FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sativex 2,7 mg / 2,5 mg solución para pulverización bucal.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:
38-44 mg y 35-42 mg de dos extractos (como extractos suaves) de Cannabis sativa L., folium cum flore (hoja y flor de cannabis) equivalentes a 27 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 25 mg de cannabidiol (CBD).
Disolvente de extracción: dióxido de carbono líquido.

Cada pulverización de 100 microlitros contiene:
2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD de *Cannabis sativa L.*

Excipientes con efecto conocido:
Cada pulverización de 100 microlitros contiene hasta 40 mg de etanol.
Cada pulverización de 100 microlitros contiene 52 mg de propilenglicol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización bucal.
Solución de color amarillo/marrón en envase pulverizador.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sativex está indicado como tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento.

4.2. Posología y forma de administración

Sativex sólo debe utilizarse por vía bucal.

Sativex está destinado como tratamiento adicional a la medicación antiespástica actual del paciente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de esta población de pacientes.

Adultos
Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto (ver sección 4.4).

Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta dos semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de Sativex debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos (ver sección 4.5). Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante puede requerir un nuevo ajuste de la dosis (ver sección 4.5).

Período de ajuste de la dosis

Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 16 h y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en una pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	**Número total de pulverizaciones al día**
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**

Período de mantenimiento

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico
Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. Sativex sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente a Sativex debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10 (ver sección 5.1). El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente.

Población pediátrica
No se recomienda el uso de Sativex en niños o adolescentes menores de 18 años. Se realizó un ensayo aleatorizado controlado con placebo en niños y adolescentes con parálisis cerebral o lesión traumática del sistema nervioso central y sus resultados con respecto a la eficacia fueron negativos (ver sección 5.1).

Ancianos
No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
No se dispone de datos con dosis múltiples en pacientes con insuficiencia hepática. Sativex puede administrarse a pacientes con insuficiencia hepática leve sin que sea necesario ajustar la dosis. No se recomienda administrar Sativex a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido a la falta de datos sobre la posible acumulación de THC y CBD con la administración prolongada (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
No se dispone de datos con dosis múltiples en pacientes con insuficiencia renal. Pueden ser necesarias dosis diarias más bajas de Sativex en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave debido a un aumento en la exposición observado en un estudio de insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Se recomienda una evaluación clínica frecuente por parte de un médico, tanto en pacientes hepáticos como renales.

4.3. Contraindicaciones

Sativex está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente.
- en mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mareos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

A menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento.

Efectos cardiovasculares

No se recomienda el uso de Sativex en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Se han observado alteraciones en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de Sativex. No se recomienda el uso de Sativex en pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Síntomas neuropsiquiátricos

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con Sativex. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con Sativex.

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de Sativex y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Sativex y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Riesgo de caídas y reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC)

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de Sativex sobre el SNC, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal.

A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con Sativex. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Mujeres en edad fértil

Sativex puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5). Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento con Sativex. Se desconoce si Sativex puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que las mujeres que los utilicen deben adoptar un método anticonceptivo adicional durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción (ver secciones 4.5 y 4.6).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Embarazo y lactancia

Consultar la sección 4.6.

Trastorno por consumo de sustancias, uso indebido o dependencia

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de Sativex (ver sección 5.1.).

La interrupción brusca del tratamiento con Sativex a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de "intoxicación" notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a Sativex.

Reacciones en el lugar de aplicación

También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia en ensayos clínicos, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. Se recomienda a los pacientes que experimenten molestias o úlceras en el lugar de aplicación del medicamento que alternen de lugar en la boca y que no sigan efectuando pulverizaciones en la zona de la mucosa dolorida o inflamada. También se recomienda una exploración bucal periódica en el tratamiento a largo plazo. Si se observan lesiones o se notifica dolor persistente, debe interrumpirse el tratamiento hasta la total remisión de los síntomas.

Viajar con medicamentos

Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a Sativex en el país de destino.

