:n kohdalla olivat 3,3- ja 5,1-kertaiset. Samanaikainen ketokonatsolihoito (CYP3A4:n estäjä) suurensi THC:n C_{max}- ja AUC-arvoja (1,2- ja 1,8-kertaisesti), sen ensisijaisten metaboliittien C_{max}- ja AUC-arvoja (3- ja 3,6-kertaisesti) ja CBD:n C_{max}- ja AUC-arvoja (2- ja 2-kertaisesti). Jos samanaikainen hoito CYP3A4:n estäjillä (esim. ketokonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) aloitetaan tai lopetetaan Sativex-hoidon aikana, annoksen uudelleen titraus voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Rifampisiinihoidon (CYP3A4:n indusoiija) havaittiin laskevan THC:n C_{max}- ja AUC-arvoja (40 % ja 20 %), sen ensisijaisten metaboliittien C_{max}- ja AUC-arvoja (85 % ja 87 %) ja CBD:n C_{max}- ja AUC-arvoja (50 % ja 60 %). Jos samanaikainen hoito vahvoilla entsyymien induktoreilla (esim. rifampisiini, karbamatsipiini, mäkikuisma) aloitetaan tai lopetetaan Sativex-hoidon aikana, annoksen uudelleen titraus voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen omepratsolihoito (CYP2C19:n estäjä) ei aiheuttanut huomattavaa muutosta missään farmakokineettisessä muuttujassa.

In vitro -tietoihin perustuen CBD:n aiheuttamaa p-glykoproteiinin estoa suolistossa ei voida poissulkea. Siksi varovaisuutta on syytä noudattaa, jos samaan aikaan käytetään digoksiinia tai muita lääkkeitä, jotka ovat p-glykoproteiinin substraatteja.

Varovaisuutta on syytä noudattaa unilääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden ja lääkkeiden, joilla mahdollisesti on rauhoittavia vaikutuksia, käytössä, sillä niillä voi olla additiivinen vaikutus sedaatioon ja lihasten rentoutumiseen.

Varovaisuutta on noudatettava Sativexin ja muiden spastisuutta vähentävien lääkkeiden yhteiskäytössä, vaikka haittavaikutusten ei olekaan havaittu lisääntyneen niillä potilailla, jotka ovat jo käyttäneet muita spastisuutta vähentäviä lääkkeitä. Yhteiskäyttö voi heikentää lihastonusta ja lihasvoimaa sekä lisätä kaatumisriskiä.

Sativex voi yhdessä alkoholin kanssa vaikuttaa koordinaatio- ja keskittymiskykyyn sekä reagoitinopeuteen. Yleisesti ottaen on vältettävä alkoholi juomien nauttimista Sativex-hoidon aikana, erityisesti hoidon alussa ja annosta muutettaessa. Potilaille on kerrottava, että alkoholin nauttiminen Sativex-hoidon aikana voi johtaa additiivisiin keskushermostovaikutuksiin, jotka voivat lisätä kaatumisriskiä ja muiden onnettomuuksien riskiä.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Sativexin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole riittävästi tietoa. Hedelmällisessä iässä olevien miesten ja naisten on siksi käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Sativex-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei sikiöön mahdollisesti kohdistuvien riskien katsota olevan pienempiä kuin hoidosta saatava hyöty.

Imetys

Käytettävissä olevissa farmakodynaamisissa/toksikologisissa eläinkokeissa on havaittu Sativexin/metaboliittien erittyvän maitoon (ks. tarkemmat tiedot kohdasta 5.3). Riskiä rintaruokituille lapselle ei voida poissulkea. Sativex on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa jyrksijöillä Sativex-hoito ei vaikuttanut uroksiin tai naaraisiin. Emon saama Sativex-hoito ei vaikuttanut jälkeläisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sativex voi aiheuttaa haittavaikutuksia kuten uneliaisuutta tai huimausta, mikä voi heikentää arviointikykyä ja taitoa vaativien tehtävien suorittamista. Potilaiden ei pidä ajaa autoa, käyttää koneita tai ryhtyä mihinkään vaaraa aiheuttaviin toimiin, jos heillä on merkittäviä keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta tai huimausta. Potilaille on kerrottava, että Sativexin tiedetään aiheuttaneen muutamissa tapauksissa tajunnan menetyksiä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisiin Sativex-tutkimuksiin on tähän mennessä osallistunut yli 1500 MS-tautia sairastavaa potilasta. Tutkimukset ovat olleet lumekontrolloituja tutkimuksia sekä pitkäkestoisia avoimia tutkimuksia, joissa jotkut potilaat ottivat jopa 48 suihketta/vrk.

Ensimmäisen neljän hoitoviikon aikana yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat huimaus, jota esiintyy pääasiassa hoidon alussa titrausjakson aikana sekä väsymys. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja häviävät muutaman päivän kuluessa, jos hoitoa jatketaan (ks. kohta 4.2). Kun noudatettiin suositeltua annostitrausta, ensimmäisen neljän viikon aikana koettu huimaus ja väsymys vähenivät selvästi.

Alla esitellään Sativex-hoitoon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys lumekontrolloiduissa MS-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa jaoteltuna elinjärjestelmän mukaan, (jotkin haittavaikutuksista voivat johtua perussairaudesta).

| Elinjärjestelmä MedDRA:n mukaan | Hyvin yleinen ≥ 1/10 | Yleinen ≥ 1/100, < 1/10 | Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100 |
|------------------------------------|-------------------------|--|--|
| Infektiot | | | faryngiitti |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | anoreksia (mukaan lukien ruokahalun heikkeneminen), ruokahalun kasvaminen | |
| Psyykkiset häiriöt | | masennus, sekavuus, dissosiaatio, euforia, | hallusinaatiot (määrittelemättömät, auditiiviset, visuaaliset), illuusiot, vainoharhaisuus, itsemurha-ajatukset, harhaiset käsitykset* |
| Hermosto | huimaus | muistinmenetykset, tasapainohäiriöt, keskittymiskyvyn häiriöt, dysartria, makuaistin | pyörtyminen |

| | | | |
|---|---------|---|---|
| | | muutokset, letargia, muistin heikkeneminen, uneliaisuus | |
| Silmät | | näön hämärtyminen | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | heitehuimaus | |
| Sydän | | | sydämentykytys, takykardia |
| Verisuonisto | | | hypertensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | kurkun ärsytys |
| Ruuan sulatuselimistö | | ummetus, ripuli, suun kuivuminen, suuolte (glossodynia), suun haavaumat, pahoinvointi, epämukavuuden tunne suussa, kipu suussa, oksentelu | vatsakipu (ylävatsassa), suun limakalvojen värjäytyminen*, suun limakalvomuutokset, suun limakalvojen ihon kuoriutuminen*, suutulehdus, hampaiden värjäytyminen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | väsytys | kipu antopaikassa, heikotus, epänormaalit tuntemukset, päihtymystä muistuttava tunne, pahoinvointi | antopaikan ärsyyntyminen |
| Vammat ja myrkytykset | | kaatuminen | |

* raportoitu pitkäkestoisissa avoimissa tutkimuksissa:

Yhdessä tapauksessa raportoitiin kammioperäinen bigeminiä, tosin tämä liittyi akuuttiin pähkinäallergiaan.

Ks. myös kohdat 4.4, 4.5 ja 4.7.

4.9 Yliannostus

Sativex-valmisteeseen tahallisuudesta ei ole tietoa. 257 potilasta sisältäneessä perusteellisessa Sativexin QT-tutkimuksessa, jossa otettiin 18 suihketta 20 minuutissa kahdesti vuorokaudessa, havaittiin merkkejä ja oireita yliannostuksesta/myrkytyksestä. Oireisiin kuului akuutteja myrkytysoireita mukaan lukien huimaus, hallusinaatiot, harhaluulot, vainoharhaisuus, takykardia tai bradykardia, johon liittyi hypotensio. Kun suihkeita otettiin 18 kahdesti päivässä, kolmella 41 potilaasta havaittiin ohimenevä toksinen psykoosi, joka parantui hoidon lopettamisen myötä. 22 potilasta, jotka saivat kyseisen suositukset moninkertaisesti ylittävän annoksen, pystyivät olemaan mukana tutkimuksessa 5 päivää koko tutkimuksen keston ajan.

Yliannostustapauksessa hoito tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut analgeetit ja antipyreetit, ATC-koodi: N02BG10

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Sativex-valmisteen käytöstä yhden tai useamman spastisuudesta kärsivän pediatrian potilasryhmän hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrian potilaiden hoidossa.

Vaikutusmekanismi

Osan ihmisen endokannabinoidijärjestelmästä muodostavat kannabinoidireseptorit CB₁ ja CB₂, joita on pääasiassa hermopäätteissä, missä ne osallistuvat synaptisen toiminnan retrograadiseen säätelyyn. THC on sekä CB₁- että CB₂-reseptoreiden osittainen agonisti jäljitellen endokannabinoidien vaikutuksia, jotka voivat muuntaa hermovälittäjäaineiden vaikutuksia (esim. vähentää eksitatoristen hermovälittäjäaineiden, kuten glutamaatin vaikutuksia).

MS-taudin ja spastisuuden eläinmalleissa CB-reseptorien agonistien on havaittu lievittävän jäsenten jäykkyyttä ja parantavan motoriikkaa. CB-antagonistit estävät näitä vaikutuksia ja CB₁-poistogeenisillä hiirillä spastisuus on vaikeampaa. CREAE-hiirimallissa (chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis) Sativex-valmiste vähensi takaraajojen jäykkyyttä annoksesta riippuen.

Kliininen teho ja turvallisuus Sativex-valmistetta on tutkittu jopa 19 viikkoa kestäneissä kliinisissä verrokkitutkimuksissa, joihin osallistui yli 1500 MS-tautia sairastavaa potilasta, ja joissa annoksina käytettiin jopa 48 suihketta vuorokaudessa. Keskeisissä tutkimuksissa arvioitiin Sativexin tehoa ja turvallisuutta multipeliskleroosia (MS-tautia) sairastavien potilaiden kohtalaiseen tai vaikeaan spastisuuteen liittyvien oireiden lievittämisessä. Ensisijaisena tehon mittarina käytettiin 0–10 numeerista asteikkoa (Numeric Rating Scale, NRS-mittari). Potilaat arvioivat spastisuuteen liittyvien oireidensa keskitason 24 tunnin aikana, jossa 0 = ei lainkaan spastisuutta ja 10 = pahin mahdollinen spastisuus.

Ensimmäisessä faasin 3 lumekontrolloidussa, yli 6-viikkoisessa tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevä ero saavutettiin lumelääkkeeseen verrattuna, mutta 0,5–0,6 pisteen ero hoitojen välillä NRS-asteikolla 0–10 oli kliinisesti kyseenalainen. Hoitovasteanalyysissä (responder analysis) 40 % Sativexia saaneista ja 22 % lumelääkettä saaneista sai hoitovasteen, kun kriteerinä käytettiin yli 30 %:n laskua NRS-asteikolla.

Toisessa 14-viikkoisessa faasin 3 tutkimuksessa ei voitu osoittaa merkitsevää hoitovaikutusta. Tutkimuslääkkeen ero lumelääkkeeseen oli NRS-asteikolla 0,2 pistettä.

Oletettiin, että hoitoon vastaamattomien potilaiden tulokset saattoivat osittain peittää joidenkin potilaiden saavuttamaa kliinisesti merkittävää hoitovastetta keskimääräisiä muutoksia analysoitaessa. Analyseissa, joissa vertailtiin NRS-tuloksia potilaan yleiseen arvioon muutoksesta (Patient Global Impression of Change, PGI-asteikko) 19 %:n NRS-vasteen arvioitiin edustavan kliinisesti merkityksellistä parannusta PGI-asteikolla, kun taas 28 %:n parannusta pidettiin PGI-asteikolla 'huomattavana parannuksena'. Kahden yllä mainitun tutkimuksen yhdistetyissä, kartoitavissa post hoc -analyseissa 4-viikkoinen koejakso, jossa NRS-vasteen kynnysarvo oli 20 %, ennusti lopulliseksi vasteeksi 30 %:n laskua.

Kolmanteen faasin 3 tutkimukseen sisältyi suunnitelmallinen 4-viikkoinen hoitajakso ennen satunnaistamista. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida hoidon jatkamisen etuja niiden potilaiden kohdalla, jotka saivat hoitovasteen aloitusjaksolla. 572 MS-tautia ja vaikeasti hoidettavaa spastisuutta sairastavaa potilasta saivat kaikki neljän viikon ajan Sativexia yksöissokkotutkimuksessa. Neljän viikon lääkehoidon jälkeen 273 tutkimushenkilön spastisuuteen liittyvät oireet vähenivät ainakin 20 % NRS-asteikolla. Näistä 241 tutkimushenkilöä täytti tutkimuskriteerit satunnaistamista varten. 10 pisteen NRS-asteikolla keskimääräinen muutos hoidon alkuun verrattuna oli -3,0 pistettä. Nämä potilaat satunnaistettiin joko Sativex- tai lumeryhmään seuraavat 12 viikon kestoisen kaksoissokkovaiheen ajaksi. Hoito kesti yhteensä 16 viikkoa.

Kaksoissokkovaiheen aikana Sativexia saavien potilaiden keskimääräiset NRS-tulokset pysyivät vakaina (keskimääräinen muutos satunnaistamisesta NRS-asteikolla -0,19), kun taas keskimääräiset NRS-asteikon lukemat lumelääkkeeseen siirtyneiden potilaiden kohdalla suurenlivat (keskimääräinen

muutos NRS-asteikolla oli +0,64 ja mediaanimuutos oli +0,29). Ero* hoitoryhmien välillä oli 0,84 (95 % CI - 1,29, -0,40).

* Ero vakioitukeskitason, lähtötason NRS-arvon ja liikkumiskyvyn suhteen.

Potilaista, joiden NRS-pisteet vähenivät 20 % neljässä viikossa seulonnasta ja jotka jatkoivat satunnaistetulla hoidolla, 74 % Sativex-haarassa ja 51 % lumehaarassa saavutti NRS-tason pienenemän 30 % 16 viikossa.

12-viikkoisen satunnaistetun tutkimusvaiheen tulokset esitetään alla olevassa taulukossa toissijaisten päätetapahtumien osalta. Valtaosa toissijaisista päätetapahtumista muuttui samantapaisesti kuin NRS-arvo. Potilaat, joille annettiin edelleen Sativexia, säilyttivät ensimmäisten neljän hoitoviikon aikana saavutetun hoitovasteen, kun taas lumelääkeryhmään siirrettyjen potilaiden tila heikkeni..

| | |
|---|---|
| Modified Ashworth Score (MAS, spastisuuden arvioimiseen käytetty asteikko) | Sativex -0,1; lumelääke +1,8 Vakioitu ero -1,75 (95 % CI -3,80, 0,30) |
| Spasmien esiintyvyys (vrk:ssa): | Sativex -0,05; lumelääke +2,41 Vakioitu ero -2,53 (95 % CI -4,27, -0,79) |
| Spastisuuden aiheuttamat unihäiriöt: (0-10 NRS-asteikolla) | Sativex -0,25; lumelääke +0,59 Vakioitu ero -0,88 (95 % CI -1,25, -0,51) |
| 10 metrin kävely ajanotolla (sekuntia): | Sativex -2,3; lumelääke +2,0 Vakioitu ero -3,34 (95 % CI -6,96, 0,26) |
| Motricity-indeksi (käsivarren ja alaraajan lihasvoimat): | Eroja hoitoryhmien välillä ei havaittu |
| Barthelin indeksi (päivittäisistä perustoimista selviytymistä mittaava arvo): | Paranemisen vetosuhte (Odds ratio, OR): 2,04 |

Potilaan arvio muutoksesta (Patient Global Impression of Change) (OR=1,71), hoitajan arvio muutoksesta (Carer Global Impression of Change) (OR=2,40) ja lääkärin arvio muutoksesta (Physician Global Impression of Change) (OR=1.96): kaikki viittasivat Sativexin tilastollisesti merkitsevään paremmuuteen lumelääkkeeseen nähden.

Jatkuvan hoidon etuja pitkällä aikavälillä tutkittiin rinnakkaisryhmissä toteutetussa, lumekontrolloidussa, satunnaistetussa vieroitustutkimuksessa, johon osallistuvat tutkimushenkilöt olivat käyttäneet Sativexia pitkän ajan. 36 potilasta, jotka olivat käyttäneet Sativexia ennen tutkimuksen alkua keskimäärin 3,6 vuotta, satunnaistettiin joko Sativex- tai lumelääkeryhmään 28 päivän ajaksi. Ensimmäinen päätetapahtuma oli hoitovaikeuksien heikkenemiseen kuluva aika. Tämä määritettiin ajaksi ensimmäisen satunnaistetun hoitopäivän ja sen päivän välillä, jona saavutettiin 20 % suurempi lukema NRS-asteikolla tai jolloin satunnaistettu hoito keskeytettiin ennen aikaisesti. Hoitovaste heikkeni 44 %:lla Sativexia saaneista potilaista ja 94 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, riskisuhte 0,335 (95 % CI 0,16, 0,69).

Tutkimuksessa, jossa pyrittiin selvittämään Sativexin väärinkäyttöön liittyviä riskejä, 4 kerta-annoksena otettua Sativex-suihketta ei poikennut merkitsevästi lumelääkkeestä. 8–16 kerta-annoksena otettua Sativex-suihketta aiheuttivat samaa luokkaa olevan väärinkäytön riskin kuin vastaavat annokset dronabinolia (synteettinen THC). Korjattuun QT-aikaan (QTc) liittyvässä tutkimuksessa neljä Sativex-suihketta 20 minuutin aikana kahdesti päivässä olivat hyvin siedettyjä, mutta huomattavasti hoitoannoksen ylittävä 18 suihketta 20 minuutin aikana kahdesti päivässä aiheutti huomattavaa psykoaktiivisuutta ja kognitiivisten toimintojen heikkenemistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sativexin annon jälkeen (4 suihketta) sekä THC että CBD imeytyvät suhteellisen nopeasti ja havaitaan plasmassa 15 minuuttia suun limakalvolle otton jälkeen. Sativex-kerta-annoksen (10,8 mg THC:tä) jälkeen keskimääräinen C_{\max} -arvo, noin 4 ng/ml, saavutettiin noin 45–120 minuutissa. Lääke oli yleisesti ottaen hyvin siedetty, ja merkittävää psykoaktiivisuutta esiintyi niukasti.

Potilaiden välillä on suuria eroja farmakokineettisissä muuttujissa. Kun Sativexia otettiin kerrallaan neljä suihketta paaston aikana, THC:n keskimääräisen plasmapitoisuuden variaatiokerroin (CV) oli 57,3 % C_{\max} -arvon osalta (vaihteluväli 0,97–9,34 ng/ml) ja 58,5 % AUC-arvon osalta (vaihteluväli 4,2–30,84 h*ng/ml). Samoin CBD:n variaatiokerroin (CV) oli 64,1 % C_{\max} -arvon osalta (vaihteluväli 0,24–2,57 ng/ml) ja 72,5 % AUC-arvon osalta (vaihteluväli 2,18–14,85 ng/ml). Kun lääkettä oli otettu yhdeksänä peräkkäisenä päivänä, variaatiokertoimet (CV) samoille muuttujille olivat 54,2 % (C_{\max} -arvon vaihteluväli = 0,92–6,37) ja 37,4 % ($AUC_{0-\tau}$ = 5,34–15,01 h*ng/ml) THC:n osalta ja 75,7 % (C_{\max} -arvon vaihteluväli 0,34–3,39 ng/ml) ja 46,6 % ($AUC_{0-\tau}$ = 2,40–13,19 h*ng/ml) CBD:n osalta.

Potilaiden välillä on suuria eroja kerta-annoksen tai toistuvan annoksen farmakokineettisissä muuttujissa. Kerta-annoksena neljä Sativex-suihketta saaneista 12 tutkimushenkilöstä kahdeksalla C_{\max} -arvo laski, kun lääkettä otettiin useampina annoksia yhdeksänä päivänä, kun taas kolmella henkilöllä arvo nousi (yksi jätti tutkimuksen kesken). CBD:n osalta seitsemän henkilön C_{\max} laski useiden annosten jälkeen, kun taas neljällä se nousi.

Kun Sativexia annostellaan suuonteloon, THC:n ja muiden kannabinoidien plasmapitoisuudet ovat matalampia kuin samansuuruisien kannabinoidiannosten inhaloimalla saavutetut pitoisuudet. 8 mg:n annos höyrystettyä THC-utetta sisään hengitettynä johti muutamassa minuutissa keskimääräiseen plasman C_{\max} -arvoon > 100 ng/ml, mihin liittyi merkittävää psykoaktiivisuutta.

Sativexin, höyrystetyn THC -uutteen ja poltetun kannabiksen farmakokineettiset muuttujat

| | THC:n C_{\max} ng/ml | THC:n T_{\max} minuuttia | THC:n AUC _(0-t) ng/ml/min |
|--|------------------------------|-------------------------------|---|
| Sativex (21,6 mg THC:tä) | 5,40 | 60 | 1362 |
| Sisään hengitetty höyrystetty THC -uute (8 mg THC:tä) | 118,6 | 17,0 | 5987,9 |
| Poltettu kannabis* (33,8 mg THC:tä) | 162,2 | 9,0 | Tietoja ei ole saatavilla. |

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

Jakautuminen

Koska kannabinoidit ovat erittäin lipofiilisiä, ne imeytyvät ja jakautuvat nopeasti kehon rasvakudokseen. Sativexin suuonteloon annostelun jälkeen THC:n veripitoisuudet ovat matalammat kuin mitä saavutetaan sisään hengittämällä sama THC-annos, koska imeytyminen on hitaampaa ja uudelleen jakautuminen rasvakudokseen nopeaa. Lisäksi osa THC:stä metaboloituu maksassa (alkureitin metabolia) THC:n ensisijaiseksi metaboliitiksi 11-OH-THC ja CBD vastaavasti 7-OH-CBD:ksi. THC sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (~97 %). THC- ja CBD voivat varastoitua jopa neljäksi viikoksi rasvakudokseen, mistä ne vapautuvat hitaasti subterapeuttisina pitoisuuksina takaisin verenkiertoon, metaboloituvat ja poistuvat elimistöstä virtsan ja ulosteen mukana.

Metabolia

THC ja CBD metaboloituvat maksassa. Lisäksi osa THC:stä metaboloituu maksassa (alkureitin metabolia) THC:n ensisijaiseksi metaboliitiksi 11-OH-THC ja CBD vastaavasti 7-OH-CBD:ksi.

Maksan P₄₅₀ 2C9 -isoentsyymi katalysoi ensisijaisen metaboliitin 11-OH-THC muodostumista ja 11-OH-THC metaboloituu edelleen maksassa muiksi yhdisteiksi kuten 11-nor-karboksi- Δ^9 -THC:ksi (THC-COOH), joka on ihmisen plasmassa ja virtsassa yleisimmin tavattu metaboliitti. P₄₅₀-3A-alaryhmä toimii katalyyttina pienempien hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumisessa. CBD metaboloituu suuressa määrin, ja virtsasta on tunnistettu yli 33 metaboliittia. Yleisin metaboliareitti on hydroksylaatio ja oksidaatio C-7-asemassa, jota seuraa hydroksylaatio pentyyli- ja propenyyliryhmissä. Tunnistettu oksidaation päämetaboliitti on CBD-7-happo, joka sisältää hydroksietyylisivuketjun.

Ks. kohdasta 4.5 tiedot lääkkeen yhteisvaikutuksista ja sytokromi P₄₅₀ -entsyymijärjestelmän välityksellä tapahtuvasta metaboliasta.

Eliminaatio

Sativex-valmistetta koskevien kliinisten tutkimusten tilamalleista riippumaton farmakokineettinen analyysi osoittaa, että ensimmäisen asteen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 2 suihketta sisältävän annoksen kohdalla 1,94 tuntia (THC) ja 5,28 tuntia (CBD), 4 suihketta sisältävän annoksen kohdalla 3,72 tuntia (THC) ja 6,39 tuntia (CBD) ja 8 suihketta sisältävän annoksen kohdalla 5,25 tuntia (THC) ja 9,36 tuntia (CBD).

Kirjallisuuden perusteella suun kautta otettavien kannabinoidien eliminaatio plasmasta tapahtuu kahdessa vaiheessa, jolloin alkuvaiheen puoliintumisaika on noin neljä tuntia ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaikat ovat 24–36 tuntia tai pidempiä. Kannabinoidit jakautuvat kaikkialle elimistöön, ne liukenevat hyvin lipideihin ja kertyvät rasvakudokseen. Pidentynyt terminaalisen eliminaation puoliintumisaika johtuu kannabinoidien vapautumisesta rasvakudoksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain altistustasoilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi ihmisille annettavan suurimman altistuksen, jotta niiden kliinisen merkityksen voi arvioida vähäiseksi.

Sativex-valmisteen sisältämien THC- ja CBD-uutteiden lisääntymistoksisuutta käsittelevien tutkimusten tuloksista ei tullut ilmi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia mitä tulee parittelevien eläinten lukumäärään, hedelmällisten urosten ja naaraiden määrään tai parittelu- tai hedelmällisyysindekseihin. Lisäkivesten absoluuttisessa painossa todettiin laskua; annostaso 25 mg/kg/vrk oli ”no-effect”-taso (jossa muutosta ei enää havaittu). Rottakokeissa annostasolla noin 1 mg/kg/vrk (6 mg/m²) ei havaittu olevan vaikutuksia varhaiseen alkion tai sikiön eloonjäämiseen. Tämä annostaso on lähellä Sativexin todennäköistä ihmiselle käytettävää enimmäisannosta, tai vähemmän. Kun käytettiin huomattavasti ihmisille todennäköisesti käytettävää enimmäisannosta suurempia annostasoja, rotissa tai kaneissa ei havaittu viitteitä teratogeenisuudesta. Rottien pre- ja postnataalin tutkimus kuitenkin osoitti, että poikasten eloonjäanti ja emon hoivakäyttäytyminen heikkenivät annostasoilla 2 ja 4 mg/kg/vrk (12 ja 24 mg/m²). Kirjallisuudesta saadut tiedot ovat osoittaneet THC:n ja/tai CBD:n vaikuttavan haitallisesti sperman määrään ja siittiöiden liikkuvuuteen.

Kannabinoidien lipofiilisyyden vuoksi emon maidosta löydettiin eläinkokeissa odotetusti merkittäviä määriä kannabinoideja. Toistuvina annoksina kannabinoidit konsentroituvat rintamaitoon (40–60 kertaa plasmapitoisuus). Normaalet kliinisiä annoksia suuremmat annokset voivat vaikuttaa imetettävien lasten kasvukäyriin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön etanoli
Propyleeniglykoli
Piparminttuöljy

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käytössä:

5,5 ml: 28 vuorokautta avaamis päivästä

10 ml: 42 vuorokautta avaamis päivästä

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2-8°C).

Avatun sumutepullon säilyttäminen jääkaapissa ei ole välttämätöntä. Sumutepulloa ei saa kuitenkaan säilyttää yli 25°C:ssa.

Säilytettävä pystyasennossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I ruskea lasinen sumutepullo (10 ml:n pullo on ruskeaa muovipäällysteistä lasia), jossa on annospumppu. Polypropyleenistä valmistettu putki, joustomuovinen pullon kaula, jossa polyetyleenikorkki. Annospumppu annostelee valmistetta 100 mikrolitraa/painallus.

Pakkauskoko: 5,5 ml ja 10 ml.

Pumpun käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 5,5 ml:n pullo sisältää 48 suihketta (100 mikrolitraa/suihke).

Pumpun käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 10 ml:n pullo sisältää 90 suihketta (100 mikrolitraa/suihke).

Yksi pakkaus sisältää 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 tai 12 sumutepulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GW Pharma Ltd
Porton Down Science Park
Salisbury
Wiltshire
SP4 0JQ
Iso-Britannia

Puh.: +44 (0)1980 557000

Faksi: +44 (0)1980 557111

sähköposti: info@gwpharm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30430

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2012-11-22