

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sativex orálny roztokový sprej

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### 1 ml obsahuje

38-44 mg a 35-42 mg dvoch extraktov z *Cannabis sativa* L., folium cum flore (list a kvet konope), čo zodpovedá 27 mg delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC) a 25 mg kanabidiolu (CBD).

Extrakčné rozpúšťadlo: Kvapalný oxid uhličitý.

Každých 100 mikrolitrov spreja obsahuje: 2,7 mg THC a 2,5 mg CBD.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každých 100 mikrolitrov spreja obsahuje až 40 mg alkoholu (etanolu).

Každých 100 mikrolitrov spreja obsahuje 52 mg propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

orálny roztokový sprej

Žltohnedý roztok v spreji.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Sativex je indikovaný ako liečba na zlepšenie symptómov u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou spasticitou spôsobenou sklerózou multiplex (SM), ktorí adekvátne nereagovali na inú antispastickú liečbu a u ktorých sa počas úvodného skúšania terapie preukázalo klinicky významné zlepšenie symptómov súvisiacich so spasticitou.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Sativex je určený len na orálne použitie.

Sativex je určený na použitie ako prídavná liečba súbežnej antispastickej liečby pacienta.

Liečbu musí začať a dohliadať na ňu lekár s odbornými znalosťami v oblasti liečby tejto skupiny pacientov.

#### Dospelí

Nádobu so sprejom je potrebné pred použitím pretrepať a sprej nasmerovať na rôzne miesta slizničného povrchu úst tak, aby sa pri každom použití produktu zmenilo miesto aplikácie (pozri časť 4.4).

Pacienti majú byť poučení, že môže trvať až 2 týždne, kým sa zistí optimálna dávka a že počas tohto obdobia sa môžu objaviť nežiaduce účinky, najčastejšie závraty. Tieto nežiaduce účinky sú zvyčajne mierne a po niekoľkých dňoch ustúpia. Lekári však majú na základe ich závažnosti a intenzity zvážiť zachovanie aktuálnej dávky, zníženie dávky alebo aspoň dočasné prerušenie liečby.

Aby sa minimalizovala variabilita biologickej dostupnosti u jednotlivého pacienta, podávanie Sativexu sa má čo možno najviac štandardizovať vzhľadom na príjem potravy (pozri časť 4.5). Okrem toho si začatie alebo ukončenie užívania niektorých súbežne užívaných liekov môže vyžadovať novú titráciu dávky (pozri časť 4.5).

### *Titračná fáza*

Na dosiahnutie optimálnej dávky je potrebná titračná fáza. Počet a načasovanie vstrekov sa bude medzi jednotlivými pacientmi líšiť.

Počet vstrekov sa má každý deň zvyšovať podľa schémy uvedenej nižšie v tabuľke. Popoludňajšia/večerná dávka sa má užívať kedykoľvek v čase medzi 16:00 hod. a uložením sa na nočný spánok. Keď sa zavedie ranná dávka, má sa užívať kedykoľvek medzi zobudením a poľudním. Pacient môže ďalej postupne zvyšovať dávku o 1 vstreky denne až po maximum 12 vstrekov za deň dotedy, kým nedosiahne optimálnu úľavu od symptómov. Medzi jednotlivými vstrekmami má byť aspoň 15-minútová prestávka.

| <b>Deň</b> | <b>Počet vstrekov ráno</b> | <b>Počet vstrekov večer</b> | <b>Celkový počet vstrekov za deň</b> |
|------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| <b>1</b>   | 0                          | 1                           | <b>1</b>                             |
| <b>2</b>   | 0                          | 1                           | <b>1</b>                             |
| <b>3</b>   | 0                          | 2                           | <b>2</b>                             |
| <b>4</b>   | 0                          | 2                           | <b>2</b>                             |
| <b>5</b>   | 1                          | 2                           | <b>3</b>                             |
| <b>6</b>   | 1                          | 3                           | <b>4</b>                             |
| <b>7</b>   | 1                          | 4                           | <b>5</b>                             |
| <b>8</b>   | 2                          | 4                           | <b>6</b>                             |
| <b>9</b>   | 2                          | 5                           | <b>7</b>                             |
| <b>10</b>  | 3                          | 5                           | <b>8</b>                             |
| <b>11</b>  | 3                          | 6                           | <b>9</b>                             |
| <b>12</b>  | 4                          | 6                           | <b>10</b>                            |
| <b>13</b>  | 4                          | 7                           | <b>11</b>                            |
| <b>14</b>  | 5                          | 7                           | <b>12</b>                            |

### *Udržiavacia fáza*

Po titračnej fáze sa pacientom odporúča zachovávať dosiahnutú optimálnu dávku. V klinických skúškaniach bola stredná hodnota dávky u pacientov so sklerózou multiplex osem vstrekov za deň. Po dosiahnutí optimálnej dávky si pacienti môžu rozložiť jednotlivé vstreky počas dňa podľa individuálnej odozvy a tolerancie. Ak dôjde k akejkoľvek zmene závažnosti stavu pacienta, zmene súbežnej liečby alebo ak sa vyvinú ťažké nepriaznivé reakcie, môže byť vhodná opätovná titrácia smerom nahor alebo nadol. Dávky vyššie ako 12 vstrekov za deň sa neodporúčajú.

### *Lekárska prehliadka*

Pred začiatkom terapie sa má dôkladne zhodnotiť závažnosť symptómov súvisiacich so spasticitou a odozva na štandardnú antispastickú liečbu. Sativex je indikovaný len u tých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou spasticitou, ktorí neadekvátne reagovali na inú antispastickú liečbu. Odozva pacienta na Sativex sa má po štyroch týždňoch liečby prehodnotiť. Ak sa počas tohto úvodného skúšania terapie nespozoruje klinicky signifikantné zlepšenie symptómov súvisiacich so spasticitou, liečbu treba ukončiť. V klinických skúšaniach to bolo definované ako aspoň 20 % zlepšenie symptómov súvisiacich so spasticitou na pacientmi zaznamenananej číselnej hodnotiacej stupnici od 0-10 (pozri časť 5.1). Význam dlhodobej terapie sa má pravidelne prehodnocovať.

### Pediatrická populácia

Sativex sa neodporúča používať u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia bola vykonaná u detí a adolescentov s mozgovou obrnou alebo traumatickým poškodením centrálnej nervovej sústavy a jej výsledky týkajúce sa účinnosti boli negatívne (pozri časť 5.1).

### Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u starších pacientov, aj keď v klinických skúšaniach sa zúčastnili aj pacienti do 90 rokov. Starší pacienti môžu byť náchylnejší na vznik niektorých nežiaducich reakcií na CNS (pozri časť 4.4).

### Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje s viacnásobným dávkovaním u osôb s poruchou funkcie pečene. Sativex sa môže podávať pacientom s miernym poškodením pečene bez akejkoľvek úpravy dávkovania. Podávanie pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča kvôli nedostatku informácií o možnosti akumulácie THC a CBD pri chronickom dávkovaní (pozri časť 5.2).

### Porucha funkcie obličiek

Nie sú k dispozícii údaje s viacnásobným dávkovaním u osôb s poruchou funkcie obličiek. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek môžu byť potrebné nižšie každodenné dávky Sativexu z dôvodu zvýšených expozícií pozorovaných v štúdiu so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

V populácii pacientov s poruchou funkcie pečene aj v populácii pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča časté klinické hodnotenie stavu lekárom.

## **4.3 Kontraindikácie**

Sativex je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na kanabinoidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- s anamnézou, podozrením na anamnézu alebo rodinnou anamnézou schizofrénie alebo iného psychotického ochorenia; anamnéza ťažkej poruchy osobnosti alebo inej významnej psychiatrickej poruchy s výnimkou depresie súvisiacej so základným ochorením.
- u dojčiacich žien (vzhľadom na predpokladané významné hladiny kanabinoidov v materskom mlieku a potenciálne nežiaduce účinky na vývoj dojčiat).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Závraty

Často sú hlásené mierne alebo stredne ťažké závraty. Najčastejšie sa objavujú počas niekoľkých prvých týždňov liečby.

##### Kardiovaskulárne účinky

Po podaní úvodnej dávky sa pozorovali zmeny pulzovej frekvencie a krvného tlaku, preto je počas titrácie úvodnej dávky nevyhnutné postupovať opatrne. Pri používaní Sativexu boli pozorované epizódy straty vedomia. Používanie Sativexu sa neodporúča u pacientov so závažným kardiovaskulárnym ochorením.

##### Neuropsychiatrické symptómy

Počas liečby Sativexom boli hlásené psychiatrické symptómy ako úzkosť, ilúzie, zmeny nálady a paranoidné predstavy. Tieto symptómy sú pravdepodobne dôsledkom prechodných účinkov na CNS, zvyčajne bývajú mierne až stredne závažné a dobre tolerované. Dá sa očakávať, že po zredukovaní alebo prerušení liečby Sativexom ustúpia.

Hlásené boli aj prípady dezorientácie (alebo zmätenosti), halucinácií a klamlivých vnemov alebo prechodné psychotické reakcie, a v niektorých prípadoch nebolo možné vylúčiť príčinnú súvislosť medzi podávaním Sativexu a suicidálnymi predstavami. Za ktorýchkoľvek z týchto okolností sa má Sativex okamžite prestať podávať a pacient sa má monitorovať dovtedy, kým symptóm úplne nevymizne.

##### Riziko pádov a nežiaducich reakcií centrálnej nervovej sústavy (CNS)

Pacientom, u ktorých došlo k redukcii spasticity, a ktorých svalová sila nie je dostatočná na udržanie polohy alebo vytrvanie pri chôdzi môže hroziť riziko zvýšeného výskytu pádov. Navyše k zvýšenému riziku pádov, nepriaznivé účinky Sativexu na CNS by potenciálne mohli mať vplyv na rozličné aspekty osobnej bezpečnosti.

Aj keď existuje teoretické riziko aditívneho účinku zvyšujúceho riziko pádov s látkami spôsobujúcimi relaxáciu svalov ako je baklofén a benzodiazepíny, v klinických štúdiách so Sativexom tento účinok nebol pozorovaný. Pacientov je však treba na túto možnosť upozorniť.

Kým nebudú dostupné ďalšie informácie, je potrebné postupovať opatrne pri liečbe pacientov s anamnézou epilepsie alebo opakujúcich sa záchvatov.

##### Ženy vo fertilnom veku

Sativex môže znižovať efektivitu hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas užívania Sativexu. V súčasnosti nie je známe, či Sativex môže znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu majú počas trvania liečby a tri mesiace po ukončení liečby používať dodatočnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.5 a 4.6).

##### Gravidita a dojčenie

Pozri časť 4.6.

##### Porucha zneužívania návykových látok a závislosť

Pacienti s anamnézou zneužívania návykových látok môžu mať väčší sklon zneužívať aj Sativex (pozri časť 5.1).

Náhle ukončenie dlhodobej liečby Sativexom nevedlo k zhodnému modelu alebo časovému profilu abstinenčných príznakov a pravdepodobné dôsledky budú obmedzené na výskyt prechodných porúch spánku, emócií alebo apetítu u niektorých pacientov. Pri dlhodobom používaní sa nepozorovalo žiadne zvýšenie denného dávkovania a stupne „intoxikácie“ nahlasované samotnými pacientmi sú nízke. Z týchto dôvodov je vznik závislosti na Sativexe nepravdepodobný.

#### Reakcie v mieste aplikácie

Boli hlásené nežiaduce reakcie, ktoré by mohli súvisieť so spôsobom podávania lieku. Reakcie v mieste aplikácie lieku tvorilo najmä mierne až stredne silné štipanie v čase aplikácie. Medzi časté reakcie v mieste aplikácie lieku patrí bolesť v mieste aplikácie, bolesť a diskomfort v ústnej dutine, dysgeuzia, ulcerácie v ústach a glosodýnia. Pozorovali sa dva prípady možnej leukoplakie, žiadna z nich však nebola histologicky dokázaná; tretí prípad nesúvisel s podávaním lieku. Pacientom, ktorí zaznamenajú diskomfort alebo ulceráciu v mieste aplikácie lieku, sa odporúča, aby obmieňali miesto aplikácie lieku v ústach, a aby viac nevstrekovali liek na boľavú alebo zapálenú sliznicu. Pri dlhodobom podávaní lieku sa odporúča aj pravidelné kontrolovanie ústnej sliznice. Ak sa spozorujú lézie alebo pretrvávajúca bolestivosť, podávanie lieku treba prerušiť dovtedy, kým nedôjde k úplnému vymiznutiu ťažkostí.

#### Cestovanie s liekom

Pre prípad cestovania do zahraničia majú byť pacienti poučení, že vyvážanie tohto lieku do niektorých krajín môže byť ilegálne. Treba im odporučiť, aby si pred cestovaním so Sativexom overili jeho právny status v príslušných krajinách.

#### Pomocné látky

Každých 100 mikrolitrov Sativexu obsahuje až 40 mg etanolu, čo zodpovedá 50 % objemu etanolu, čo je približne 480 mg na maximálnu dennú dávku (pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg), čo zodpovedá približne 10 ml piva alebo 5 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje 52 mg propylénglykolu v každom 100 mikrolitrovom spreji.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Možný účinok Sativexu ovplyvniť iné liečivá/lieky

##### *Účinok Sativexu na midazolam*

V otvorenej klinickej štúdii s pevnou sekvenciou a crossover dizajnom súbežné podávanie opakovaných dávok lieku Sativex s citlivým substrátom CYP3A4 (midazolam) nevedlo k zmenám v plazmatických koncentráciách midazolamu v porovnaní s midazolamom v monoterapii. Preto sa neočakáva žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku substrátov CYP3A4.

##### *Inhibícia enzýmu cytochrómu P-450*

V prípade *in vitro* štúdií bolo pozorované, že Sativex je reverzibilný inhibitor CYP1A2, 2B6, 2C9 a 2C19 v koncentráciách, ktoré boli oveľa vyššie ako koncentrácie, ktoré sa pravdepodobne dosiahnu klinicky.

##### *Indukcia enzýmov cytochrómu P-450*

V štúdii *in vitro* údaje o indukcii CYP naznačovali, že plazmatické koncentrácie THC a CBD vyplývajúce z klinických dávok lieku Sativex by mohli byť dostatočné na vyvolanie indukcie

CYP1A2 a CYP2B6 na úrovni mRNA. Je odporúčené preskúmanie dávkovacieho režimu liekov citlivých na CYP1A2 a CYP2B6, pokiaľ sa užívajú spolu so Sativexom.

### *UGT enzýmy*

Počas *in vitro* štúdie bolo zistené, že Sativex inhibuje UGT enzýmy UGT1A9 a UGT2B7 v koncentráciách, ktoré možno klinicky dosiahnuť. Je potrebné venovať zvláštnu pozornosť pri súbežnom predpisovaní Sativexu s inými liekmi, ktoré sú metabolizované výlučne oboma alebo jedným z týchto enzýmov (napr. propofol a určité antivirotiká). Pacienti s genetickou poruchou glukoronidácie (napr. Gilbertov syndróm) môžu vykazovať zvýšené koncentrácie bilirubínu v sére a musia sa liečiť s opatrnosťou pri súbežnom podávaní so Sativexom.

### Sativex môže byť ovplyvnený inými liečivami/liekmi

Dve hlavné zložky Sativexu, delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD), sú metabolizované enzymatickým systémom cytochrómu P<sub>450</sub>.

### *Silný inhibítor CYP3A4*

Súbežná liečba inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom spôsobila zvýšenie hodnôt  $C_{max}$  a AUC THC (1,2- násobne a 1,8-násobne, v uvedenom poradí), jeho primárneho metabolitu (3-násobne a 3,6-násobne v uvedenom poradí) a CBD (2- násobne a 2-násobne v uvedenom poradí). Z uvedeného vyplýva, že ak sa počas liečby Sativexom začne alebo ukončí súbežná medikamentózna liečba inhibítormi CYP3A4 (napr. itraconazol, ritonavir, klaritromycín), môže byť potrebná titrácia novej dávky (pozri časť 4.2).

### *Silný inhibítor CYP2C9*

Súbežná liečba Sativexu (4 vstreky) s inhibítorom CYP2C9 flukonazolom (200 mg kapsula) viedla k zvýšeniu priemernej  $C_{max}$  THC o 22 % a priemernej AUC o 32 %. Expozícia metabolitu 11-OH-THC sa tiež zvýšila približne o 2,1- násobne a 2,5-násobne v prípade  $C_{max}$  a AUC, čo naznačuje, že flukonazol môže inhibovať jeho následný metabolizmus.  $C_{max}$  CBD tiež vzrástla približne o 40 % ale nedošlo k významnej zmene AUC. Nezaznamenala sa žiadna významná zmena expozície 7-OH-CBD, hoci sa pozorovalo zvýšenie malého cirkulujúceho metabolitu CBD, 6-OH CBD (až 2,2-násobne na základe  $C_{max}$  a AUC). Klinický význam tejto interakcie medzi liečivami nie je úplne pochopený, pri súbežnom podávaní Sativexu s účinnými inhibítormi CYP2C9 je však potrebné postupovať opatrne, pretože môže dôjsť k zvýšeniu expozície THC, CBD a ich metabolitov.

### *Silný induktor CYP3A4*

Po liečbe induktorom CYP3A4 rifampicínom sa pozorovali zníženia hodnôt  $C_{max}$  a AUC THC (40 % a 20 % zníženie v uvedenom poradí), jeho primárneho metabolitu (85 % a 87 % zníženie v uvedenom poradí) a CBD (50 % a 60 % zníženie v uvedenom poradí). Z uvedeného vyplýva, že je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe silnými induktormi enzýmov (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) vždy, keď je to možné. Pokiaľ je súbežná liečba nevyhnutná, odporúča sa opatrná titrácia dávky, a to najmä do dvoch týždňov po ukončení liečby induktormi enzýmov.

### Všeobecne

Opatrne je potrebné postupovať pri hypnotikách, sedatívach a liekoch s potenciálnym sedatívnym účinkom, pretože môže dôjsť k aditívnemu účinku na sedáciu a svalovorelaxačné účinky.

Aj keď sa u pacientov, ktorí užívajú antispastické látky so Sativexom nevyskytla vyššia miera nežiaducich príhod, v prípade, že sa Sativex podáva súbežne s týmito látkami je potrebné postupovať opatrne, pretože môže dôjsť k zníženiu svalového tonusu a sily, čo vedie k väčšiemu riziku pádov.

Sativex môže interagovať s alkoholom a ovplyvniť koordináciu, koncentráciu a schopnosť rýchlo reagovať. Vo všeobecnosti je v čase užívania Sativexu potrebné vyhýbať sa alkoholickým nápojom, najmä na začiatku liečby alebo pri zmene dávky. Pacienti majú byť poučení, že ak budú v čase užívania Sativexu piť alkohol, aditívne účinky na CNS môžu zhoršiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje a zvýšiť riziko pádov a iných nehôd.

#### Hormonálna antikoncepcia

*In vitro* sa zistilo, že Sativex indukuje enzýmy metabolizujúce liek a prenášače. Sativex môže znižovať účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie, a preto by ženy, ktoré užívajú perorálnu hormonálnu antikoncepciu, mali používať ďalšiu bariérovú metódu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Skúsenosti týkajúce sa účinkov Sativexu na reprodukciu u ľudí sú nedostatočné. Napriek tomu, že nebol zaznamenaný žiadny účinok na plodnosť, nezávislý výskum na zvieratách zistil, že kanabinoidy postihujú spermatogézu (pozri časť 5.3).

Z tohto dôvodu majú muži a ženy v reprodukčnom veku i počas trvania liečby a tri mesiace po ukončení liečby dodržiavať spoľahlivé antikoncepčné opatrenia.

Pacientkám užívajúcim hormonálne kontraceptíva by sa malo odporučiť používanie alternatívnych, nehormonálnych/spoľahlivých bariérových metód kontroly pôrodnosti počas liečby Sativexom.

#### Gravidita

Sativex sa nemá užívať počas gravidity pokiaľ sa nezváža, že prínos liečby preváži potenciálne riziká pre plod a/alebo embryo.

#### Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie Sativexu a jeho metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u dojčeného dieťaťa nemožno vylúčiť. Sativex je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

V štúdiách fertility na hlodavcoch sa nezistil žiaden účinok liečby Sativexom na samcov alebo samice. U mláďat matiek liečených Sativexom sa nezistil účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Sativex môže vyvolávať nežiaduce účinky, ako sú závraty a somnolencia, čo môže zhoršiť úsudok a výkon pri kvalifikovaných prácach. Ak sa u pacientov prejavujú akékoľvek významné účinky na CNS, ako sú závraty alebo somnolencia, nemajú viesť vozidlá, obsluhovať stroje ani sa zapájať do žiadnej nebezpečnej aktivity. Pacienti majú byť informovaní, že o Sativexe je známe, že spôsobil niekoľko prípadov straty vedomia.

Skontrolujte, či vnútroštátne predpisy stanovujú požiadavky na vedenie vozidla pod vplyvom tohto lieku.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Klinický program skúmajúci Sativex doposiaľ zahrnul 2000 pacientov so SM do placebom kontrolovaných a dlhodobých otvorených štúdií, v ktorých niektorí pacienti užívali do 48 vstrekov za deň.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas prvých štyroch týždňov expozície boli závraty, ktoré sa objavujú hlavne počas úvodnej titračnej fázy a únava. Tieto reakcie sú zvyčajne mierne až stredne silné a ustúpia do niekoľkých dní, a to aj v prípade, že liečba pokračuje (pozri časť 4.2). Keď sa použil odporúčaný rozpis na titrovanie dávky, výskyt závratov a únavy sa počas prvých štyroch týždňov značne znížil.

Frekvencia výskytu nežiaducich príhod s pravdepodobným vzťahom k užívaniu Sativexu zistená v placebom kontrolovaných a otvorených (open-label) skúšaní lieku u pacientov so SM, zoradená podľa Triedy orgánových systémov (SOC) a v poradí podľa frekvencie, je uvedená nižšie (niektoré z týchto nežiaducich účinkov môžu byť súčasťou základného ochorenia).

| MedDRA SOC                                                 | Veľmi časté<br>≥ 1/10 | Časté<br>≥ 1/100 až < 1/10                                                                                             | Menej časté<br>≥ 1/1 000 až < 1/100                                                                      |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcie a nákazy                                          |                       |                                                                                                                        | faryngitída                                                                                              |
| Poruchy metabolizmu a výživy                               |                       | znížený apetít                                                                                                         | zvýšený apetít                                                                                           |
| Psychické poruchy                                          |                       | dezorientácia, euforická nálada, depresívna nálada, depresia, disociácia                                               | halucinácie (nešpecifikované, sluchové, zrakové), paranoja, suicidálne myšlienky, bludy, klamlivé vnemy* |
| Poruchy nervového systému                                  | závraty               | somnolencia, poruchy pozornosti, poruchy rovnováhy, dysgeuzia, letargia, dysartria, zhoršenie pamäte, amnézia, synkopa |                                                                                                          |
| Poruchy oka                                                |                       | rozmazané videnie                                                                                                      |                                                                                                          |
| Poruchy ucha a labyrintu                                   |                       | vertigo                                                                                                                |                                                                                                          |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                          |                       |                                                                                                                        | palpitácie, tachykardia                                                                                  |
| Poruchy ciev                                               |                       | hypertenzia                                                                                                            |                                                                                                          |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            |                       |                                                                                                                        | podráždenie hrdla                                                                                        |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |                       | svalová slabosť                                                                                                        |                                                                                                          |

| MedDRA SOC                                     | Veľmi časté<br>≥ 1/10 | Časté<br>≥ 1/100 až < 1/10                                                                                                                                                                                          | Menej časté<br>≥ 1/1 000 až < 1/100                                   |
|------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Poruchy gastrointestinálneho traktu            |                       | nauzea, hnačka, sucho v ústach, vracanie, zápcha, bolesť v ústnej dutine, ulcerácie v ústach, diskomfort v ústnej dutine, glosodýnia, zmeny sfarbenia zubov, bolesti brucha (hornej časti), ochorenia ústnej dutiny | zmeny sfarbenia sliznice úst*, odlupovanie sliznice úst*, stomatitída |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania     | únavu                 | bolesť v mieste aplikácie, asténia, pocit abnormálnosti, pocit opitosti, nepokoj                                                                                                                                    | podráždenie v mieste aplikácie                                        |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |                       | pád                                                                                                                                                                                                                 |                                                                       |

\* hlásené v dlhodobých otvorených štúdiách

Hlásený bol jediný prípad komorovej bigemínie, no k tejto udalosti došlo v kontexte akútnej alergickej reakcie na orechy.

Pozri aj časti 4.4, 4.5 a 4.7.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne skúsenosti s úmyselným predávkovaním pacientov Sativexom. V dôkladnej štúdii QT intervalu u 257 jednotlivcov užívajúcich Sativex sa však pri aplikácii 18 vstrekov v priebehu 20 minút dvakrát denne pozorovali prejavy a príznaky predávkovania/otravy. Pozostávali z reakcií typu akútnej intoxikácie za produkcie CB<sub>1</sub> agonistický typ reakcie vrátane závratov, halucinácií, preludov, paranoje, tachykardie alebo bradykardie s hypotenziou. U troch zo 41 jedincov užívajúcich dávku 18 vstrekov dvakrát denne sa predávkovanie prejavilo ako prechodná toxická psychóza, ktorá ustúpila po prerušení liečby. Dvadsaťdva jedincov, ktorí dostávali tento podstatný viacnásobok odporúčanej dávky úspešne ukončilo 5-dňovú študijnú fázu.

V prípade predávkovania sa má podávať symptomatická a podporná liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, Iné analgetiká a antipyretiká  
ATC kód: N02BG10

#### Elektrofyziológia srdca

V dôkladnej štúdii intervalov QT sa nezistili žiadne klinicky relevantné zmeny v trvaní intervalu QTc, PR alebo QRS, srdcovej frekvencii alebo krvnom tlaku po piatich dňoch podávania Sativexu zdravým dobrovoľníkom v dávke až 18 vstrekov dvakrát denne.

### Mechanizmus účinku

Kanabinoidné receptory CB<sub>1</sub> a CB<sub>2</sub> sa ako súčasť ľudského endokanabinoidného systému (EKS) nachádzajú prevažne na nervových zakončeníach, kde zohrávajú úlohu v retrográdnej regulácii synaptickej funkcie. THC pôsobí na CB<sub>1</sub> aj CB<sub>2</sub> receptoroch ako čiastočný agonista, napodobňuje účinky endokanabinoidov, ktoré môžu modulovať účinky neurotransmiterov (napr. znižovať účinky excitačných neurotransmiterov, ako je glutamát).

Na zvieracích modeloch SM a spasticity sa preukázalo, že agonisty CB receptorov zmierňujú stuhnutosť končatín a zlepšujú ich motorickú funkciu. Týmto účinkom bránia antagonisti CB receptorov a na myšiach s vyradenými CB<sub>1</sub> receptormi sa preukázala závažnejšia spasticita. Na myšacom modeli CREAE (chronická recidivujúca experimentálna autoimunitná encefalomyelitída) spôsobil Sativex od dávky závislé zníženie stuhnutia zadných končatín.

### Klinické skúsenosti

Sativex bol skúmaný v kontrolovaných klinických skúšaní trvajúcich do 19 týždňov v dávkach do 48 vstrekov/deň u viac ako 2000 pacientov so SM. V kľúčových štúdiách hodnotiacich účinnosť a bezpečnosť Sativexu určeného na zmiernenie symptómov u pacientov s miernou až stredne závažnou spasticitou spôsobenou sklerózou multiplex (SM) bola primárnym kritériom účinnosti číselná hodnotiacia stupnica (ČHS) od 0 do 10 bodov, na ktorú pacienti vyznačovali priemerný stupeň svojich symptómov súvisiacich so spasticitou za posledných 24 hodín, pričom 0 znamená žiadna spasticita a 10 predstavuje najhoršiu možnú úroveň spasticity.

Počas 6 týždňov trvajúcej terapeutickej fázy prvého placebom kontrolovaného skúšania fázy 3 dosiahol rozdiel v porovnaní s placebom štatistickú významnosť, ale otázna bola klinická relevancia 0,5 až 0,6 bodového rozdielu medzi terapiami na ČHS od 0 do 10 bodov. V analýze odozvy, ktorá využívala kritérium redukcie skóre na ČHS väčšej ako 30 % reagovalo na liečbu 40 % pacientov užívajúcich Sativex a 22 % pacientov užívajúcich placebo.

Druhá 14-týždňová štúdia fázy 3 nepreukázala signifikantný terapeutický účinok. Rozdiel skóre na ČHS oproti placebo bol 0,2 bodu.

Predpokladalo sa, že klinicky prospešný terapeutický účinok u niektorých pacientov môže byť v analýze priemerných zmien čiastočne zamaskovaný údajmi od pacientov, ktorí nereagovali na liečbu. V analýzách porovnávajúcich skóre na ČHS s celkovým dojmom pacienta zo zmeny (CDP) sa stanovilo, že 19 % odozva na ČHS predstavuje klinicky relevantné zlepšenie CDP a 28 % odozva na ČHS predstavuje „oveľa zlepšený“ CDP. V prieskumnej kombinovanej post hoc analýze dvoch vyššie uvedených štúdií slúžila 4-týždňová skúšobná fáza využívajúca 20 % prahovú odozvu na ČHS ako prediktor eventuálnej odozvy definovanej ako 30 % redukcia symptómov.

Tretie klinické skúšanie fázy 3 zahŕňalo formalizovanú 4-týždňovú terapeutickú fázu, ktorá predchádzala randomizácii. Cieľom tohto skúšania bolo zhodnotiť prínos pokračujúcej liečby pre pacientov, ktorí dosiahli prvotnú odozvu na liečbu. Všetkých 572 pacientov so SM a refraktérnou spasticitou dostávalo 4 týždne zaslepeným spôsobom jedine Sativex. Po štyroch týždňoch aktívnej liečby dosiahlo 273 pacientov zníženie symptómov súvisiacich so spasticitou minimálne o 20 % na ČHS, z nich splnilo vstupné kritérium na randomizáciu 241 pacientov, s priemernou zmenou oproti začiatku liečby -3,0 bodu na 10-bodov ČHS. Títo pacienti boli potom randomizovaní do skupín, v ktorých rámci počas 12-týždňovej dvojito zaslepenej fázy buď pokračovali v liečbe Sativexom alebo sa im liečba zmenila na placebo, aby celkovo absolvovali 16 týždňov liečby.

Počas dvojito zaslepenej fázy zostávali priemerné hodnoty skóre na ČHS u pacientov liečených Sativexom celkovo stabilné (priemerná zmena skóre na ČHS od randomizácie -0,19), kým priemerné hodnoty skóre na ČHS pacientov, ktorých liečba sa zmenila na placebo sa zvýšili smerom (priemerná zmena skóre na ČHS bola +0,64 a medián zmeny bol +0,29). Rozdiel\* medzi terapeutickými skupinami bol 0,84 (95 % IS -1,29; -0,40).

\* Rozdiel upravený podľa centra, počiatočného skóre na ČHS a ambulantného stavu

Z tých pacientov, ktorí dosiahli v 4. týždni 20 % zníženie skóre na ČHS oproti skríningu, a ktorí pokračovali v skúšaní užívaním randomizovanej terapie, 74 % (Sativex) a 51 % (placebo) dosiahlo v 16. týždni 30 % redukciu príznakov.

Výsledky získané v sekundárnych koncových bodoch po 12-týždňovej randomizovanej fáze sú zobrazené nižšie. Väčšina sekundárnych koncových bodov vykazovala podobný charakter skóre na ČHS, pričom pacienti, ktorí pokračovali v užívaní Sativexu si udržiavali zlepšenie pozorované od úvodnej 4-týždňovej terapeutickú fázy, kým u pacientov, ktorých liečba sa zmenila na placebo sa znižovalo:

|                                                |                                                                                |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Modifikovaná Ashworthova škála pre spasticitu: | Sativex -0,1; Placebo +1,8;<br>Upravený rozdiel -1,75 (95 % IS -3,80; 0,30)    |
| Frekvencia spazmov (za deň):                   | Sativex -0,05; Placebo +2,41;<br>Upravený rozdiel -2,53 (95 % IS -4,27; -0,79) |
| Narušenie spánku spasticitou (ČHS 0 až 10):    | Sativex -0,25; Placebo +0,59;<br>Upravený rozdiel -0,88 (95 % IS -1,25; -0,51) |
| Chôdza na 10 metrov na čas (sekundy):          | Sativex -2,3; Placebo +2,0;<br>Upravený rozdiel -3,34 (95 % IS -6,96; 0,26)    |
| Index motorickej sily (rameno a noha):         | Nepozorovali sa žiadne zmeny medzi terapeutickými skupinami.                   |
| Barthelov test aktivít každodenného života:    | Pomer šancí na zlepšenie: 2.04                                                 |

Celkový dojem pacienta zo zmeny (OR=1,71), celkový dojem opatrovateľa zo zmeny (OR=2,40) aj celkový dojem lekára zo zmeny (OR=1,96) zhodne preukázali štatisticky významnú prevahu Sativexu nad placebo.

Dlhodobý prínos pokračujúcej liečby sa skúmal v placebom kontrolovanom skúšaní s paralelnými skupinami a randomizovaným výberom pacientov dlhodobo užívajúcich Sativex. Tridsaťšesť pacientov s 3,6-ročnou priemernou dobou užívania Sativexu pred skúšaním sa randomizáciou rozdelilo do skupín, v ktorých rámci buď pokračovali v liečbe Sativexom alebo sa im na 28 dní liečba zmenila na placebo. Primárny koncový bod predstavoval čas do zlyhania liečby, definovaný ako čas od prvého dňa randomizovanej liečby do 20 % zvýšenia skóre na ČHS alebo do predčasného ukončenia randomizovanej liečby. Zlyhanie liečby zaznamenalo 44 % pacientov užívajúcich Sativex a 94 % pacientov užívajúcich placebo, pomer rizika 0,335 (95 % IS 0,16; 0,69).

V štúdií zameranej na identifikáciu potenciálu zneužívania Sativexu sa pri dávke pozostávajúcej zo 4 naraz aplikovaných vstrekov Sativexu významne nelíšil od placeba. Vysoké dávky Sativexu pozostávajúce z 8 až 16 naraz aplikovaných vstrekov preukázali porovnateľný potenciál zneužívania ako ekvivalentné dávky dronabinolu, syntetického THC. V štúdií skúmajúcej QTc bol Sativex v dávke 4 vstreky v priebehu 20 minút dvakrát denne dobre tolerovaný, ale supratherapeutická dávka 18 vstrekov v priebehu 20 minút dvakrát denne viedla k významnej psychoaktivite a zhoršeniu kognitívnych funkcií.

#### Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť Sativexu bola hodnotená v 12 týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdií, zahŕňajúcej 72 detí a dospelých, vo veku od 8 do 18 rokov, s mozgovou obrnou alebo traumatickým poškodením centrálného nervového systému. Po 24 týždňovej nezaslepenej rozšírenej štúdií nasledovala placebom kontrolovaná fáza. V tejto štúdií bola počas 9

týždňov titrovaná maximálna povolená denná dávka 12 vstrekov. Na začiatku bola u väčšiny pacientov závažne poškodená motorická funkcia (Gross Motor Function Classification Scale level IV or V). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena závažnosti spasticity od 0 do 10 bodov (ČHS) východiskovej hodnoty, čo je zhodnotenie výsledku zaznamenané opatrovateľom.

Po 12 týždňoch liečby bola priemerná hodnota oproti východiskovej hodnote ČHS spasticity ošetrenej Sativexom – 1,850 (SD 1,9275) a u účastníkov placebo 1,573 (SD 2,0976). Najmenší priemerný rozdiel medzi dvoma skupinami (-0,166, 95 % CI -1,119, 0,787) nebol štatisticky významný ( $p = 0,7291$ ).

V tejto štúdii sa nezaznamenali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

Nie sú dostupné žiadne údaje u detí mladších ako 8 rokov (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po podaní Sativexu (štyri vstreky) sa THC aj CBD dosť rýchlo absorbujú a do 15 minút po jedinom orálnom podaní sa objavia v plazme. Pri Sativexe sa asi 45-120 minút po podaní jedinej 10,8 mg dávky THC dosiahla priemerná hodnota  $C_{max}$  okolo 4 ng/ml a táto dávka bola zvyčajne dobre tolerovaná, s nevýznamnými údajmi o signifikantnej psychoaktivite.

Ak sa Sativex podával s jedlom, priemerná  $C_{max}$  a AUC pre THC boli 1,6-násobne až 2,8-násobne vyššie v porovnaní s podaním nalačno. Zodpovedajúce parametre pre CBD sa zvýšili 3,3-násobne a 5,1-násobne.

Medzi zdravými účastníkmi existuje vysoký stupeň variability vo farmakokinetických parametroch. Po podaní jedinej dávky Sativexu (štyri vstreky) nalačno preukázali priemerné plazmatické hladiny THC CV (koeficient variácie) 57,3 % pre  $C_{max}$  (rozmedzie 0,97-9,34 ng/ml) a CV 58,5 % pre AUC (rozmedzie 4,2-30,84 h\*ng/ml). Podobne pri CBD bol % CV pre tie isté parametre 64,1 % (rozsah 0,24-2,57 ng/ml) a 72,5 % (rozsah 2,18-14,85 ng/ml) v uvedenom poradí. Po deviatich po sebe nasledujúcich dňoch dávkovania boli hodnoty % CV 54,2 % (rozsah  $C_{max} = 0,92-6,37$  ng/ml) a 37,4 % ( $AUC_{0-t} = 5,34-15,01$  h\*ng/ml) pre THC, a 75,7 % (rozsah  $C_{max}$  0,34-3,39 ng/ml) a 46,6 % ( $AUC_{0-t} = 2,40-13,19$  h\*ng/ml) pre CBD v uvedenom poradí.

Po podaní jedinej a opakovaných dávok je medzi zdravými účastníkmi vysoký stupeň variability farmakokinetických parametrov. Z 12 jedincov, ktorí dostali štyri vstreky Sativexu ako jedinou dávku sa po deviatich dňoch viacnásobného dávkovania u ôsmich znížila  $C_{max}$ , kým u troch došlo k jej zvýšeniu (1 vypadol). Pokiaľ ide o CBD, u siedmich došlo k zníženiu  $C_{max}$  po viacnásobnom dávkovaní, kým štyria zaznamenali zvýšenie.

Keď sa Sativex podáva orálne, plazmatické hladiny THC a iných kanabinoidov sú nižšie v porovnaní s hladinami dosiahnutými po inhalácii kanabinoidov v podobnej dávke. Dávka 8 mg odpareného extraktu THC podávaná inhaláciou viedla do niekoľkých minút po podaní k priemernej plazmatickej  $C_{max}$  viac ako 100 ng/ml, spolu so signifikantnou psychoaktivitou.

**Tabuľka zobrazujúca FK parametre Sativexu, odpareného extraktu THC a fajčenej konopy**

|                                                              | C <sub>max</sub> THC<br>ng/ml | T <sub>max</sub> THC<br>minúty | AUC <sub>(0-t)</sub> THC<br>ng/ml/min. |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| Sativex<br>(poskytujúci 21,6 mg THC)                         | 5,40                          | 60                             | 1362                                   |
| Inhalovaný odparený extrakt<br>THC<br>(poskytujúci 8 mg THC) | 118,6                         | 17,0                           | 5987,9                                 |
| Fajčená konopa*<br>(poskytujúca 33,8 mg THC)                 | 162,2                         | 9,0                            | Žiadne údaje                           |

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

Distribúcia

Keďže kanabinoidy sú vysoko lipofilné, rýchlo sa absorbujú a distribuujú do telesného tuku. Výsledné koncentrácie v krvi po orálnom podaní Sativexu sú nižšie ako koncentrácie získané inhaláciou tej istej dávky THC, pretože absorpcia je pomalšia a redistribúcia do tukových tkanív je rýchlejšia. Väzba THC na proteíny je vysoká (~97 %). THC a CBD môžu byť až štyri týždne uchovávané v tukových tkanivách, z ktorých sa v subterapeutických hladinách pomaly uvoľňujú naspäť do krvného obehu, potom sa metabolizujú a vylúčia močom alebo stolicou.

Metabolizmus

THC a CBD sa metabolizujú v pečeni. Okrem toho časť THC podstúpi hepatálny „first pass“ metabolizmus na 11-OH-THC, ktorý predstavuje prvý metabolit THC, ktorý potom prechádza ďalšou oxidáciou na 11-nor-9-COOH-THC, čo je najviac sa vyskytujúci metabolit THC a CBD sa podobne metabolizuje na 7-OH-CBD. Izoenzým 2C9 ľudského hepatálneho P<sub>450</sub> katalyzuje tvorbu 11-OH-THC, primárneho metabolitu, ktorý sa ďalej metabolizuje v pečeni na ďalšie zlúčeniny vrátane 11-nor-karboxy- $\Delta^9$ -THC (THC-COOH), najbohatšie zastúpeného metabolitu v ľudskej plazme a moči. Podrodina P<sub>450</sub>-3A katalyzuje tvorbu ďalších hydroxylovaných vedľajších metabolitov. CBD podlieha rozsiahlemu metabolizmu a v moči sa identifikovalo viac ako 33 metabolitov. Hlavná metabolická dráha je hydroxylácia a oxidácia na C-7, po ktorej nasleduje ďalšia hydroxylácia na pentylovej a propenylovej skupine. Väčšinu identifikovaného oxidovaného metabolitu tvorí kyselina kanabidiolová obsahujúca bočný hydroxyetylový reťazec.

Pozri časť 4.5 pre informáciu o liekových interakciách a metabolizme enzýmovým systémom cytochrómu P<sub>450</sub>.

Prenášače

V *in vitro* štúdií Sativex v klinicky významných koncentráciách neinhiboval nasledujúce prenášače: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 a P-glykoproteín.

Eliminácia

Nekompartmentálne FK analýzy z klinických štúdií so Sativexom ukazujú, že po podaní 2, 4 a 8 vstrekov je polčas terminálnej eliminácie prvého rádu z plazmy 1,94; 3,72 a 5,25 pre THC a 5,28; 6,39 a 9,36 pre CBD v uvedenom poradí.

Z literatúry je známe, že eliminácia perorálne aplikovaných kanabinooidov z plazmy je bifázická, s úvodným polčasom približne štyri hodiny a polčasmi terminálnej eliminácie trvajúcimi rádovo 24 až 36 hodín alebo dlhšie. Kanabinoidy sa distribuujú po celom tele; sú vysoko rozpustné v tukoch a hromadia sa v tukovom tkanive. Uvoľňovanie kanabinooidov z tukového tkaniva je zodpovedné za predĺžený polčas terminálnej eliminácie.

## Osobitné populácie

### *Porucha funkcie pečene*

V špeciálnej PK štúdii zameranej na poruchu funkcie pečene jednorazová oromukozálna dávka štyroch vstrekov Sativexu (10,8mg THC a 10 mg CBD) nepreukázala žiadny významný rozdiel v klírense THC alebo CBD u jedincov s miernym poškodením pečene a zdravých dobrovoľníkov. V skupine pacientov so stredne ťažkým a závažnou poruchou funkcie pečene sa však podstatne znížil klírens a predĺžil polčas eliminácie.

### *Porucha funkcie obličiek*

V špeciálnej PK štúdii zameranej na poruchu funkcie obličiek s jednorazovou oromukozálnou dávkou 4 vstreky Sativexu u účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozoroval približne 2-násobný celkový nárast expozície (AUC) pri CBD a menej než 2-násobný celkový nárast expozície (AUC) pri THC, a pri ich karboxylových metabolitoch v porovnaní s účastníkmi v skupine s normálnou funkciou obličiek. Metabolity 11-OH-THC a 7-OH-CBD preukázali výraznejší nárast (približne 3- až 4,5-násobný).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Štúdie reprodukčnej toxicity vykonané s extraktmi THC a CBD prítomnými v Sativexe nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na samčiu ani samičiu fertilitu v zmysle počtov páriacich sa zvierat; počet fertilných samcov a samíc, ani na ukazovatele párenia alebo fertility. Vyskytli sa zníženia absolútnych hmotností nadsemenníkov, s dávkou „bez účinku“ na samčiu fertilitu na úrovni 25 mg/kg/deň (150 mg/m<sup>2</sup>). V štúdiách na potkanoch boli úrovne dávok „bez účinku“ na prežívanie vo včasnom embryonálnom a fetálnom období približne 1 mg/kg/deň (6 mg/m<sup>2</sup>), čo je blízko alebo menej ako pravdepodobná maximálna úroveň ľudskej dávky Sativexu. Na úrovni dávok významne prevyšujúcich pravdepodobné maximálne úrovne ľudských dávok neexistuje žiadny dôkaz poukazujúci na akúkoľvek teratogénnu aktivitu u potkanov ani u králikov. No v prenatálnych a postnatálnych štúdiách potkanov sa pri dávkach 2 a 4 mg/kg/deň (12, respektíve 24 mg/m<sup>2</sup>), pozorovalo zhoršenie prežívania mláďat a materinskej starostlivosti. Údaje z literatúry preukázali negatívne účinky THC a/alebo CSD na počet a pohyblivosť spermií.

V štúdiách na zvieratách sa podľa očakávania z dôvodu lipofilnej povahy kanabinoidov zistili významné hladiny kanabinoidov v materskom mlieku. Po opakovanom podávaní sa kanabinoidy koncentrovali v materskom mlieku (40 až 60 -násobok plazmatickej hladiny). Dávky prevyšujúce bežné klinické dávky môžu mať vplyv na intenzitu rastu dojčených detí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

bezvodý etanol  
propylénglykol  
silica mäty piepornej

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Stabilita pri používaní po prvom otvorení: 42 dní.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Po otvorení a používaní spreju nie je uchovávanie v chladničke nevyhnutné, neuchovávať však pri teplote vyššej ako 25 °C.

Uchovávať vo vzpriamenej polohe.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Sprejová nádoba z jantárového skla typu I s objemom 10 ml (zo skla pokrytého plastom) je vybavená dávkovacou pumpičkou s polypropylénovou ponornou trubicou a elastomérovým hrdlom, pokrytým polypropylénovým uzáverom. Dávkovacia pumpička vydáva 100 mikrolitrov na jeden vstrech. Jedna sprejová nádoba umožňuje po naplnení podať až 90 dávok (vstrekov).

Sativex je k dispozícii v škatuľke obsahujúcej 3 sprejové nádoby.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CNX Therapeutics Ireland Limited  
5th Floor Rear, Connaught House  
1 Burlington Road  
Dublin 4, D04 C5Y6  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

63/0251/12-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. júna 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. novembra 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2026