Excipientes

Cada 100 microlitros de Sativex contiene hasta 40 mg de etanol, que equivale al 50% en volumen de etanol, es decir, aproximadamente 480 mg por dosis diaria máxima (para un adulto que pesa 70 kg) que es equivalente a alrededor de 10 ml de cerveza o 5 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Este medicamento contiene 52 mg de propilenglicol en cada pulverización de 100 microlitros.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Potencial de Sativex para afectar a otros fármacos

Efecto de Sativex sobre midazolam

En un estudio clínico abierto, de secuencia fija y diseño cruzado, la administración concomitante de dosis repetidas de Sativex junto con un sustrato sensible a CYP3A4 (midazolam) no produjo cambios en las concentraciones plasmáticas de midazolam en comparación con la administración de este en monoterapia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Por lo tanto, no se espera ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los sustratos de CYP3A4.

Inhibición enzimática del citocromo P-450
Se ha observado, *in vitro*, que Sativex es un inhibidor reversible de las enzimas CYP1A2, 2B6, 2C9 y 2C19 en concentraciones muy superiores a las que podrían alcanzarse clínicamente.

Inducción enzimática del citocromo P-450
En un estudio de inducción de CYP *in vitro*, los datos indicaron que las concentraciones plasmáticas de THC y CBD derivadas de unas dosis clínicas de Sativex podrían ser suficientes para provocar la inducción de CYP1A2 y CYP2B6 a nivel de ARNm. Se recomienda revisar la pauta posológica de los sustratos sensibles a CYP1A2 y CYP2B6 cuando se administran de forma concomitante con Sativex.

Enzimas UGT
En un estudio *in vitro*, se observó que Sativex inhibe las enzimas UGT1A9 y UGT2B7 en concentraciones que podrían alcanzarse clínicamente. Se debe prestar atención al prescribir Sativex de forma concomitante con fármacos que solo son metabolizados por una o ambas de estas enzimas UGT (p. ej., propofol y determinados antivíricos). Los pacientes con alteraciones genéticas de la glucuronidación (p. ej., el síndrome de Gilbert) pueden presentar una concentración sérica más elevada de bilirrubina, por lo que deben tratarse con precaución al recibir Sativex de forma concomitante.

Potencial de otros fármacos para afectar a Sativex
Los dos componentes principales de Sativex, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P_{450}.

Inhibidor potente de CYP3A4
El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la $C_{máx.}$ y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con Sativex, podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Inhibidor potente de CYP2C9
El tratamiento concomitante de Sativex (4 pulverizaciones) con el inhibidor de CYP2C9 fluconazol (cápsula de 200 mg) produjo un aumento de la Cmáx. media y del AUC medio del THC del 22 % y 32 %, respectivamente. La exposición al metabolito 11-OH-THC también aumentó en aproximadamente 2,1 y 2,5 veces la Cmáx. y el AUC, respectivamente, lo que indica que el fluconazol puede inhibir su posterior metabolismo. La Cmáx. del CBD también aumentó en aproximadamente el 40 %, pero no hubo ningún cambio significativo en el AUC. Tampoco hubo ningún cambio significativo en la exposición a 7-OH-CBD, aunque se observó un aumento en el metabolito circulante secundario del CBD, 6-OH CBD (de hasta 2,2 veces según la Cmáx. y el AUC). No se conoce bien la importancia clínica de esta interacción farmacológica, por lo que se debe prestar especial atención al administrar Sativex de forma concomitante con inhibidores potentes de CYP2C9, dado que podría dar lugar a un aumento de la exposición al THC, el CBD y sus metabolitos.

Inductor potente de CYP3A4
Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la $C_{máx.}$ y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). En caso de que se considere necesario, se recomienda un nuevo ajuste de la dosis de forma escrupulosa, sobretodo en las dos semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento con el inductor.

General

Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos miorrelajantes.

Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con Sativex, debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante Sativex con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas.

Sativex puede interaccionar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Sativex, especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con Sativex podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas.

Anticonceptivos hormonales

Se ha observado que Sativex induce enzimas metabolizadores de fármacos y transportadores de fármacos *in vitro*.

Sativex puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos, por lo que las mujeres que utilicen este tipo de anticonceptivos deben usar un método de barrera adicional.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen suficientes datos en humanos sobre los efectos de Sativex en la reproducción. Aunque no se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad, estudios independientes realizados en animales hallaron que los cannabinoides afectan a la espermatogénesis (ver sección 5.3).

Por lo tanto, los hombres y las mujeres en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción.

Se debe indicar a las pacientes que usan anticonceptivos hormonales que adopten un método anticonceptivo de barrera adicional fiable, no hormonal, durante el tratamiento con Sativex.

Embarazo

Sativex no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento es mayor que los riesgos potenciales para el feto y/o embrión.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Sativex y sus metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en lactantes. Sativex está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fertilidad

En estudios de fertilidad en roedores no se observaron efectos del tratamiento con Sativex en machos ni en hembras. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad de la descendencia de hembras tratadas con Sativex (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sativex puede producir efectos indeseables como mareos y somnolencia que pueden alterar la capacidad y realización de tareas en las que se requiere destreza. Los pacientes no deben conducir, utilizar máquinas ni participar en actividades peligrosas si experimentan efectos significativos sobre el SNC como mareos o somnolencia. Los pacientes deben saber que se han observado algunos casos de pérdida de consciencia con Sativex.

Consulte la legislación nacional para determinar los requisitos para conducir bajo los efectos de este medicamento.

4.8. Reacciones adversas

En el programa clínico de Sativex se han incluido más de 2.000 pacientes con esclerosis múltiple (EM) en ensayos controlados con placebo y estudios abiertos a largo plazo en los que algunos pacientes han recibido hasta 48 pulverizaciones al día.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición fueron mareos (presentes principalmente durante el período de ajuste de la dosis inicial) y fatiga. Estas reacciones son normalmente de carácter leve a moderado y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento (ver sección 4.2). Cuando se utilizó la pauta de ajuste de la dosis recomendada, la incidencia de mareos y fatiga en las primeras cuatro semanas fue mucho menor.

A continuación se indica la frecuencia de los acontecimientos adversos que presentan una relación plausible con Sativex, a partir de ensayos controlados con placebo y abiertos (open-label) en pacientes con EM, de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y en orden de frecuencia (algunos de estos acontecimientos adversos pueden formar parte de la enfermedad subyacente).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Muy frecuentes ≥ 1/10**	**Frecuentes de ≥ 1/100 a < 1/10**	**Poco frecuentes de ≥ 1/1.000 a < 1/100**
Infecciones e infestaciones			Faringitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido	Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos		Desorientación, Estado de ánimo eufórico, Estado de ánimo deprimido, Depresión, Disociación	Alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), Paranoia, Ideación suicida, Ilusiones, Percepción delirante*
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Somnolencia, Alteración de la atención, Alteración del equilibrio, Disartria, Disgeusia, Letargia,	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Alteración de la memoria, Amnesia, Síncope	
Trastornos oculares		Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, Taquicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Irritación de garganta
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, Diarrea, Boca seca, Vómitos, Estreñimiento, Dolor bucal, Ulceración de la boca, Molestias en la boca, Glosodinia, Cambio de color de los dientes, Dolor abdominal (superior), Trastorno oral	Cambio de color de la mucosa oral*, Exfoliación de la mucosa oral*, Estomatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Dolor en la zona de aplicación, Astenia, Sensación anormal, Sensación de embriaguez, Malestar general	Irritación en la zona de aplicación
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caída	

* notificada en estudios abiertos a largo plazo

Se ha notificado un único caso de bigeminismo ventricular, aunque éste se produjo en el contexto de alergia aguda a frutos secos.

