1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sativex 27 mg/25 mg Spray zur Anwendung in der Mundhöhle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält:
38-44 mg Dickextrakt aus *Cannabis sativa* L., folium cum flore THC-Chemotyp (Cannabisblätter und –blüte) entsprechend 27 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC). Auszugsmittel: Flüssiges Kohlendioxid und
35-42 mg Dickextrakt aus *Cannabis sativa* L., folium cum flore CBD-Chemotyp (Cannabisblätter und –blüte) entsprechend 25 mg Cannabidiol (CBD). Auszugsmittel: Flüssiges Kohlendioxid.

100 Mikroliter Spray (entsprechend einem Sprühstoß) enthalten:
2,7 mg THC und 2,5 mg CBD aus *Cannabis sativa* L.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält bis zu 40 mg Ethanol pro Sprühstoß (100 Mikroliter Spray).
Dieses Arzneimittel enthält 52 mg Propylenglycol pro Sprühstoß (100 Mikroliter Spray).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung
Gelb-bräunliche Lösung in einer Sprühflasche

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sativex ist ausschließlich für die Anwendung in der Mundhöhle vorgesehen.

Sativex ist als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten anti-spastischen Medikation vorgesehen.

Die Behandlung muss von einem Arzt mit Fachwissen über die Behandlung dieser Patientengruppe begonnen und überwacht werden.

Erwachsene

Die Sprühflasche vor der Anwendung schütteln. Das Spray sollte an verschiedenen Stellen des Mundhöhlenbereichs angewendet werden und die Stelle der Anwendung jedes Mal geändert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten sollten darüber informiert werden, dass es bis zu zwei Wochen dauern kann, bis die optimale Dosierung gefunden wird und dass Nebenwirkungen während dieser Zeit auftreten können; am häufigsten sind Schwindelgefühle. Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise schwach und klingen nach einigen Tagen ab. Ärzte sollten jedoch erwägen, die aktuelle Dosierung beizubehalten, die Dosierung zu reduzieren oder die Behandlung zumindest zeitweise je nach Schwere und Intensität zu unterbrechen.

Die Anwendung von Sativex in Verbindung mit Mahlzeiten sollte möglichst standardisiert erfolgen, um Schwankungen in der Bioverfügbarkeit zu minimieren (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus können der Beginn oder das Absetzen einer begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln eine erneute Titrierung der Dosis erfordern (siehe Abschnitt 4.5).

Titrationsphase

Um die optimale Dosis zu erreichen, wird eine Titrationsphase benötigt. Die Anzahl und der Zeitpunkt der Sprühstöße ist von Patient zu Patient unterschiedlich.

Die Anzahl der Sprühstöße sollte entsprechend des Schemas in der untenstehenden Tabelle jeden Tag erhöht werden. Die Nachmittags-/Abenddosierung sollte zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen 16 Uhr und der Bettruhe genommen werden. Wenn die Morgendosierung eingenommen wird, sollte sie zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Aufwachen und Mittag genommen werden. Der Patient kann die Dosis schrittweise um einen Sprühstoß pro Tag erhöhen auf höchstens 12 Sprühstöße pro Tag, bis eine optimale Linderung der Symptome erreicht ist. Zwischen den Sprühstößen sollten Abstände von mindestens 15 Minuten liegen.

Tag	Anzahl der Sprühstöße am Morgen	Anzahl der Sprühstöße am Abend	Gesamtanzahl der Sprühstöße pro Tag
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**

Erhaltungsphase

Nach der Titrationsphase sollten Patienten die optimale erreichte Dosis beibehalten. Die mittlere Dosis für Patienten mit Multipler Sklerose bei klinischen Studien beträgt acht Sprühstöße pro Tag. Sobald die optimale Dosis erreicht wurde, können Patienten die Dosen je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit über den Tag verteilen. Retitration nach oben oder nach unten kann angemessen sein, wenn sich der Zustand des Patienten oder die Begleitmedikation ändert oder wenn störende Nebenwirkungen auftreten. Dosen über 12 Sprühstöße pro Tag werden nicht empfohlen.

Bewertung des Arztes

Vor Beginn der Behandlung sollte eine gründliche Einschätzung der Schwere von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen und des Ansprechens auf eine andere herkömmliche anti-spastische Arzneimitteltherapie erfolgen. Sativex ist nur für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik indiziert, die mangelhaft auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Das Ansprechen des Patienten auf Sativex sollte nach vier Wochen Behandlung überprüft werden. Falls keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen während dieses Anfangstherapieversuchs beobachtet wird, sollte die Behandlung beendet werden. In den klinischen Studien wurde dies als eine Mindestverbesserung von 20 % von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen auf einer vom Patienten mitgeteilten Bewertungsskala von 0-10 definiert (siehe Abschnitt 5.1). Der Nutzen der Langzeitbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

Kinder und Jugendliche

Sativex wird nicht zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Zerebralparese oder traumatischer Verletzung des Zentralnervensystems durchgeführt, und die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit waren negativ (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Menschen

Es wurden keine speziellen Studien zu älteren Patienten durchgeführt, obwohl Patienten bis zu einem Alter von 90 Jahren an den klinischen Studien teilgenommen haben. Ältere Menschen können anfälliger dafür sein, Nebenwirkungen im Zentralnervensystem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten zur mehrfachen Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Sativex kann Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Eine Verabreichung an Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da keine Informationen über die mögliche Akkumulation von THC und CBD bei Langzeit-Dosierung vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Daten zur mehrfachen Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung können niedrigere Tagesdosen von Sativex erforderlich sein, aufgrund von erhöhter Exposition, die in einer Studie zu schweren Nierenfunktionsstörungen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Sowohl bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen als auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine regelmäßige klinische Bewertung durch einen Klinikarzt empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Sativex ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit auf Cannabisextrakte oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- mit einer bekannten oder vermuteten Anamnese oder Familienanamnese von Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Krankheit; Anamnese von schwerer Persönlichkeitsstörung oder einer anderen erheblichen psychiatrischen Störung mit Ausnahme von einer Depression, die mit ihrer Grunderkrankung in Verbindung steht.
- die stillen (in Hinblick auf die beachtlichen Mengen von Cannabinoiden, die in der Muttermilch wahrscheinlich enthalten sein können, und die möglichen Entwicklungsstörungen bei Kindern).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwindelanfälle

Schwache oder mäßige Schwindelanfälle werden häufig berichtet. Dies tritt am häufigsten in den ersten Wochen der Behandlung auf.

Kardiovaskuläre Effekte

Änderungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks wurden nach der Einführung der Anfangsdosis beobachtet, so dass Vorsicht während der Anfangsdosistitration dringend geboten ist. Bei der Verwendung von Sativex wurden Ohnmachtsanfälle beobachtet. Die Anwendung von Sativex bei Patienten mit einer schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung wird nicht empfohlen.

Neuropsychiatrische Symptome

Psychiatrische Symptome wie Angst, Illusionen, Stimmungsschwankungen und paranoide Vorstellungen wurden während der Behandlung mit Sativex berichtet. Diese sind wahrscheinlich das Ergebnis von vorübergehenden Effekten auf das Zentralnervensystem (ZNS) und sind im Allgemeinen von mildem bis mäßigem Schweregrad und gut verträglich. Man kann davon ausgehen, dass sie nachlassen, wenn die Sativex-Medikation reduziert oder unterbrochen wird.

Orientierungsstörung (oder Verwirrtheit), Halluzinationen und Wahnvorstellungen oder vorübergehende psychotische Reaktionen wurden ebenfalls berichtet und in einigen Fällen konnte ein Zusammenhang zwischen der Sativex-Anwendung und Suizidgedanken nicht ausgeschlossen werden.

In allen diesen Fällen sollte die Anwendung von Sativex sofort beendet und der Patient überwacht werden, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind.

Sturzrisiko und Nebenwirkungen im Zentralnervensystem

Es besteht das Risiko eines Anstiegs von Stürzen bei Patienten, deren Spastik reduziert wurde und deren Muskelstärke nicht ausreicht, um Haltung und Gang aufrechtzuerhalten. Zusätzlich zu einem erhöhten Sturzrisiko könnten die Nebenwirkungen von Sativex im Zentralnervensystem eine Auswirkung auf verschiedene Aspekte der persönlichen Sicherheit haben.

Obwohl ein theoretisches Risiko besteht, dass es zu einer additiven Wirkung bei muskelrelaxierenden Wirkstoffen wie Baclofen und Benzodiazepinen kommt und dadurch das Risiko von Stürzen erhöht wird, wurde dies nicht bei klinischen Studien mit Sativex beobachtet. Patienten sollten aber vor dieser Möglichkeit gewarnt werden.

Solange keine weiteren Informationen verfügbar sind, sollte bei der Behandlung von Patienten mit einer Anamnese von Epilepsie oder rezidiven Anfällen vorsichtig vorgegangen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Sativex kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern (siehe Abschnitt 4.5).
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Sativex eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Sativex die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern kann. Daher sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, für die Dauer der Therapie und für drei Monate nach Absetzen der Therapie eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Schwangerschaft und Stillzeit

Siehe Abschnitt 4.6

Suchtmittelmissbrauchsstörung, Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit

Patienten, die eine Anamnese von Suchtmittelmissbrauch haben, können eher dazu neigen, Sativex ebenfalls zu missbrauchen (siehe Abschnitt 5.1).

Das abrupte Ende einer Langzeitbehandlung mit Sativex hat nicht zu einem einheitlichen Muster oder Zeitprofil von entzugsartigen Erscheinungen geführt. Die wahrscheinliche Folge ist begrenzt auf vorübergehende Schlaf-, Gefühls- oder Appetitsstörungen bei manchen Patienten. Es wurde keine Erhöhung der täglichen Dosierung bei Langzeitanwendung beobachtet, und die von den Patienten selbst berichtete „Rauschwirkung" war gering. Aus diesem Grund ist eine Abhängigkeit von Sativex unwahrscheinlich.

Reaktionen an der Anwendungsstelle

Es wurden Nebenwirkungen berichtet, die mit der Art der Anwendung des Medikaments in Verbindung gebracht werden könnten. Reaktionen an der Anwendungsstelle bestanden hauptsächlich aus milden bis mäßigen stechenden Schmerzen zum Zeitpunkt der Anwendung. Zu den häufigen Reaktionen an der Anwendungsstelle gehören Schmerzen an der Anwendungsstelle, Schmerzen und Beschwerden im Mundbereich, Dysgeusie, Mundschleimhautaphthen und Glossodynie. In klinischen Prüfungen wurden zwei Fälle von möglicher Leukoplakie beobachtet, aber keiner davon wurde histologisch bestätigt; ein dritter Fall stand nicht im Zusammenhang. Patienten, bei denen Beschwerden oder Aphthen an der Anwendungsstelle des Medikaments auftreten, sollten die Anwendungsstelle im Mund wechseln und sollten nicht weiterhin auf die wunde oder entzündete Mundschleimhaut sprühen. Es sollte ebenfalls bei einer Langzeitanwendung eine regelmäßige Untersuchung der Mundschleimhaut durchgeführt werden. Falls Läsionen oder persistente Schmerzen auftreten, sollte die Medikation unterbrochen werden, bis die Symptome vollständig abklingen.

Reisen mit dem Medikament

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass im Falle von Auslandsreisen die Mitnahme dieses Medikaments in manchen Ländern illegal sein kann. Sie sollten dazu aufgefordert werden, vor der Reise den rechtlichen Status von Sativex zu überprüfen.

Sonstige Bestandteile

100 Mikroliter Sativex enthalten bis zu 40 mg Ethanol, entsprechend 50 % Volumenprozent Ethanol. Die maximale Tagesdosis von etwa 480 mg entspricht (bei einem Erwachsenen von 70 kg Gewicht) in etwa der Menge von 10 ml Bier oder 5 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält 52 mg Propylenglycol pro Sprühstoß von 100 Mikroliter.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Potenzial von Sativex andere Arzneimittel zu beeinflussen

Wirkung von Sativex auf Midazolam

In einer offenen klinischen Studie mit festgelegter Sequenz und Crossover-Design führte die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Dosen von Sativex mit einem empfindlichen CYP3A4-Substrat (Midazolam) zu keinen Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Midazolam im Vergleich zu Midazolam allein. Ein klinisch relevanter Einfluss auf die Pharmakokinetik von CYP3A4-Substraten wird nicht erwartet.

Hemmung von Cytochrom-P-450-Enzymen

In vitro wurde beobachtet, dass Sativex in Konzentrationen weit über denen, die klinisch wahrscheinlich erreicht werden, ein reversibler Inhibitor von CYP1A2, 2B6, 2C9 und 2C19 ist.

Induktion von Cytochrom-P-450-Enzymen

In einer *In-vitro*-CYP-Induktionsstudie zeigten Daten, dass die Plasmakonzentrationen von THC und CBD, die bei klinischen Dosen von Sativex auftreten, ausreichen könnten, um die Induktion von CYP1A2 und CYP2B6 auf mRNA-Ebene zu bewirken. Wenn empfindliche CYP1A2- und CYP2B6-Substrate zusammen mit Sativex verabreicht werden, wird eine Überprüfung des Dosierungsschemas dieser Substrate angeraten.

UGT-Enzyme

In einer *In-vitro*-Studie wurde festgestellt, dass Sativex in Konzentrationen, die klinisch erreicht werden konnten, die UGT-Enzyme UGT1A9 und UGT2B7 inhibiert. Vorsicht ist geboten, wenn Sativex mit Begleitmedikamenten verschrieben wird, die ausschließlich von beiden oder einem dieser UGTs metabolisiert werden (z. B. Propofol und bestimmte antivirale Arzneimittel). Patienten mit genetischen Glucuronidierungstörungen (z. B. Gilbert-Syndrom) können erhöhte Serumkonzentrationen von Bilirubin aufweisen und müssen mit Vorsicht behandelt werden, wenn Sativex gleichzeitig verabreicht wird.

Potenzial von anderen Arzneimitteln Sativex zu beeinflussen

Die zwei Hauptbestandteile von Sativex, Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), werden vom Cytochrom-P450- und dem UGT-Enzymsystem verstoffwechselt.

Starker CYP3A4-Hemmer

Die Begleitbehandlung mit dem CYP3A4-Hemmer Ketoconazol führte zu einer Erhöhung von C_{max} und AUC von THC (1,2- bzw. 1,8-fach), seines Hauptmetaboliten (3- bzw. 3,6-fach) und von CBD (2- bzw. 2-fach). Daher kann eine erneute Dosistitration erforderlich sein, wenn während der Behandlung mit Sativex eine Begleitbehandlung mit CYP3A4-Hemmern (z. B. Itraconazol, Ritonavir, Clarythromycin) begonnen oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Starker CYP2C9-Hemmer

Die gleichzeitige Behandlung mit Sativex (4 Sprühstöße) und dem CYP2C9-Inhibitor Fluconazol (200-mg-Kapsel) führte zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} von THC um 22 % und der mittleren AUC um 32 %. Die Exposition gegenüber dem Metaboliten 11-OH-THC nahm ebenfalls um etwa das 2,1-Fache bzw. das 2,5-Fache für C_{max} und AUC zu, was darauf hindeutet, dass Fluconazol den nachfolgenden Metabolismus von THC hemmen kann. Die C_{max} von CBD stieg ebenfalls um etwa 40 %, aber es gab keine signifikante Veränderung der AUC. Es gab auch keine signifikante Veränderung der Exposition gegenüber 7-OH-CBD, obwohl eine Zunahme (um bis zu 2,2-fach basierend auf C_{max} und AUC) des weniger wichtigen, zirkulierenden Metaboliten von CBD, dem 6-OH CBD, beobachtet wurde. Die klinische Relevanz dieser Arzneimittelwechselwirkung ist nicht vollständig geklärt. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Sativex mit potenten CYP2C9-Inhibitoren ist jedoch Vorsicht geboten, da diese zu einer erhöhten Exposition gegenüber THC, CBD und deren Metaboliten führen kann.

Starker CYP3A4-Induktor

Nach der Behandlung mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin wurden Reduktionen von C_{max} und AUC von THC (40- bzw. 20-prozentige Reduktion), seines Hauptmetaboliten (85- bzw. 87-prozentige Reduktion) und von CBD (50- bzw. 60-prozentige Reduktion) beobachtet. Daher sollte eine Begleitbehandlung mit starken Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) wann immer möglich vermieden werden.
Falls erforderlich, wird eine sorgfältige Dosistitration empfohlen, insbesondere während der ersten zwei Wochen, nachdem die Behandlung mit dem Enzyminduktor beendet wurde.

Allgemein

Vorsicht ist geboten bei Hypnotika, Sedativa und Arzneimitteln mit möglicherweise sedierender Wirkung, da es zu einer additiven Wirkung bei Sedierung und muskelrelaxierender Wirkung kommen kann.

Obwohl es nicht mehr Nebenwirkungen bei Patienten gab, die Anti-Spastik-Wirkstoffe mit Sativex bereits anwenden, sollte bei der begleitenden Verwendung von Sativex mit solchen Wirkstoffen vorsichtig umgegangen werden, da es zur Reduktion des Muskeltonus und der Muskelkraft kommen kann, was ein größeres Risiko von Stürzen zur Folge hat.

Bei Sativex kann es zu Wechselwirkungen mit Alkohol kommen, wodurch die Koordination, Konzentration und die Fähigkeit zur schnellen Reaktion beeinträchtigt wird. Generell sollten alkoholische Getränke während der Anwendung von Sativex vermieden werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosisänderung. Patienten sollten darüber informiert werden, dass bei Alkoholgenuss während der Behandlung mit Sativex die additive Wirkung im ZNS ihre Verkehrstüchtigkeit und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen und das Risiko von Stürzen erhöhen kann.

Hormonelle Kontrazeptiva

Es wurde beobachtet, dass Sativex Arzneimittel-metabolisierende Enzyme und Transporter *in vitro* induziert. Sativex könnte die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern. Daher sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen hinsichtlich der Wirkung von Sativex auf die Fortpflanzung vor. Obwohl keine Wirkung auf die Fertilität beobachtet wurde, zeigten unabhängige Untersuchungen an Tieren, dass Cannabinoide die Spermatogenese beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Deshalb sollten Männer und Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässige Verhütungsmethoden über die Dauer der Therapie und drei Monate nach Beendigung der Therapie einsetzen.

Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte geraten werden, während der Sativex-Therapie alternative, nicht-hormonelle/zuverlässige Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung zu verwenden.

Schwangerschaft

Sativex sollte nichtwährend der Schwangerschaft angewendet werden, außer die Vorteile der Behandlung überwiegen die möglichen Gefahren für den Fötus bzw. Embryo.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Sativex und seine Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Sativex ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In Fertilitätsstudien bei Nagetieren wirkte sich die Behandlung mit Sativex nicht auf die Fertilität der untersuchten Männchen oder Weibchen aus. Auch die Fertilität der Jungen wurde durch eine Behandlung der Mutter mit Sativex nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sativex kann zu Nebenwirkungen wie Schwindel und Schläfrigkeit führen, wodurch das Urteilsvermögen und die Ausführung von qualifizierten Aufgaben beeinträchtigt werden können. Patienten sollten nicht fahren, Maschinen bedienen oder an gefährlichen Aktivitäten teilnehmen, falls sie eine erhebliche Wirkung auf das Zentralnervensystem wie Schwindel oder Schläfrigkeit erfahren. Patienten sollten sich darüber im Klaren sein, dass Sativex in einigen Fällen zu Bewusstlosigkeit geführt hat.

Überprüfen Sie die nationale Gesetzgebung, um die Anforderungen für das Fahren unter dem Einfluss dieses Arzneimittels zu kennen.

4.8 Nebenwirkungen

An dem klinischen Programm von Sativex haben bislang 2 000 MS-Patienten in placebokontrollierten Studien und nicht verblindeten Langzeitstudien teilgenommen, bei denen einige Patienten bis zu 48 Sprühstöße pro Tag erhielten.

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den ersten vier Wochen der Exposition waren Schwindelanfälle, die hauptsächlich während der Anfangstitrationsphase auftreten, und Ermüdung/Fatigue. Diese Reaktionen sind üblicherweise schwach bis mäßig schwer und lassen nach einigen Tagen nach, selbst wenn die Behandlung fortgeführt wird (siehe Abschnitt 4.2). Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung gemäß Titrationsschema wurde das Auftreten von Schwindelanfällen und Ermüdung/Fatigue in den ersten vier Wochen stark reduziert.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit einem plausiblen Zusammenhang zu Sativex, aus placebokontrollierten und Open-Label-Studien bei MS-Patienten, nach Systemorganklassen (System Organ Classes, SOC) und in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit, ist unten angegeben (einige dieser Nebenwirkungen können durch die Grunderkrankung hervorgerufen sein).

MedDRa SOC	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000 bis < 1/100

Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pharyngitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetit vermindert	Appetitsteigerung
Psychiatrische Erkrankungen		Desorientiertheit, Euphorische Stimmung, Depressive Stimmung, Depression, Dissoziation	Halluzination (nicht spezifiziert, akustisch, optisch), Paranoia, Suizidgedanken, Illusionen, Wahnwahrnehmung*
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Gleichgewichtsstörung, Dysgeusie, Lethargie, Dysarthrie, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Amnesie, Synkope	
Augenerkrankungen		Sehen verschwommen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Rachenreizung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Erbrechen, Obstipation, Mundschmerzen, Mundulzeration, Orale Beschwerden, Glossodynie, Zahnverfärbung, Oberbauchschmerzen, Erkrankung der Mundschleimhaut	Mundschleimhaut-verfärbung*, Exfoliation der Mundschleimhaut*, Stomatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit/Fatigue	Schmerzen an der Applikationsstelle, Asthenie, Gefühl anomal, Gefühl der Betrunkenheit, Unwohlsein	Reizung an der Applikationsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz	

*in nicht verblindeten Langzeitstudien berichtet

Es wurde ein einziger Fall von ventrikulärem Bigeminus berichtet, obwohl dies im Zusammenhang mit einer akuten Nussallergie stand.

Siehe auch Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.7.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen mit der absichtlichen Überdosierung von Sativex bei Patienten. In einer sorgfältigen QT-Studie von Sativex mit 257 Patienten wurden jedoch bei 18 Sprühstößen über einen Zeitraum von 20 Minuten zweimal täglich Anzeichen und Symptome von Überdosierung/Vergiftung beobachtet. Diese bestanden aus akuten intoxikationsartigen Reaktionen des Typs CB_1-Agonismus einschließlich Schwindelgefühl, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Paranoia, Tachykardie oder Bradykardie mit Hypotonie. Bei drei von 41 Patienten mit einer Dosis von 18 Sprühstößen zweimal täglich trat dies in Form einer vorübergehenden toxischen Psychose auf, die sich nach Beendigung der Behandlung legte. 22 Patienten, die diese, die empfohlene Dosis mehrfach übersteigende Menge erhielten, beendeten erfolgreich die 5-tägige Studiendauer.

Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch und unterstützend erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika, ATC-Code: N02BG10

Kardiale Elektrophysiologie

In einer umfassenden QT-Studie gab es nach der Anwendung von Sativex bei gesunden Freiwilligen mit bis zu 18 Sprühstößen zweimal täglich für fünf Tage keine klinisch bedeutsamen Änderungen der QTc,- PR- oder QRS-Intervalldauer, Herzfrequenz oder des Blutdrucks.

Wirkmechanismus

Als Teil des menschlichen Endocannabinoid-Systems (ECS) sind Cannabinoid-Rezeptoren, CB1- und CB2-Rezeptoren vorwiegend an den Nervenendigungen zu finden, wo sie bei der retrograden Regulation der synaptischen Funktion mitwirken. THC wirkt als ein partieller Agonist sowohl am CB1- als auch CB2- Rezeptor und ahmt die Wirkung von Endocannabinoiden nach, die die Wirkung von Neurotransmittern regulieren können (z. B. die Wirkung von exzitatorischen Neurotransmittern wie Glutamat reduzieren).

Bei tierexperimentellen Modellen von MS und Spastik führten CB-Rezeptor-Agonisten zu einer Linderung der Steifigkeit der Gliedmaßen und zur Verbesserung der Motorik. Diese Wirkung wird durch CB-Antagonisten verhindert. CB1-Knockout-Mäuse zeigen eine schwerere Spastik. Im CREAE-Maus-Modell (chronisch rezidivierende experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis) führte Sativex zu einer dosisabhängigen Reduktion der Steifigkeit der hinteren Gliedmaßen.

Klinische Erfahrung

Sativex wurde bei Dosen von bis zu 48 Sprühstößen/Tag in kontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 19 Wochen bei mehr als 2 000 MS-Patienten untersucht. In den Zulassungsstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sativex bei der Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS) war die Primäreffizienzmessung eine numerische Rating-Skala (NRS) von 0 bis 10 Punkten, auf der die Patienten das durchschnittliche Niveau ihrer mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptome in den vergangenen 24 Stunden angaben und auf der 0 für keine Spastik steht und 10 für die schwerstmögliche Spastik.

In einer ersten placebokontrollierten Phase-III-Studie über eine 6-wöchige Behandlungszeit erreichte der Unterschied zu Placebo eine statistische Signifikanz, jedoch war der Unterschied zwischen den Behandlungen von 0,5 bis 0,6 Punkten auf der NRS von 0-10 Punkten von fragwürdiger klinischer Bedeutung. In einer Responder-Analyse sprachen 40 % der Sativex-Patienten und 22 % der Placebo-Patienten auf die Behandlung an, dabei wurde als Kriterium eine mehr als 30-prozentige Reduktion des NRS-Wertes verwendet.

Eine zweite 14-wöchige Phase-III-Studie zeigte keinen erheblichen therapeutischen Effekt. Der Unterschied zu Placebo beim NRS-Wert betrug 0,2 Punkte.

Es wurde postuliert, dass ein klinisch nutzbringender therapeutischer Effekt bei einigen Patienten teilweise durch Daten von nicht ansprechenden Patienten in den Untersuchungen der durchschnittlichen Veränderungen überdeckt sein könnte. Bei Auswertungen, die die NRS-Werte mit der Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (PGI) verglichen, wurde geschätzt, dass ein 19-prozentiges NRS-Ansprechen eine klinisch bedeutende Verbesserung der PGI darstellt und ein Ansprechen von 28 % die PGI „stark verbessert“. Bei explorativen kombinierten Post-hoc-Analysen der beiden oben genannten Studien wurde eine 4-wöchige Versuchszeit mithilfe eines 20-prozentigen NRS-Schwellenwertes als prädiktiv erachtet für therapeutisches Ansprechen, das als eine 30-prozentige Reduktion definiert ist.

Eine dritte Phase-III-Studie umfasste einen formalisierten 4-wöchigen Behandlungsversuch vor der Randomisierung. Das Ziel der Studie war es, den Vorteil einer fortgeführten Behandlung für Patienten, die ein anfängliches Ansprechen auf die Behandlung zeigten, einzuschätzen. 572 Patienten mit MS und refraktärer Spastik erhielten alle über vier Wochen einfach verblindet Sativex. Nach vier Wochen aktiver Behandlung erzielten 273 eine Reduktion von mindestens 20 % auf der NRS für das Spastiksymptom, 241 davon erfüllten das Einschlusskriterium für die Randomisierung, mit einer durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Beginn der Behandlung von -3,0 Punkten auf der 10-Punkte-NRS. Diese Patienten wurden anschließend randomisiert, um entweder weiterhin Sativex zu erhalten oder zu Placebo für die 12-wöchige doppelblinde Phase der Gesamtbehandlungsdauer von 16 Wochen zu wechseln.

Während der doppelblinden Phase blieben die durchschnittlichen NRS-Werte der Patienten, die Sativex erhielten, stabil (durchschnittliche Veränderung ab Randomisierung des NRS-Wertes -0,19), während die durchschnittlichen NRS-Werte für Patienten, die zu Placebo wechselten, sich erhöhten (die durchschnittliche Veränderung des NRS-Wertes betrug +0,64 und die mediane Veränderung lag bei +0,29). Der Unterschied* zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,84 (95-%-KI -1,29; -0,40).
* Differenz bereinigt um Zentrum, NRS und Gehfähigkeit bei Studienbeginn.

Von den Patienten, die in Woche 4 eine 20-prozentige Reduktion des NRS-Wertes gegenüber dem Screening aufwiesen und die Studie fortsetzten, um eine randomisierte Behandlung zu erhalten, erreichten 74 % (Sativex) und 51 % (Placebo) eine 30-prozentige Reduktion in Woche 16.

Die Ergebnisse über die 12-wöchige randomisierte Phase sind unten für die sekundären Endpunkte angegeben. Die Mehrheit der sekundären Endpunkte zeigten ein ähnliches Muster wie der NRS-Wert, wobei Patienten, die weiterhin Sativex erhielten, die in der ersten 4-wöchigen Behandlungsphase beobachtete Verbesserung beibehielten, während sich bei Patienten, die zu Placebo wechselten, der Zustand verschlechterte.

Modifizierte Ashworth-Skala für Spastizitätssymptome:	Sativex -0,1; Placebo +1,8; Bereinigte Differenz -1,75 (95-%-KI -3,80; 0,30)
Spasmushäufigkeit (pro Tag):	Sativex -0,05; Placebo +2,41; Bereinigte Differenz -2,53 (95-%-KI -4,27; -0,79)
Schlafstörung durch Spastik (NRS 0 bis 10):	Sativex -0,25; Placebo +0,59; Bereinigte Differenz -0,88 (95-%-KI -1,25; -0,51)

10-Meter-Gehtest (Sekunden):	Sativex -2,3; Placebo +2,0; Bereinigte Differenz -3,34 (95-%-KI -6,96; 0,26)
Motorik-Index (Arm und Bein):	Es wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.
Barthel-Index zur Messung der Aktivitäten des täglichen Lebens:	Quotenverhältnis für die Verbesserung: 2,04

Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (OR=1,71), Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Pfleger (OR=2,40) und Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Arzt (OR=1,96) zeigten alle eine statistisch signifikante Überlegenheit von Sativex über Placebo.

Der langfristige Vorteil einer fortgeführten Behandlung wurde in einer placebokontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Absetzungsstudie bei Patienten mit einer langfristigen Verwendung von Sativex untersucht. Sechsunddreißig Patienten, die vor der Studie im Durchschnitt 3,6 Jahre lang Sativex verwendet hatten, wurden randomisiert, um entweder mit der Sativex-Behandlung fortzufahren oder für 28 Tage zu Placebo zu wechseln. Der Hauptendpunkt war die Zeit bis zum Versagen der Behandlung, definiert als die Zeit vom ersten Tag der randomisierten Behandlung bis zu einem 20-prozentigen Anstieg auf der NRS oder eines vorzeitigen Abbruchs der randomisierten Behandlung. Ein Behandlungsversagen trat bei 44 % der Sativex-Patienten auf und bei 94 % der Placebo-Patienten. Der Risiko-Quotient betrug 0,335 (95-%-KI 0,16; 0,69).

In einer Studie, die das Missbrauchspotenzial feststellen sollte, unterschied sich Sativex bei einer Dosis von 4 gleichzeitig verabreichten Sprühstößen nicht erheblich von Placebo. Höhere Dosen von Sativex von 8 bis 16 gleichzeitig verwendeten Sprühstößen zeigten ein Missbrauchspotenzial, das vergleichbar mit entsprechenden Dosen von Dronabinol, einem synthetischen THC, ist. In einer QTc-Studie wurde eine Dosis von 4 Sprühstößen Sativex über 20 Minuten zweimal täglich gut vertragen, aber eine wesentlich supratherapeutische Dosis von 18 Sprühstößen über 20 Minuten zweimal täglich führte zu einer erheblichen Psychoaktivität und kognitiver Beeinträchtigung.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sativex wurde in einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht, an der 72 Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 18 Jahren mit Zerebralparese oder traumatischer Verletzung des Zentralnervensystems teilnahmen. Auf die placebokontrollierte Phase folgte eine 24-wöchige nicht verblindete Verlängerungsphase. Die maximal zulässige Tagesdosis in dieser Studie betrug 12 Sprays und wurde über 9 Wochen titriert. Zu Studienbeginn hatten die meisten Patienten eine schwere Beeinträchtigung der motorischen Funktion (Gross Motor Function Classification Scale Stufe IV oder V). Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Änderung des NRS-Werts (Spasticity Severity 0–10 Numerical Rating Scale) gegenüber dem Ausgangswert, bei dem es sich um ein vom Pflegepersonal gemeldetes Ergebnismaß handelt.

Nach 12-wöchiger Behandlung betrug die mittlere Änderung der NRS-Werte für den Spastizitätsschweregrad der mit Sativex behandelten Teilnehmer –1,850 (SD 1,9275) und für den der Placebo-Teilnehmer –1,573 (SD 2,0976) gegenüber dem Ausgangswert. Der Kleinste-Quadrate-Mittelwert des Unterschieds zwischen den beiden Gruppen (–0,166, 95-%-KI –1,119; 0,787) war statistisch nicht signifikant (p = 0,7291).

In dieser Studie wurden keine neuen Sicherheitsergebnisse identifiziert.

Es liegen keine Daten für Kinder unter 8 Jahren vor (Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der Verwendung von Sativex (vier Sprühstöße) werden sowohl THC als auch CBD ziemlich schnell resorbiert und sind im Plasma innerhalb von 15 Minuten nach einmaliger Anwendung in der Mundhöhle nachweisbar. Bei Sativex wurde eine mittlere C_{max} (maximale Plasmakonzentration) von etwa 4 ng/ml ungefähr 45-120 Minuten nach der Verwendung einer Einzeldosis von 10,8 mg THC erreicht und wurde allgemein gut vertragen mit geringem Auftreten einer signifikanten Psychoaktivität.

Wenn Sativex zu den Mahlzeiten angewendet wurde, waren die durchschnittliche C_{max} und AUC von THC 1,6- bzw. 2,8-mal höher als im nüchternen Zustand. Die entsprechenden Parameter für CBD erhöhten sich um das 3,3- bzw. 5,1-Fache.

Es besteht ein hoher Grad an Variabilität bei pharmakokinetischen Parametern zwischen den gesunden Teilnehmern. Nach der Verwendung einer einzelnen Dosis von Sativex (vier Sprühstöße) unter nüchternen Bedingungen zeigte das mittlere Plasmaniveau von THC 57,3 % CV (variation coefficient) für C_{max} (Bereich 0,97-9,34 ng/ml) und 58,5 % CV für AUC (area under the curve) (Bereich 4,2- 30,84 h*ng/ml). Ähnlich betrug % CV für CBD 64,1 % (Bereich 0,24-2,57 ng/ml) und 72,5 % (Bereich 2,18-14,85 ng/ml) für die jeweils gleichen Parameter. Nach neun aufeinanderfolgenden Tagen der Dosierung betrugen die Werte von % CV für die gleichen Parameter jeweils 54,2 % (C_{max}-Bereich = 0,92-6,37 ng/ml) und 37,4 % (AUC_{0-t} = 5,34-15,01 h*ng/ml) für THC und 75,7 % (C_{max}-Bereich 0,34-3,39 ng/ml) und 46,6 % (AUC_{0-t} = 2,40-13,19 h*ng/ml) für CBD.

Es liegt ein hoher Grad an Variabilität bei den pharmakokinetischen Parametern bei gesunden Teilnehmern nach einer einzelnen und wiederholten Dosis vor. Von 12 Patienten, die vier Sprühstöße von Sativex als eine einzelne Dosis erhielten, kam es bei acht nach neun Tagen der mehrfachen Dosierung zur Reduktion von C_{max}, während es bei drei Patienten zum Anstieg kam (1 Abbruch).

Bei CBD kam es bei sieben zur Reduktion von C_{max} nach einer mehrfachen Dosierung, während es bei vier Patienten zum Anstieg kam.

Wenn Sativex in der Mundhöhle angewendet wird, sind die Plasmaspiegel von THC und anderen Cannabinoiden geringer als nach einer Inhalation von Cannabinoiden in einer ähnlichen Dosis. Eine Dosis von 8 mg von verdampftem THC-Extrakt, die durch Inhalation verabreicht wird, führte innerhalb von Minuten nach der Anwendung zu einer mittleren Plasma-C_{max} von mehr als 100 ng/ml mit einer bedeutenden Psychoaktivität.

Tabelle mit PK-Parametern für Sativex, für verdampftes THC-Extrakt und gerauchtes Cannabis

	C_{max} THC ng/ml	T_{max} (Zeit zwischen Applikation und Erreichen der maximalen Plasmakonzentration) THC Minuten	$AUC_{(0-t)}$ THC ng/ml/min
Sativex (mit 21,6 mg THC)	5,40	60	1362
Inhalierter verdampfter THC-Extrakt (mit 8 mg THC)	118,6	17,0	5987,9
Gerauchtes Cannabis* (mit 33,8 mg THC)	162,2	9,0	Keine Daten

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

Verteilung

Da Cannabinoide höchst lipophil sind, werden sie schnell absorbiert und im Körperfett verteilt. Die entstehenden Konzentrationen im Blut nach einer Verwendung von Sativex in der Mundhöhle sind niedriger als die durch Inhalation der gleichen Dosis von THC erreichten, da die Resorption langsamer und die Wiederverteilung in die Fettgewebe schnell ist. Die Proteinbindung von THC ist hoch (~97 %). THC und CBD können bis zu vier Wochen in den Fettgeweben gespeichert werden, aus denen sie langsam in subtherapeutischen Mengen zurück in die Blutbahn freigesetzt, dann verstoffwechselt und über den Urin und die Faeces ausgeschieden werden.

Biotransformation

THC und CBD werden in der Leber verstoffwechselt. Zusätzlich durchläuft ein Teil des THC einen hepatischen First-Pass-Stoffwechsel zu 11-OH-THC, dem ersten Metaboliten von THC, der dann weiter zu 11-Nor-9-COOH-THC, dem häufigsten Metaboliten von THC, oxidiert wird; CBD wird auf ähnliche Weise zu 7-OH-CBD verstoffwechselt.

Das menschliche hepatische P450-2C9-Isoenzym katalysiert die Bildung des primären Metaboliten 11-OH-THC, der dann weiter durch die Leber zu anderen Verbindungen, einschließlich des am häufigsten vorhandenen Metaboliten im menschlichen Plasma und Urin, 11-nor-carboxy-Δ9-THC (THC-COOH), verstoffwechselt wird. Die P450-3A- Unterfamilie katalysiert die Bildung von anderen weniger wichtigen hydroxylierten Metaboliten. CBD wird extensiv verstoffwechselt. Es wurden mehr als 33 Metaboliten im Urin ausgemacht. Die wichtigste Stoffwechselart ist die Hydroxylierung und Oxidation an C-7, gefolgt von der weiteren Hydroxylierung in Pentyl- und Propenyl-Gruppen. Der wichtigste identifizierte oxidierte Metabolit ist CBD-7-oic-Säure mit einer Hydroxyethyl-Seitenkette.

Weitere Informationen zur Arzneimittelwechselwirkung und Stoffwechsel durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem siehe Abschnitt 4.5.

Transporter

Sativex in klinisch relevanten Konzentrationen inhibierte in vitro die folgenden Transporter nicht: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 und P-Glycoprotein.

Elimination

Eine nicht kompartimentelle PK(Pharmakokinetik)-Analyse in klinischen Studien mit Sativex zeigt, dass die terminale Eliminationshalbwertzeit erster Ordnung aus dem Plasma für THC 1,94, 3,72 und 5,25 Stunden und für CBD 5,28, 6,39 und 9,36 Stunden nach der Verwendung von jeweils 2, 4 und 8 Sprühstößen betrug.

Laut der Literatur ist die Elimination von oralen Cannabinoiden aus Plasma biphasisch mit einer Anfangshalbwertszeit von ungefähr vier Stunden und die terminalen Eliminationshalbwertszeiten betragen 24 bis 36 Stunden oder mehr. Cannabinoide werden im ganzen Körper verteilt. Sie sind hoch fettlöslich und sammeln sich im Fettgewebe an. Die Freisetzung von Cannabinoiden aus dem Fettgewebe ist verantwortlich für die verlängerte terminale Eliminationshalbwertszeit.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

In einer spezifischen PK-Studie zu Leberfunktionsstörungen zeigte Sativex bei einer einmaligen Anwendung in der Mundhöhle von 4 Sprühstößen (10,8 mg THC und 10 mg CBD) keinen signifikanten Unterschied in der THC- oder CBD-Clearance zwischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung und gesunden Kontrollpersonen. In den Teilnehmerkohorten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung gab es jedoch eine deutlich reduzierte Clearance und eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit.

Nierenfunktionsstörung

In einer spezifischen PK-Studie zu Nierenfunktionsstörungen mit Sativex bei einer einmaligen Anwendung in der Mundhöhle von 4 Sprühstößen bei Teilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein allgemeiner Anstieg der Exposition (AUC) um etwa das 2-Fache gegenüber CBD und um weniger als das 2-Fache gegenüber THC und den Carboxy-Metaboliten im Vergleich zu Teilnehmern in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Ein stärkerer Anstieg zeigte sich für die Metaboliten 11-OH-THC und 7-OH-THC (ungefähr 3- bis 4,5-facher Anstieg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit den THC- und CBD-Extrakten in Sativex durchgeführt wurden, zeigten keine Nebenwirkungen weder hinsichtlich männlicher noch weiblicher Fertilität in Hinblick auf die Anzahl der Paarungen von Tieren, die Anzahl von fruchtbaren Männchen und Weibchen oder auf Kopulation oder Fertilitätsindizes. Es kam zu einem reduzierten absoluten Gewicht der Nebenhoden, wobei die „Dosis ohne Wirkung“ für die männliche Fertilität 25 mg/kg/Tag (150 mg/m²) betrug. Die Dosis ohne Wirkungen auf das frühe embryonale und fötale Überleben in Studien mit Ratten betrug ungefähr 1 mg/kg/Tag (6 mg/m²), was der wahrscheinlichen Höchstdosierung von Sativex beim Menschen nahe kommt oder darunter liegt. Es gab weder bei Ratten noch bei Kaninchen Hinweise auf teratogene Aktivität bei Dosierungen, die beachtlich über die wahrscheinlichen Höchstdosierungen beim Menschen hinausgehen. In einer prä- und postnatalen Studie an Ratten wurden jedoch die Überlebenschancen der Jungen und das Fütterungsverhalten durch Dosen von 2 und 4 mg/kg/Tag (jeweils 12 und 24 mg/m²) verschlechtert. Die Daten in der Literatur zeigen eine negative Wirkung von THC und/oder CBD auf die Spermienanzahl und –motilität.

In Tierstudien wurden erwartungsgemäß aufgrund des lipophilen Charakters der Cannabinoide beachtliche Mengen von Cannabinoiden in der Muttermilch gefunden. Nach einer wiederholten Dosierung werden Cannabinoide in der Muttermilch konzentriert (40- bis 60-mal höher als der Plasmaspiegel). Dosen, die über normale klinische Dosen hinausgehen, können das Wachstum von gestillten Säuglingen beeinträchtigen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol, wasserfrei
Propylenglycol
Pfefferminzöl

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 42 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Sobald die Sprühflasche geöffnet und verwendet wird, ist die Lagerung im Kühlschrank nicht notwendig, aber nicht über 25 °C lagern.
Aufrecht lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine 10-ml-Typ-I-Braunglas-Sprühflasche (kunststoffbeschichtetes Glas) mit einer Dosierpumpe mit einem Polypropylensteigrohr und Elastomerhals mit einer Polypropylenkappe darauf. Die Dosierpumpe liefert 100 Mikroliter pro Sprühstoß. Eine einsatzbereite Sprühflasche erlaubt die Abgabe von bis zu 90 Sprühstößen.

Sativex ist erhältlich in Packungen zu 3 Sprühflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CNX Therapeutics Ireland Limited
5th Floor Rear, Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4, Dublin
Irland

Mitvertrieb:
Almirall Hermal GmbH Scholtzstraße 3
21465 Reinbek

Telefon: +49 (0)40 727 04 0
Telefax: +49 (0)40 727 04 329 info@almirall.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

83727.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Mai 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Februar 2023

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig