



Govern d'Andorra

---

# **PROTOCOL DE PRESCRIPCIÓ I DISPENSACIÓ DE CANNABINOIDES PEL TRACTAMENT DE L'ESPASTICITAT**

Ministeri de Salut, Afers Socials i Ocupació  
Andorra la Vella Maig 2015

---

## **INTRODUCCIÓ**

---

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia inflamatòria crònica autoimmune del sistema nerviós central, de caràcter lentament progressiu que es caracteritza per la presència de múltiples plaques disseminades de desmielinització distribuïdes en el sistema nerviós central. També es denomina esclerosi en plaques i esclerosi disseminada.

L'espasticitat es defineix com un increment del to muscular dependent de la velocitat, associat a un reflex miotàtic exagerat, i forma part de la síndrome de motoneurona superior. Constitueix un problema important per aproximadament un 60-80% dels pacients amb EM, ja que pot reduir la mobilitat i fer que el desplaçament sigui més difícil, es pot associar a dolor i predisposa a l'aparició de contractures. Pot arribar a incapacitar totalment els pacients per dur a terme les activitats de la vida diària.

Els tractaments recomanats per a l'espasticitat són en primer lloc el baclofèn i la tizanidina orals. En cas que no funcionin o no es tolerin adequadament es pot provar amb altres opcions com diazepam, clonazepam i/o dantrolè.

Els quadres d'espasticitat més refractaris poden requerir l'administració intratecal de baclofèn. L'ús de toxina botulínica només s'accepta en quadres d'hipertonía o espasticitat relativament localitzada.

L'últim medicament que ha estat incorporat a l'arsenal terapèutic disponible com a tractament per a la millora dels símptomes en pacients adults amb espasticitat moderada o greu deguda a EM han estat els cannabinodes per a administració oromucosa. Actualment es troba comercialitzat amb el nom comercial Sativex<sup>®</sup>.

### **Generalitats**

El Sativex® és un medicament estupefaent per administració oromucosa que conté en la seva composició un extracte de cannabis sativa. Per tant, i segons el que estableix el reglament de medicaments del 1977, correspon al Ministeri de Salut realitzar la importació, custòdia i distribució del medicament.

La indicació de Sativex® està limitada al tractament de l'espasticitat moderada o greu en pacients amb esclerosi múltiple que no han respost als tractaments convencionals per l'espasticitat.

La dosi màxima establerta en la fitxa tècnica és de 12 polvoritzacions/dia. La mitjana de dosis administrades per pacient en els assaigs clínics va ser de 8-9 polvoritzacions/dia.

### **Posologia i forma d'administració**

La polvorització s'ha de realitzar en diferents llocs de la superfície bucal, alternant el lloc d'aplicació en cada ús del producte.

S'ha d'informar els pacients que la determinació de la dosi òptima pot trigar fins a dos setmanes i que es poden produir efectes adversos durant aquest període, principalment marejos. Aquestes reaccions solen ser de caràcter lleu i desapareixen en pocs dies. Tanmateix, el metge ha de considerar mantenir o reduir la dosi, o interrompre el tractament, almenys temporalment, en funció de la intensitat i la gravetat de les reaccions.

Es necessari un període d'ajustament de la dosi per arribar a la dosi òptima.

El nombre de polvoritzacions s'ha d'augmentar cada dia d'acord amb les pautes proporcionades en la taula següent. La dosi de la tarda/nit s'ha d'administrar en qualsevol moment entre les 16 h i l'hora d'anar a dormir. Quan s'introdueixi la dosi del matí, s'administrarà en qualsevol moment entre l'hora de llevar-se i el migdia. El pacient pot continuar incrementant gradualment la dosi fins a un màxim de 12 polvoritzacions/dia, fins a aconseguir un alleujament òptim dels símptomes. Cal deixar transcórrer un mínim de 15 minuts entre cada polvorització.

<b>Dia</b>	<b>Nombre de polvoritzacions al matí</b>	<b>Nombre de polvoritzacions a la nit</b>	<b>Nombre total de polvoritzacions al dia</b>
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Taula: Pauta ajustament dosi

Després del període d'ajustament de la dosi, es recomana que els pacients mantinguin la dosi òptima. Una vegada s'ha arribat a aquesta dosi òptima, el pacients poden distribuir les polvoritzacions al llarg del dia segons la resposta i la tolerabilitat individual. Pot ser interessant tornar a realitzar un ajustament ascendent o descendent de la dosi si es produeixen canvis en la gravetat de l'estat del pacient, modificacions de la medicació concomitant o si es desenvolupen reaccions adverses problemàtiques.

### **Nens**

No es recomana l'ús de Sativex<sup>®</sup> en nens o adolescents menors de 18 anys

### **Gent Gran**

Atès que la gent gran poden ser més propensos a desenvolupar algunes reaccions adverses a nivell del sistema nerviós central, cal tenir cura en termes de seguretat personal.

### **Pacients amb insuficiència hepàtica o renal significativa**

En aquestes poblacions els efectes del Sativex<sup>®</sup> poden ser excessius o perllongats i Per aquest motiu es recomana realitzar una avaluació clínica freqüent.

## **Comissió de tractament amb cannabinoides**

---

Tenint en compte les particularitats d'aquests medicaments es crea la Comissió de tractament amb cannabinoides.

Aquesta comissió està formada per:

- 1 metge especialista en neurologia i 1 metge especialista en rehabilitació
- 1 farmacèutic especialista del servei de farmàcia de l'HNSM
- 1 tècnic del Departament de Recursos Sanitaris
- 1 metge de la CASS

Les funcions de la Comissió són:

- Valorar i aprovar el tractament amb cannabinoides de nous pacients a partir de les propostes dels metges que poden prescriure el medicament.
- Avaluar el seguiment dels tractaments i del seu resultat i elaborar una memòria anual amb els indicadors següents:
  - o Nombre de pacients tractats
  - o Resultats dels tractaments:
    - Percentatge de pacients amb milloria quantificable de l'espasticitat mitjançant l'ús combinat de l'escala d'Ashworth modificada (annex 2), escala 0-10 de la *Numeric Rating Scale* (annex 3).
    - Incompliments.
    - Interrupcions, canvis de tractament i motius (reaccions adverses, fracàs del tractament,...)
- Proposar al Ministeri de Salut i Benestar canvis i millores al protocol de tractament amb cannabinoides en funció dels nous tractaments comercialitzats, de les dades de farmacovigilància i de la nova evidència disponible.

## **Prescripció i seguiment del tractament**

El tractament amb cannabinoides només pot ser iniciat i supervisat per un metge especialista en neurologia o en rehabilitació que estigui acreditat al SAAS.

Només es pot prescriure per al tractament de l'espasticitat moderada o greu en pacients amb esclerosi múltiple que no han respost als tractaments convencionals per l'espasticitat (vegeu annex 1).

Abans de prescriure el medicament a un nou pacient, el metge ha de presentar el formulari de prescripció (annex 1) degudament complimentat a la Comissió de tractament amb cannabinoides on es fa la descripció del cas, s'avalua de manera completa la gravetat dels símptomes relacionats amb l'espasticitat i es justifica que els tractaments convencionals de l'espasticitat han fracassat en aquest pacient amb EM i que aquest és un candidat idoni per beneficiar-se del tractament amb cannabinoides. També s'indica la posologia estimada.

Si la Comissió valora favorablement la proposta de tractament amb cannabinoides, en funció de l'estoc disponible al servei de farmàcia de l'HNSM, el Departament de Recursos Sanitaris procedeix a realitzar la importació de medicament necessària per al tractament del pacient. El medicament es rep al Servei de Farmàcia de l'HNSM (vegeu apartat adquisició, conservació i gestió dels estocs). Cal tenir en compte que des del moment que s'aprova el tractament amb cannabinoides per a un pacient pot transcórrer una mitjana de dos mesos fins que el medicament estigui disponible a Andorra.

Una vegada el Servei de Farmàcia de l'HNSM disposa del medicament, informa el metge que va sol·licitar el medicament, qui realitza una recepta especial d'estupefaents per al pacient perquè d'aquesta manera el Servei de Farmàcia de l'HNSM pugui dispensar el medicament al pacient de manera ambulatoria.

El metge ha d'informar periòdicament a la Comissió de l'evolució del pacient en tractament amb cannabinoides per tal que es realitzi el seguiment i l'avaluació dels tractaments i valori la necessitat de continuar important el medicament.

El metge ha de redactar un nou formulari de prescripció transcorregut 1 mes des de l'inici del tractament. Si no s'observa una millora clínicament significativa en els símptomes relacionats amb l'espasticitat durant aquest període inicial del tractament, cal suspendre el tractament. Posteriorment, i si el pacient continua en tractament, es presenta un nou formulari de prescripció als sis mesos, i posteriorment de manera anual.

Si per qualsevol causa es suspèn el tractament amb cannabinoides, el metge ha d'informar de manera immediata i per escrit a la Comissió d'aquest fet i ha d'indicar quina ha estat la causa que ha provocat la suspensió.

El Servei de Farmàcia es posarà en contacte amb el pacient per tal de recuperar el fàrmac no utilitzat.

## **Dispensació**

El medicament només es dispensa a aquells pacients pels quals la Comissió hagi aprovat el tractament.

Per poder dispensar el medicament, el pacient s'ha d'adreçar al Servei de Farmàcia de l'HNSM amb una recepta especial d'estupefaents degudament complimentada.

El Servei de Farmàcia de l'HNSM dispensa com a màxim els envasos necessaris per a un mes de tractament i sol·licita el retorn dels envasos buits per a la renovació de la dispensació.

## **Adquisició, conservació i gestió dels estocs**

Per aquells tractaments aprovats per la comissió, el servei de farmàcia de l'HNSM i el Departament de Recursos Sanitaris del ministeri encarregat de la salut estableixen la quantitat d'envasos del medicament que es requereixen per a cobrir les necessitats de tractament a dosi màxima (12 pulsacions per dia) durant quatre mesos. Cal preveure que donat els tràmits necessaris per importar medicaments estupefaents el pacient no podrà iniciar el tractament fins transcorreguts 2-3 mesos.

El Departament de Recursos Sanitaris procedeix a realitzar les autoritzacions d'importació corresponents així com tots els passos necessaris per a poder importar el medicament.

Els medicaments es reben directament al Servei de Farmàcia de l'HNSM ja que serà qui gestiona els estocs, ateses les condicions especials de temperatura que requereix el medicament per a la seva conservació.

La custòdia del medicament requereix d'un sistema de conservació en fred i de mesures de seguretat que compleixin amb els requeriments establerts en la normativa d'aplicació per als medicaments estupefaents.

El Servei de Farmàcia de l'HNSM informa per escrit al Departament de Recursos Sanitaris quan necessiti importar més unitats del medicament per aquells pacients que ja es troben en tractament. Aquesta notificació s'ha de realitzar quan encara es disposi d'estoc per al tractament del pacient durant 2-3 mesos.

## **Farmacovigilància**

Cal notificar al servei de farmàcia de l'HNSM (email) o al Centre de farmacovigilància ([ars@govern.ad](mailto:ars@govern.ad)) del Ministeri de Salut i Benestar qualsevol sospita de reacció adversa al tractament amb cannabinoides.

El professional sanitari que detecti o sospiti d'una reacció adversa als cannabinoides ha de complimentar el *Formulari de notificació de sospita de reacció adversa* (annex 4).

---

### DOCUMENTS ANNEXES

- Escala Ashworth modificada
- Escala NRS
- Formulari de prescripció específic
- Formulari de notificació de sospita de reaccions adverses
- Fitxa tècnica Sativex®

## ESCALA D'ASWORTH MODIFICADA DE BOHANSON I SMITH

0	No hi ha augment del to muscular
1	Lleuger augment de la resposta del múscul al moviment (flexió o extensió) visible amb la palpació o la relaxació, o només mínima resistència al final de l'arc del moviment
+1	Lleuger augment de la resposta del múscul al moviment en flexió o extensió seguit d'una mínima resistència a tota la resta de l'arc de moviment (menys de la meitat)
2	Notable increment en la resistència del múscul durant la major part de l'arc del moviment articular, però l'articulació es mou fàcilment
3	Marcat increment en la resistència del múscul; el moviment passiu és difícil
4	Les parts afectades es troben rígides en flexió o extensió quan es mouen passivament

# NUMERICAL RATING SCALE (NRS)

Es tracta d'una escala d'11 punts en què és el pacient qui valora la gravetat dels símptomes. Els símptomes es classifiquen de 0 (absència d'espasticitat) a 10 (pitjor espasticitat possible) respecte a les 24 hores precedents.

En una escala de 0 a 10 indiqueu el grau d'espasticitat durant les últimes 24 h

Marqueu només una casella

**Sense  
espasticitat**

<input type="checkbox"/>										
<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>

**Pitjor  
espasticitat  
possible**

## FORMULARI PRESCRIPCIÓ TRACTAMENT SATIVEX ESPASTICITAT EM.

<b>DADES PACIENT:</b> NHC: Nom i cognoms: Data naixement: Núm. CASS:	<b>TRACTAMENT:</b>  Durada:
--	-----------------------------------

Etiqueta

## CRITERIS D'INICI DE TRACTAMENT:

## 1.- Característiques de la espasticitat:

Localització	Data inici del seguiment / tractament	Metge responsable

## Grau d'espasticitat valorada per:

Ashworth	NRS	Altres escales

## 2.- Tractaments previs als darrers 12 mesos

		Dosi màxima assajada	Dosi màxima efectiva	Temps de tractament
<input type="checkbox"/> 1ª Línia	<b>Baclofe (màx. 75 mg /dia) via oral</b> Justificació fracàs terapèutic:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> 2ª Línia	<b>Tizanidina (màx. 36 mg /dia)</b> Justificació fracàs terapèutic:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<b>Tizanidina + Baclofe</b> Justificació fracàs terapèutic:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> 3ª Línia	<b>Benzodiazepina espasmes nocturns (Clonazepam 2-8 mg/nit)</b> Justificació fracàs terapèutic:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## VARIABLES A L'INICI: Tractaments concomitants a Sativex per la espasticitat

Fàrmac	Dosis	Freqüència

## VARIABLES DE SEGUIMENT:

Emplenar pel Metge:

Avaluació efàcia

Data:

Ashworth	NRS	Altres escales

Emplenar pel Farmacèutic:

Data:

Dosis òptima	Temps d'inducció	Tolerància del tractament

Data:

Metge sol·licitant:

Núm. Colegiat:

Signatura:



## Notificació de sospita de reacció adversa (RAM) (1)

### 1. Dades del/de la pacient (permeten saber si s'ha repetit alguna reacció adversa)

Inicials del/de la pacient (indiqueu les inicials en l'ordre nom, 1r cognom, 2n cognom):

Sexe:  M  F Pes (si es coneix, kg): Data de naixement:

### 2. Dades del/s medicament/s

Nom comercial (2)	Posologia (per vacunes núm. de dosi. Ex. 1r DTP)	Via admin.	Data inici	Data final	Motiu prescripció

### 3. Dades de la/es reacció/ons adversa/es

Descripció Data inici: / / Data final: / /

Gravetat:  no greu  greu

Actuació davant la RAM:  interrupció tractament  modificació dosi  cap canvi

Tractament de la RAM:  sí (indiqueu-lo):  no

Resultat:  fatal  recuperació  en recuperació  desconegut  altres (especifiqueu-los):

### 4. Dades de la persona que declara

Metge/essa  Farmacèutic/a  Infermer/a  Altres professions sanitàries

Nom i cognoms:

Adreça: A/e: Telèfon:

Signatura

, d de

**Observacions addicionals** (ex.: resultat d'analítiques, al·lèrgies conegudes, factors de risc, exposició prèvia al medicament...):

**(1)** Informació de caràcter estrictament confidencial. Notifiquen qualsevol sospita de reacció adversa a medicaments. Si són vacunes, indiquen el núm. de lot. No deixeu de notificar perquè desconeu una part de la informació que us demanem.

**(2)** Empleneu el primer espai amb el medicament que considereu més sospitós d'haver produït la reacció adversa. Si creieu que hi ha més d'un medicament sospitós marqueu-los amb un asterisc al costat del nom comercial. Després, afegiu tots els medicaments, fins i tot els d'automedicació, presos durant els darrers tres mesos.

**Notes:**

- Retorneu la notificació emplenada a l'Àrea de Recursos Sanitaris, av. Príncep Benlloch, 30, 4a planta, AD500 Andorra la Vella. Fax: 865465.

A/e: [farmacia.recursos@andorra.ad](mailto:farmacia.recursos@andorra.ad)

- També poden fer la notificació al telèfon 860345

- Els professionals sanitaris que treballin al S.A.S.S poden retornar la notificació al Servei de Farmàcia de l'Hospital Nostra Senyora de Meritxell. Telèfon: 871004. Fax: 862102. A/e: [egea@saas.ad](mailto:egea@saas.ad)

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pulverización de 100 microlitros contiene:

2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD).

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 y 25 mg de cannabidiol.

Disolvente de extracción: dióxido de carbono líquido.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada pulverización de 100 microlitros también contiene hasta 0,04 g de etanol.

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.

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 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 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.

### **Niños**

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.

### **Ancianos**

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

### **Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa**

No se dispone de estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, en estas subpoblaciones los efectos de Sativex pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente (ver sección 4.4).

## **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**

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

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 cardíaca 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. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de Sativex en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

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

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.

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa. THC y CBD son metabolizados en el hígado, y aproximadamente un tercio de estos fármacos inalterados y sus metabolitos son excretados en la orina (el resto a través de las heces). Varios metabolitos de THC pueden ser psicoactivos. Por ello, la exposición sistémica y los efectos de Sativex dependen de la función hepática y renal, y en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa los efectos de Sativex pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente.

Sativex contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol.

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, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

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.

Aunque no se han observado efectos en la fertilidad, los resultados de estudios independientes realizados con animales indican que los cannabinoides afectan a la espermatogénesis. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones que tengan una pareja en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción (ver sección 4.6).

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.

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, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En consecuencia, 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.

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.

Embarazo y lactancia: consultar sección 4.6.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los dos componentes principales de Sativex, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P<sub>450</sub>.

La acción inhibitoria *in vitro* de Sativex sobre los principales enzimas CYP450, CYP3A4 y CYP2C19 tiene lugar a concentraciones substancialmente superiores respecto a las máximas observadas en los ensayos clínicos. No se prevé riesgo de interacciones con el sustrato de CYP3A4.

En un estudio *in vitro* con THC de origen vegetal y CBD de origen vegetal 1:1% (v/v), no se observó ninguna inducción relevante de enzimas del citocromo P<sub>450</sub> para las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en hepatocitos humanos a dosis de hasta 1 µM (314 ng/ml).

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la C<sub>máx.</sub> 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).

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la C<sub>máx.</sub> 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 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.

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 interactuar 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.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen suficientes datos en humanos sobre los efectos de Sativex en la reproducción. 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.

##### 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/metabolitos se excretan en la leche materna (para mayor información ver sección 5.3).

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

##### 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.

#### 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.

#### 4.8 Reacciones adversas

En el programa clínico de Sativex se han incluido más de 1.500 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 en pacientes con EM, de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (algunos de estos acontecimientos adversos pueden formar parte de la enfermedad subyacente).

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes ≥ 1/10</b>	<b>Frecuentes de ≥ 1/100 a &lt; 1/10</b>	<b>Poco frecuentes de ≥ 1/1.000 a &lt; 1/100</b>
Infecciones e infestaciones			faringitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos		depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico	alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), ilusiones, paranoia, ideación suicida, percepción delirante*
Trastornos del sistema nervioso	mareos	amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia	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 gastrointestinales		estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos	dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral*, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral*, estomatitis, cambio de color de los dientes
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](http://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 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

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Sativex en uno o más subgrupos de la población pediátrica con espasticidad. Ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico

### Mecanismo de acción

Como parte del sistema endocannabinoide (SEC) humano, los receptores de cannabinoides CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, 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<sub>1</sub> inactivados muestran una espasticidad más grave. En el modelo de ratón con encefalomiелitis 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 1.500 pacientes con EM. En los estudios pivotaes 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 (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 Sativex -0,25; Placebo +0,59;  
(escala NRS del 0 al 10): 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.

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

de la vida diaria:

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..

## 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  $C_{m\acute{a}x.}$  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.

Al administrar Sativex junto con alimentos, la  $C_{m\acute{a}x.}$  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 pacientes. 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  $C_{m\acute{a}x.}$  (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  $C_{m\acute{a}x.}$  = 0,92-6,37) y del 37,4% (AUC<sub>0-t</sub> = 5,34-15,01 h\*ng/ml) para THC y del 75,7% (intervalo  $C_{m\acute{a}x.}$  = 0,34-3,39 ng/ml) y del 46,6% (AUC<sub>0-t</sub> = 2,40-13,19 h\*ng/ml) para CBD, respectivamente.

Existe un alto grado de variabilidad en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes 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  $C_{m\acute{a}x.}$  después de nueve días de múltiples dosis, mientras que 3 presentaron aumentos (1 abandonó). Para CBD, 7 presentaron reducciones en la  $C_{m\acute{a}x.}$  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  $C_{\text{máx}}$  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**

	$C_{\text{máx}}$ de THC ng/ml	$T_{\text{máx}}$ de THC minutos	AUC <sub>(0-t)</sub> de THC ng/ml/min
Sativex (proporciona 21,6 mg de THC)	5,40	60	1.362
Extracto de THC vaporizado inhalado (proporciona 8 mg de THC)	118,6	17,0	5.987,9
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 por los tejidos grasos es rápida. Además, parte de THC experimenta un metabolismo hepático de primer paso a 11-OH-THC, el principal metabolito de THC, y asimismo CBD es metabolizado a 7-OH-CBD. 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, 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- $\Delta^9$ -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.

## 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.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios no clínicos, los efectos sólo se observaron a niveles de exposición por encima de la exposición máxima humana, lo que tiene poca relevancia para el 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<sup>2</sup>). 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<sup>2</sup>), 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<sup>2</sup>, 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:  
Envase con 10 ml: 42 días a partir de la fecha de apertura.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

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.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envase pulverizador de vidrio de color topacio (el envase de 10 ml es de vidrio de color topacio 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 polietileno. La bomba dosificadora libera 100 microlitros por pulverización.

Tamaño del envase: 10 ml.

El tamaño de envase de 10 ml permite realizar hasta 90 pulverizaciones de 100 microlitros después del cebado.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 ó 12 envases pulverizadores de vidrio por estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los medicamentos no utilizados o el material de desecho se deben eliminar según los requisitos locales.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GW Pharma Ltd  
Porton Down Science Park  
Salisbury  
Wiltshire  
SP4 0JQ, Reino Unido

Tel.: +44 (0)1980 557000

Fax: +44 (0)1980 557111

Correo electrónico: [info@gwpharm.com](mailto:info@gwpharm.com)

### **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**

Julio 2010

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2014