Ver también las secciones 4.4, 4.5 y 4.7.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se han realizado estudios de sobredosis deliberada con Sativex en pacientes. Sin embargo, en un estudio QT exhaustivo de Sativex llevado a cabo en 257 individuos, con 18 pulverizaciones en un período de 20 minutos dos veces al día, se observaron signos y síntomas de sobredosis/intoxicación. Éstos incluyeron mareos, alucinaciones, delirios, paranoia, taquicardia o bradicardia con hipotensión. En tres de 41 sujetos que recibieron 18 pulverizaciones dos veces al día, presentaron sintomatología compatible con psicosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tóxica transitoria que se resolvió al interrumpir el tratamiento. Veintidós sujetos que recibieron una dosis considerablemente superior a la dosis recomendada finalizaron con éxito el período de estudio de 5 días.

En caso de sobredosis debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos; código ATC: N02BG10

Electrofisiología cardiaca

En un estudio exhaustivo de QT, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración del intervalo QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial, tras cinco días de administración en voluntarios sanos con Sativex hasta 18 pulverizaciones dos veces al día.

Mecanismo de acción

Como parte del sistema endocannabinoide (SEC) humano, los receptores de cannabinoides CB_1 y CB_2 se encuentran predominantemente en las terminaciones nerviosas, donde intervienen en la regulación retrógrada de la función sináptica. El THC actúa como agonista parcial en los receptores CB_1 y CB_2, imitando los efectos de los endocannabinoides, que pueden modular los efectos de los neurotransmisores (por ejemplo, reducir los efectos de neurotransmisores excitatorios como el glutamato).

En modelos animales de EM y espasticidad, los agonistas de los receptores CB han mostrado reducir la rigidez de las extremidades y mejorar la función motora. Los antagonistas CB evitan estos efectos y los ratones con CB_1 inactivados muestran una espasticidad más grave. En el modelo de ratón con encefalomielitis autoinmune experimental crónica recurrente (EAECR), Sativex produjo una reducción de la rigidez en las extremidades posteriores dosis-dependiente.

Experiencia clínica

Sativex ha sido estudiado a dosis de hasta 48 pulverizaciones/día en ensayos clínicos controlados de hasta 19 semanas de duración en más de 2.000 pacientes con EM. En los estudios pivotales para evaluar la eficacia y la seguridad de Sativex en la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM), la variable principal de eficacia fue la *Numeric Rating Scale* (NRS), una escala de clasificación numérica de 0 a 10 puntos, en la que los pacientes indicaron el nivel medio de sus síntomas relacionados con la espasticidad durante las últimas 24 horas, y en la que 0 corresponde a ausencia de espasticidad y 10, la peor espasticidad posible.

En un primer ensayo de fase III controlado con placebo durante un período de tratamiento de 6 semanas, la diferencia respecto a placebo alcanzó significación estadística, pero la diferencia entre tratamientos de 0,5 a 0,6 puntos en la escala NRS de 0 a 10 puntos presentó una relevancia clínica cuestionable. En un análisis de respondedores, el 40% de los pacientes que recibieron Sativex y el 22% de los que recibieron placebo respondieron al tratamiento utilizando el criterio de reducción superior al 30% en la puntuación de la escala NRS.
Un segundo estudio de fase III de 14 semanas de duración no logró mostrar un efecto terapéutico significativo. La diferencia respecto al placebo fue de 0,2 puntos en la escala NRS.
Se postuló que en los análisis de cambios medios un efecto terapéutico clínicamente útil en algunos pacientes podía estar enmascarado parcialmente por los datos de los pacientes que no respondieron. En los análisis comparando las puntuaciones de la escala NRS con el cambio de la impresión global del paciente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(IGP), se calculó que una respuesta del 19% en la escala NRS representaba una mejoría clínicamente relevante de la IGP y una respuesta del 28% representaba una "mejoría considerable" en la IGP. En los análisis combinados exploratorios post-hoc de los dos estudios anteriores, un período de prueba de 4 semanas con un umbral de respuesta en la escala NRS del 20% fue un factor predictivo de respuesta final, definida como una reducción del 30%.

Un tercer ensayo de fase III incorporó un período inicial de prueba formalizado de 4 semanas de tratamiento previo a la aleatorización. El objetivo del ensayo era evaluar el beneficio del tratamiento continuado para los pacientes que alcanzan una respuesta inicial al tratamiento. Un total de 572 pacientes con EM y espasticidad resistente recibieron Sativex con simple ciego durante cuatro semanas. Tras cuatro semanas de tratamiento activo, 273 alcanzaron una reducción de al menos el 20% en la escala NRS para síntomas de espasticidad y, de entre ellos, 241 cumplieron los criterios de inclusión para aleatorización, con un cambio medio desde el inicio del tratamiento de -3,0 puntos en la escala NRS de 10 puntos. A continuación, estos pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para seguir recibiendo la medicación activa o bien para cambiar a placebo durante la fase de doble ciego de 12 semanas, con un tratamiento total de 16 semanas.

Durante la fase de doble ciego, las puntuaciones medias de la escala NRS para los pacientes que recibieron Sativex en general se mantuvieron estables (el cambio medio respecto a la aleatorización en la escala NRS fue de -0,19), mientras que las puntuaciones medias de la escala NRS para los pacientes que cambiaron a placebo aumentaron (el cambio medio en la escala NRS fue de +0,64 y la mediana de cambio fue de +0,29). La diferencia* entre los grupos de tratamiento fue de 0,84 (IC del 95%: -1,29, -0,40).
*Diferencia ajustada por centro, valor basal en la escala NRS y estado ambulatorio.

Entre los pacientes que presentaron una reducción del 20% respecto al inicio en la puntuación de la escala NRS a la semana 4 y continuaron en el ensayo para recibir el tratamiento aleatorizado, el 74% (con Sativex) y el 51% (con placebo) alcanzaron una reducción del 30% a la semana 16.

A continuación se muestran los resultados de las variables secundarias durante la fase aleatorizada de 12 semanas. La mayoría de las variables secundarias mostraron un patrón similar en la puntuación de la escala NRS; los pacientes que continuaron con Sativex mantuvieron la mejoría observada en el período inicial de tratamiento de 4 semanas, mientras que los pacientes que cambiaron a placebo retrocedieron:

Escala de Ashworth modificada para espasticidad:	Sativex -0,1; Placebo +1,8; Diferencia ajustada -1,75 (IC del 95%: -3,80, 0,30)
Frecuencia de los espasmos (al día):	Sativex -0,05; Placebo +2,41 Diferencia ajustada -2,53 (IC del 95%: -4,27, -0,79)
Interrupción del sueño por espasticidad (escala NRS del 0 al 10):	Sativex -0,25; Placebo +0,59; Diferencia ajustada -0,88 (IC del 95%: -1,25, -0,51)
Recorrido de 10 m cronometrado (segundos):	Sativex -2,3; Placebo +2,0; Diferencia ajustada -3,34 (IC del 95%: -6,96, 0,26)
Índice de motricidad (brazo y pierna):	No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Índice de Barthel de actividades básicas de la vida diaria:	Razón de Probabilidades (OR) de mejoría: 2,04

La impresión global de cambio del paciente (OR = 1,71), la impresión global de cambio del cuidador (OR = 2,40) y la impresión global de cambio del médico (OR = 1,96) mostraron una superioridad estadísticamente significativa de Sativex frente a placebo.

El beneficio del tratamiento continuado a largo plazo se estudió en un ensayo de retirada aleatorizado, con grupos paralelos y controlado con placebo en pacientes tratados con Sativex a largo plazo. Treinta y seis pacientes con una duración media de uso de Sativex antes del ensayo de 3,6 años fueron distribuidos aleatoriamente para continuar el tratamiento con Sativex o cambiar a placebo durante 28 días. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el fracaso terapéutico, definido como el tiempo desde el primer día de tratamiento aleatorizado hasta un aumento del 20% en la escala NRS o la retirada prematura del tratamiento aleatorizado. Un 44% de los pacientes que recibieron Sativex y un 94% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron fracaso terapéutico; índice de riesgo (*Hazard Ratio*, HR) 0,335 (IC del 95%: 0,16, 0,69).

En un estudio diseñado para identificar su potencial adictivo, una dosis de 4 pulverizaciones seguidas de Sativex no fue significativamente distinta de placebo. Dosis superiores de Sativex, de 8 a 16 pulverizaciones seguidas, mostraron un potencial adictivo comparable al de dosis equivalentes de dronabinol, un THC sintético. En un estudio del intervalo de QTc, una dosis de Sativex de 4 pulverizaciones en 20 minutos dos veces al día se toleró bien, pero una dosis considerablemente supraterapéutica de 18 pulverizaciones en 20 minutos dos veces al día dio lugar a una psicoactividad significativa y deterioro cognitivo.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de Sativex se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración que incluyó a 72 niños y adolescentes de entre 8 y 18 años con parálisis cerebral o lesión traumática del sistema nervioso central. La fase controlada con placebo fue seguida por una fase de extensión abierta de 24 semanas. La dosis diaria máxima permitida en este ensayo fue de 12 pulverizaciones y se tituló durante 9 semanas. Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes tenían un deterioro grave de la función motora (Escala de clasificación de la función motora gruesa nivel IV o V). El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio en la puntuación de la escala de calificación numérica (NRS) de gravedad de espasticidad 0-10 desde el inicio, que es una medida de resultado informada por el cuidador.

Después de 12 semanas de tratamiento, el cambio promedio desde el inicio para los puntajes NRS de severidad de espasticidad de los participantes tratados con Sativex fue -1,850 (SD 1,9275) y para los participantes con placebo -1,573 (SD 2,0976). La diferencia media mínima cuadrática entre los dos grupos (−0,166, IC 95% −1,119, 0,787) no fue estadísticamente significativa (p = 0,7291).

No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en este estudio.

No hay datos disponibles en niños menores de 8 años (consulte la sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de Sativex (cuatro pulverizaciones), tanto THC como CBD se absorben rápidamente y se detectan en el plasma al cabo de 15 minutos después de una única administración bucal. Con Sativex se alcanzó una $C_{máx.}$ media de aproximadamente 4 ng/ml unos 45-120 después de la administración de una única dosis de 10,8 mg de THC y en general se toleró bien, con poca evidencia de psicoactividad significativa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Al administrar Sativex junto con alimentos, la $C_{máx.}$ media y el AUC del THC fueron 1,6 y 2,8 veces superiores en comparación con las condiciones en ayunas. Las cifras correspondientes para el CBD fueron 3,3 y 5,1 veces superiores, respectivamente.

Existe un alto grado de variabilidad en los parámetros farmacocinéticos entre participantes sanos. Tras la administración de una única dosis de Sativex (cuatro pulverizaciones) en ayunas, el nivel plasmático medio de THC mostró un coeficiente de variación (CV) del 57,3% para la $C_{máx.}$ (intervalo: 0,97-9,34 ng/ml) y un CV del 58,5% para el AUC (intervalo: 4,2-30,84 h*ng/ml). Asimismo, el porcentaje de CV para CBD fue del 64,1% (intervalo: 0,24-2,57 ng/ml) y del 72,5% (intervalo: 2,18-14,85 ng/ml) para los mismos parámetros respectivamente. Después de nueve días consecutivos de administración, los porcentajes de CV para los mismos parámetros fueron del 54,2% (intervalo $C_{máx.}$ = 0,92-6,37 ng/ml) y del 37,4% (AUC_0-t = 5,34-15,01 h*ng/ml) para THC y del 75,7% (intervalo $C_{máx.}$ = 0,34-3,39 ng/ml) y del 46,6% (AUC_0-t = 2,40-13,19 h*ng/ml) para CBD, respectivamente.

Existe un alto grado de variabilidad en los parámetros farmacocinéticos entre los participantes sanos que reciben una dosis única y dosis repetidas. De 12 pacientes que recibieron cuatro pulverizaciones de Sativex como dosis única, 8 presentaron reducciones en la $C_{máx.}$ después de nueve días de múltiples dosis, mientras que 3 presentaron aumentos (1 abandonó). Para CBD, 7 presentaron reducciones en la $C_{máx.}$ después de dosis múltiples, mientras que 4 experimentaron aumentos.

Cuando Sativex se administra por vía bucal, los niveles plasmáticos de THC y demás cannabinoides son inferiores en comparación con los obtenidos tras la inhalación de cannabinoides a una dosis similar. Una dosis de 8 mg de extracto de THC vaporizado administrado mediante inhalación dio lugar a una $C_{máx.}$ plasmática media de más de 100 ng/ml pocos minutos después de la administración, con una psicoactividad significativa.

Tabla con los parámetros farmacocinéticos de Sativex, extracto de THC vaporizado y cannabis fumado

	$C_{máx.}$ de THC ng/ml	$T_{máx.}$ de THC minutos	$AUC_{(0-t)}$ de THC ng/ml/min
Sativex (proporciona 21,6 mg de THC)	5,40	60	1362
Extracto de THC vaporizado inhalado (proporciona 8 mg de THC)	118,6	17,0	5987,9
Cannabis fumado* (proporciona 33,8 mg de THC)	162,2	9,0	No hay datos

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

Distribución

Los cannabinoides son altamente lipófilos, por lo que se absorben y se distribuyen rápidamente en la grasa corporal. Las concentraciones resultantes en sangre tras la administración bucal de Sativex son inferiores a las obtenidas al inhalar la misma dosis de THC, debido a que la absorción es más lenta y la redistribución

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

por los tejidos grasos es rápida. La unión a proteínas de THC es elevada (aproximadamente de un 97%). THC y CBD pueden almacenarse durante un período de hasta cuatro semanas en los tejidos grasos, desde donde son lentamente liberados a niveles subterapéuticos al torrente circulatorio, después metabolizados y excretados en la orina y las heces.

Metabolismo o Biotransformación

THC y CBD son metabolizados en el hígado. Además, parte de THC experimenta un metabolismo hepático de primer paso a 11-OH-THC, el principal metabolito de THC, cuya posterior oxidación forma 11-nor-9-COOH-THC, el metabolito más abundante del THC, y asimismo CBD es metabolizado a 7-OH-CBD. La isoenzima hepática humana P_{450} 2C9 cataliza la formación de 11-OH-THC, el principal metabolito, que posteriormente es metabolizado por el hígado para dar lugar a otros compuestos como el 11-nor-carboxi-Δ^9-THC (THC-COOH), que es el metabolito más abundante en plasma y orina humanos. La subfamilia P_{450}-3A cataliza la formación de otros metabolitos menores hidroxilados. CBD es metabolizado ampliamente, y se han identificado más de 33 metabolitos en la orina. La principal vía metabólica es la hidroxilación y la oxidación en C-7 seguidas de hidroxilaciones adicionales en los grupos pentil y propenil. El principal metabolito oxidado identificado es el ácido CBD-7-oico con una cadena lateral de hidroxietilo.

Para mayor información sobre interacciones farmacológicas y el metabolismo por el sistema enzimático del citocromo $P_{450,}$ ver sección 4.5.

Transportadores

In vitro, Sativex no inhibió los siguientes transportadores a concentraciones clínicamente relevantes: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y glucoproteína-P.

Eliminación

A partir de estudios clínicos con Sativex, un análisis farmacocinético no compartimental muestra que la semivida de eliminación terminal de primer orden del plasma es de 1,94, 3,72 y 5,25 horas para THC y de 5,28, 6,39 y 9,36 para CBD tras la administración de 2, 4 y 8 pulverizaciones, respectivamente.

Como se muestra en la literatura, la eliminación de cannabinoides orales del plasma es bifásica, con una semivida inicial de aproximadamente cuatro horas, y semividas de eliminación terminales del orden de 24 a 36 horas, o más. Los cannabinoides se distribuyen por todo el organismo y son fácilmente solubles en lípidos, por lo que se acumulan en el tejido graso. La liberación de cannabinoides del tejido graso es la responsable de la prolongada semivida de eliminación terminal.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En un estudio farmacocinético sobre insuficiencia hepática, una sola dosis bucal de 4 pulverizaciones de Sativex (10,8 mg de THC y 10 mg de CBD) no mostró ninguna diferencia significativa en el aclaramiento de THC o CBD entre sujetos con insuficiencia hepática leve y controles sanos. Sin embargo, se observó un aclaramiento considerablemente menor y una semivida de eliminación más prolongada en las cohortes de sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave.

Insuficiencia renal

En un estudio farmacocinético sobre insuficiencia renal con una sola dosis oromucosal de 4 pulverizaciones de Sativex en participantes con insuficiencia renal grave, se observó un aumento general en la exposición (AUC) de aproximadamente 2 veces para CBD y menos de 2 veces para THC y los metabolitos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

carboxílicos en comparación con los participantes del grupo con función renal normal. Los metabolitos 11-OH-THC y 7-OH-CBD mostraron un aumento más pronunciado (aproximadamente de 3 a 4,5 veces).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

En estudios de toxicidad en la reproducción llevados a cabo con los extractos de THC y CBD presentes en Sativex no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de machos o hembras en términos de número de apareamientos de animales, número de machos y hembras fértiles, ni en los índices de cópula o fertilidad. Se registró una reducción del peso absoluto de los epidídimos, con un nivel de dosis "sin efecto" para la fertilidad masculina de 25 mg/kg/día (150 mg/m^2). Los niveles de dosis "sin efecto" para los efectos sobre la supervivencia embrionaria temprana y fetal, en estudios en ratas, fueron de aproximadamente 1 mg/kg/día (6 mg/m^2), un nivel cercano o inferior al nivel máximo probable de dosis en humanos de Sativex. No se observaron evidencias que sugirieran ninguna actividad teratogénica en ratas ni en conejos a niveles de dosis considerablemente superiores a los niveles máximos probables de dosis en humanos. Sin embargo, en un estudio prenatal y posnatal en ratas, la supervivencia y la lactancia de las crías se vieron afectadas a dosis de 2 y 4 mg/kg/día (12 y 24 mg/m^2, respectivamente). Datos extraídos de la literatura han mostrado efectos negativos de THC y/o CBD sobre la cantidad de espermatozoides y su movilidad.

En estudios con animales, tal como cabía esperar debido a la naturaleza lipófila de los cannabinoides, se hallaron niveles considerables de cannabinoides en la leche materna. Tras dosis repetidas, los cannabinoides se concentran en la leche materna (de 40 a 60 veces el nivel plasmático). Las dosis superiores a las dosis clínicas normales pueden afectar a las tasas de crecimiento de los lactantes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol anhidro
Propilenglicol
Esencia de menta

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

2 años
Estabilidad en uso tras la primera apertura: 42 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
Una vez abierto el envase pulverizador, no es necesaria su conservación en la nevera, pero no debe conservarse a temperatura superior a 25 °C.
Guardar en posición vertical.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase pulverizador de 10 ml de vidrio de color topacio (de vidrio revestido de plástico), tipo I, equipado con una bomba dosificadora que posee un tubo de inmersión de polipropileno y un cuello de elastómero cubierto con un capuchón de polipropileno. La bomba dosificadora libera 100 microlitros por pulverización. Un envase de pulverización permite, tras el cebado, hasta 90 aplicaciones (pulverizaciones).

Sativex está disponible en cajas que contienen 3 envases pulverizadores.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sativex 2,7 mg / 2,5 mg solución para pulverización bucal: 72544

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Sativex 2,7 mg / 2,5 mg solución para pulverización bucal:
Fecha de la primera autorización: 20/julio/2010
Fecha de la última renovación: 06/agosto/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2026

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios