

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sativex sumute suuonteloon.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää:

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

Yksi 100 mikrolitran suihke sumutetta sisältää:

2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolia (THC) ja 2,5 mg kannabidiolia (CBD) *Cannabis sativa* L. -kasvista.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

100 mikrolitraa sumutetta sisältää enintään 40 mg etanolia.

100 mikrolitraa sumutetta sisältää 52 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumute suuonteloon, liuos.

Keltainen/ruskea liuos sumutepullossa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Sativex on tarkoitettu ainoastaan sumutettavaksi suuonteloon.

Sativex on tarkoitettu käytettäväksi potilaan tämänhetkisen spastisuutta estävän lääkityksen lisänä.

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

Aikuiset

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

Potilaille on kerrottava, että sopivimman annoksen määrittäminen voi viedä jopa 2 viikkoa ja tänä aikana voi esiintyä haittavaikutuksia, joista yleisin on huimaus. Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja

katoavat muutaman päivän kuluessa. Lääkärin on kuitenkin harkittava haittavaikutuksen vakavuuden ja voimakkuuden perusteella, onko annos syytä säilyttää ennallaan, onko sitä vähennettävä vai onko hoito keskeytettävä.

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

Titrausjakso

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

Suihkeiden lukumäärää on lisättävä kunakin päivänä alla olevan taulukon mukaisesti. Iltapäivä-/ilta-annos tulee ottaa klo 16 ja nukkumaanmenoajan välisenä aikana. Kun aamuannoksen ottaminen aloitetaan, se tulee ottaa heräämisen ja puolen päivän välisenä aikana. Potilas voi jatkaa annoksen lisäämistä vähitellen 1 suihkeella päivässä enimmäisannokseen 12 suihketta/vrk saakka, kunnes paras mahdollinen oireiden lievittyminen saavutetaan. Suihkeiden ottamisen välillä tulee olla vähintään 15 minuutin tauko.

Päivä	Suihkeiden lukumäärä aamulla	Suihkeiden lukumäärä illalla	(Suihkeiden kokonaismäärä vuorokaudessa)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Ylläpitojakso

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

Lääkärin arviointi

Ennen hoidon aloittamista on tehtävä perusteellinen arvio potilaan spastisuuteen liittyvien oireiden vakavuudesta ja tavallisilla spastisuutta estävillä lääkkeillä saavutetusta hoitovasteesta. Sativex on

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

Pediatriiset potilaat

Sativexin käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella. Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa mukana olleilla lapsilla ja nuorilla oli CP-oireyhtymä tai traumasta aiheutunut keskushermostovaurio, tehoa koskevat tulokset olivat negatiiviset. Tiedot on kuvattu kohdassa 5.1.

Iäkkäät potilaat

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

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Toistuvasta annosta tutkittaville, joilla oli maksan vajaatoimintaa, ei ole tietoja. Sativex-valmistetta voidaan antaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annostusta muuttamatta. Valmisteen käyttöä keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella, koska THC:n ja CBD:n mahdollisesta kertymisestä pitkäaikaiskäytössä ei ole tietoja (ks. kohta 5.2).

Tutkimustietoja ei ole munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista. Näissä potilasryhmissä Sativex-valmisteen vaikutus voi kuitenkin voimistua tai pitkittyä. Lääkäriä suositellaan tekemään usein kliininen arviointi näille potilasryhmille.

4.3 Vasta-aiheet

Sativex on vasta-aiheinen potilaille:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Sativex voi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä Sativex-hoidon aikana. Tällä hetkellä ei tiedetä, voiko Sativex heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten pitää käyttää lisäksi jotakin toista ehkäisymenetelmää hoidon aikana sekä kolmen kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Raskaus ja imetys: ks. kohta 4.6.

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

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

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

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

Apuaineet

100 mikrolitraa Sativex-sumutetta suonteloon sisältää enintään 40 mg etanolia, joka vastaa 50 % v/v etanolia. Näin ollen enimmäisannos (70 kg painavalle aikuiselle) sisältää noin 480 mg etanolia, mikä vastaa suunnilleen 10 ml:aa olutta tai 5 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 52 mg propyleeniglykolia per 100 mikrolitraa sumutetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sativex-valmisteen vaikutukset muihin valmisteisiin

Sativexin todettiin *in vitro* olevan CYP3A4:n, 1A2:n, 2B6:n, 2C9:n ja 2C19:n reversiibeli estäjä pitoisuuksilla, jotka ovat huomattavasti suuremmat kuin ne, jotka todennäköisesti saavutetaan kliinisesti. *In vitro* -tutkimuksissa osoitettiin myös, että Sativex kykeni kliinisesti oleellisilla pitoisuuksilla estämään CYP3A4:ää aikariippuvaisesti. CYP3A4-entsyymin inaktivaatio on oletettavasti nopea. Sativexin samanaikainen käyttö muiden CYP3A4:n substraattien kanssa voi suurentaa samanaikaisesti käytetyn lääkkeen pitoisuutta plasmassa. Tällaisen lääkkeen annostus kehoitetaan tarkistamaan.

Tiedot CYP-induktio tutkimuksesta *in vitro* osoittivat, että kliinisistä Sativex-annoksista seuraavat THC:n ja CBD:n pitoisuudet plasmassa ovat riittäviä aiheuttamaan CYP1A2:n, 2B6:n ja CYP3A4:n induktion mRNA-tasolla. Sativexin samanaikainen käyttö sytokromi P₄₅₀-entsyymien välityksellä metaboloituvien muiden lääkkeiden kanssa saattaa nopeuttaa metaboliaa ja vähentää tällaisten lääkkeiden (esim. kumariinit, statiinit, beetasalpaajat ja kortikosteroidit) aktiivisuutta. Kun Sativexin kanssa samaan aikaan käytetään herkkiä CYP:n substraatteja, näiden annostus kehoitetaan tarkistamaan.

UGT-entsyymit

In vitro -tutkimuksessa Sativexin todettiin estävän kliinisesti saavutettavina pitoisuuksina UGT-entsyymejä UGT1A9 ja UGT2B7. Sativexin määräämisessä samanaikaiseen käyttöön yksinomaan kummankin näiden UGT-entsyymien tai niistä toisen välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa (esim. propofoli ja tietyt viruslääkkeet) pitää olla varovainen. Potilailla, joilla on periytyvä glukuronidaatio sairaus (esim. Gilbertin tauti), seerumin bilirubiinipitoisuus voi suurentua, joten hoidossa on oltava varovainen, jos samanaikaisesti käytetään Sativex-valmistetta.

Muiden valmisteiden vaikutukset Sativex-valmisteseen

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

Sytokromi P₄₅₀-entsyymin estyminen

Samanaikainen ketokonatsolihoito (CYP3A4:n estäjä) suurensi THC:n C_{max}- ja AUC-arvoja (1,2- ja 1,8-kertaisesti), sen ensisijaisten metaboliittien C_{max}- ja AUC-arvoja (3- ja 3,6-kertaisesti) ja CBD:n C_{max}- ja AUC-arvoja (2- ja 2-kertaisesti). Jos samanaikainen hoito CYP3A4:n estäjillä (esim. itrakonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) aloitetaan tai lopetetaan Sativex-hoidon aikana, annoksen uudelleen titraus voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Sativexin (4 suihketta) samanaikainen käyttö CYP2C9:n estäjä flukonatsolin (200 mg:n kapseli) kanssa suurensi THC:n keskimääräistä C_{max}-arvoa 22 % ja keskimääräistä AUC-arvoa 32 %. Myös altistus 11-OH-THC-metaboliitille suureni siten, että C_{max}-arvo suureni noin 2,1-kertaiseksi ja AUC-arvo suureni noin 2,5-kertaiseksi. Tämä osoittaa, että flukonatsoli voi estää sen myöhempää metaboliaa. Myös CBD:n C_{max}-arvo suureni noin 40 %, mutta AUC-arvo ei muuttunut oleellisesti. Altistus 7-OH-CBD:lle ei myöskään muuttunut oleellisesti, mutta altistuksen verenkierron olevalla CBD:n vähäisemmälle metaboliitille, 6-OH-CBD:n, havaittiin lisääntyneen (C_{max}- ja AUC-arvojen perusteella enimmillään 2,2-kertaiseksi). Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta täysin, mutta Sativexin ja vahvojen

CYP2C9:n estäjien samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen, sillä altistus THC:lle, CBD:lle ja niiden metaboliiteille saattaa suurentua.

Sytokromi P₄₅₀-entsyymin induktio

Rifampisiinihoidon (CYP3A4:n indusoija) havaittiin laskevan THC:n C_{max}- ja AUC-arvoja (40 % ja 20 %), sen ensisijaisten metaboliittien C_{max}- ja AUC-arvoja (85 % ja 87 %) ja CBD:n C_{max}- ja AUC-arvoja (50 % ja 60 %). Siksi samanaikaista hoitoa vahvoilla entsyymin induktoreilla (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali,mäkikuisma) pitäisi välttää aina kun se on mahdollista. Jos samanaikainen hoito katsotaan tarpeelliseksi, huolellista annoksen titrausta suositellaan, erityisesti kahden viikon kuluessa indusoijan käytön lopettamisen jälkeen.

Yleistä

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

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

Sativex voi yhdessä alkoholin kanssa vaikuttaa koordinaatio- ja keskittymiskykyyn sekä reagoitinopeuteen. Yleisesti ottaen on vältettävä alkoholijuomien nauttimista Sativex-hoidon aikana, erityisesti hoidon alussa ja annosta muutettaessa. Potilaille on kerrottava, että alkoholin nauttiminen Sativex-hoidon aikana voi johtaa additiivisiin keskushermostovaikutuksiin, jotka saattavat heikentää autolla ajoa ja kykyä käyttää koneita ja lisätä kaatumisriskiä.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Sativexin on havaittu indusoivan lääkkeitä metaboloivia entsyymejä ja kuljettajaproteiineja *in vitro*. Sativex voi heikentää systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten systeemisesti vaikuttavaa hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä sen lisäksi estemenetelmää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Sativexin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole riittävästi tietoa. Vaikka vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole havaittu, eläintutkimuksissa kannabinoidien on todettu vaikuttava spermatogneesiiin (kohta 5.3). Hedelmällisessä iässä olevien miesten ja naisten on siksi käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita pitää kehottaa käyttämään Sativex-hoidon aikana lisäehkäisynä hormonitonta tai luotettavaa estemenetelmää.

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Tämä lääke voi vaikuttaa kognitiivisiin toimintoihin ja potilaan kykyyn kuljettaa moottoriajoneuvoa turvallisesti. Lääkkeen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava seuraavista asioista:

- Lääke todennäköisesti vaikuttaa ajokykyyn.
- Potilas ei saa ajaa, ennen kuin tietää miten lääke vaikuttaa häneen.
- Tarkista, mitä kansallisessa lainsäädännössä sanotaan ajamisesta tämän lääkkeen vaikutuksen alaisena.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

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

* raportoitu pitkäkestoissa avoimissa tutkimuksissa:

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

Ks. myös kohdat 4.4, 4.5 ja 4.7.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Sativex-valmisteen tahallista yliannostuksesta ei ole tietoa. 257 potilasta sisältäneessä perusteellisessa Sativexin QT-tutkimuksessa, jossa otettiin 18 suihketta 20 minuutissa kahdesti vuorokaudessa, havaittiin merkkejä ja oireita yliannostuksesta/myrkytyksestä. Oireisiin kuului akuutteja myrkytysoireita (CB₁-agonismi) mukaan lukien huimaus, hallusinaatiot, harhaluulot, vainoharhaisuus, takykardia tai bradykardia, johon liittyi hypotensio. Kun suihkeita otettiin 18 kahdesti päivässä, kolmella 41 potilaasta havaittiin ohimenevä toksinen psykoosi, joka parantui hoidon lopettamisen myötä. 22 potilasta, jotka saivat kyseisen suositukset moninkertaisesti ylittävän annoksen, pystyivät olemaan mukana tutkimuksessa 5 päivää koko tutkimuksen keston ajan.

Yliannostustapauksessa hoito tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

Kolmanteen faasin 3 tutkimukseen sisältyi suunnitelmallinen 4-viikkoinen hoitojakso ennen satunnaistamista. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida hoidon jatkamisen etuja niiden potilaiden kohdalla, jotka saivat hoitovasteen aloitusjaksolla. 572 MS-tautia ja vaikeasti hoidettavaa spastisuutta

sairastavaa potilasta saivat kaikki neljän viikon ajan Sativexia yksöissokkotutkimuksessa. Neljän viikon lääkehoidon jälkeen 273 tutkimushenkilön spastisuuteen liittyvät oireet vähenivät ainakin 20 % NRS-asteikolla. Näistä 241 tutkimushenkilöä täytti tutkimuskriteerit satunnaistamista varten. 10 pisteen NRS-asteikolla keskimääräinen muutos hoidon alkuun verrattuna oli -3,0 pistettä. Nämä potilaat satunnaistettiin joko Sativex- tai lumeryhmään seuraavat 12 viikon kestoisen kaksoissokkovaiheen ajaksi. Hoito kesti yhteensä 16 viikkoa.

Kaksoissokkovaiheen aikana Sativexia saavien potilaiden keskimääräiset NRS-tulokset pysyivät vakaina (keskimääräinen muutos satunnaistamisesta NRS-asteikolla -0,19), kun taas keskimääräiset NRS-asteikon lukemat lumelääkkeeseen siirtyneiden potilaiden kohdalla suurenlivat (keskimääräinen muutos NRS-asteikolla oli +0,64 ja mediaanimuutos oli +0,29). Ero* hoitoryhmien välillä oli 0,84 (95 % CI -1,29, -0,40).

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

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

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

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

Potilaan arvio muutoksesta (Patient Global Impression of Change) (OR=1,71), hoitajan arvio muutoksesta (Carer Global Impression of Change) (OR=2,40) ja lääkärin arvio muutoksesta (Physician Global Impression of Change) (OR=1,96): kaikki viittasivat Sativexin tilastollisesti merkitsevään paremmuuteen lumelääkkeeseen nähden.

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

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

Pediatriset potilaat

Sativexin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa mukana olleilla 72 lapsella ja nuorella (iältään 8–18 vuotta) oli CP-oireyhtymä tai traumasta aiheutunut keskushermostovaurio. Lumekontrolloitua vaihetta seurasi 24 viikon pituinen avoin tutkimusvaihe. Tässä tutkimuksessa suurin sallittu vuorokausiannos oli 12 suihketta, ja titrausvaihe kesti 9 viikkoa. Lähtötilanteessa useimpien potilaiden motoriikka oli heikentynyt vaikeasti (Gross Motor Function Classification Scale -asteikon taso IV tai V). Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli muutos spastisuuden vaikeusasteessa numeerisella asteikolla 0–10 verrattuna lähtötilanteeseen, joka oli potilasta hoitavan henkilön ilmoittama tulomuuttuja.

Kaksitoista viikkoa kestäneen hoidon jälkeen spastisuuden vaikeusasteen keskimääräinen muutos numeerisella asteikolla lähtötilanteeseen verrattuna oli Sativex-hoitoa saaneessa ryhmässä –1,850 (keskihajonta 1,9275) ja lumevalmistetta saaneessa ryhmässä –1,573 (keskihajonta 2,0976). Ryhmien välinen pienimpien neliosummien keskiarvojen ero (–0,166, 95 %:n luottamusväli –1,119, 0,787) ei ollut tilastollisesti merkittävä ($p = 0,7291$).

Tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuutta koskevia seikkoja.

Käytöstä alle 8-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole tietoja (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Kun Sativex-valmistetta otetaan yhdessä ruuan kanssa, THC:n keskimääräiset C_{max} - ja AUC-arvot olivat 1,6 ja 2,8 kertaa korkeammat paaston aikaisiin arvoihin verrattuna. Vastaavat luvut CBD:n kohdalla olivat 3,3- ja 5,1-kertaiset.

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

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

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

Sativexin, höyrystetyn THC -uutteen ja poltetun kannabiksen farmakokineettiset muuttajat

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

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

Jakautuminen

Koska kannabinoidit ovat erittäin lipofiilisiä, ne imeytyvät ja jakautuvat nopeasti kehon rasvakudokseen. Sativexin suonteloon annostelun jälkeen THC:n veripitoisuudet ovat matalammat kuin mitä saavutetaan sisään hengittämällä sama THC-annos, koska imeytyminen on hitaampaa ja uudelleen jakautuminen rasvakudoksiin nopeaa. Lisäksi osa THC:stä metaboloituu maksassa (alkureitin metabolia) THC:n ensisijaiseksi metaboliitiksi 11-OH-THC, joka käy sen jälkeen läpi oksidaation 11-nor-9-COOH-THC:ksi, joka on THC:n yleisimmin tavattu metaboliitti. CBD metaboloituu vastaavasti 7-OH-CBD:ksi. THC sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (~97 %). THC- ja CBD voivat varastoitua jopa neljäksi viikoksi rasvakudoksiin, mistä ne vapautuvat hitaasti subterapeuttisina pitoisuuksina takaisin verenkiertoon, metaboloituvat ja poistuvat elimistöstä virtsan ja ulosteen mukana.

Metabolia

THC ja CBD metaboloituvat maksassa. Lisäksi osa THC:stä metaboloituu maksassa (alkureitin metabolia) THC:n ensisijaiseksi metaboliitiksi 11-OH-THC, joka käy sen jälkeen läpi oksidaation 11-nor-9-COOH-THC:ksi, joka on THC:n yleisimmin tavattu metaboliitti. CBD metaboloituu vastaavasti 7-OH-CBD:ksi. Maksan $P_{450}2C9$ -isoentsyymi katalysoi ensisijaisen metaboliitin 11-OH-THC muodostumista ja 11-OH-THC metaboloituu edelleen maksassa muiksi yhdisteiksi kuten 11-nor-karboksi- Δ^9 -THC:ksi (THC-COOH), joka on ihmisen plasmassa ja virtsassa yleisimmin tavattu metaboliitti. $P_{450}3A$ -alaryhmä toimii katalyyttina pienempien hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumisessa. CBD metaboloituu suuressa määrin, ja virtsasta on tunnistettu yli 33 metaboliittia. Yleisin metaboliareitti on hydroksylaatio ja oksidaatio C-7-asemassa, jota seuraa hydroksylaatio pentyyli- ja propenyyliryhmissä. Tunnistettu oksidaation päämetaboliitti on CBD-7-happo, joka sisältää hydroksietyyli-ivuketjun.

Ks. kohdasta 4.5 tiedot lääkkeen yhteisvaikutuksista ja sytokromi P_{450} -entsyymijärjestelmän välityksellä tapahtuvasta metaboliasta.

Kuljettajaproteiinit

Sativex ei estänyt *in vitro* seuraavia kuljettajaproteiineja kliinisesti oleellisina pitoisuuksina: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 ja P-glykoproteiini.

Eliminaatio

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

annoksen kohdalla 3,72 tuntia (THC) ja 6,39 tuntia (CBD) ja 8 suihketta sisältävän annoksen kohdalla 5,25 tuntia (THC) ja 9,36 tuntia (CBD).

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

Erityisessä maksan vajaatoimintaa koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa Sativex sumutteen suuonteloon 4 sumutuskerran kerta-annos (10,8 mg THC:tä ja 10 mg CBD:tä) ei osoittanut merkittävää eroa THC:n tai CBD:n puhdistumassa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden verrokkien välillä. Kohorteissa, joissa tutkittavilla oli keskivaiketta tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa, puhdistuma oli kuitenkin huomattavasti vähentynyt ja eliminaation puoliintumisaika pidentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön
Propyleeniglykoli
Piparminttuöljy

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Säilyvyys käytössä ensimmäisen avaamisen jälkeen:
10 ml sumutepullo: 42 vuorokautta avaamispäivästä

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2-8°C).

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

Säilytettävä pystyasennossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskooko: 10 ml.

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

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

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30430

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.11.2012

Uudistamispäivämäärä 03.12.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sativex munhålespray

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje milliliter innehåller:

38-44 mg och 35-42 mg av två extrakt (mjuka extrakt) av *Cannabis sativa* L., folium cum flore (Cannabis blad och blomma) motsvarande 27 mg delta-9-tetrahydrocannabinol och 25 mg cannabidiol.
Extraktionsmedel: flytande koldioxid.

Varje 100 mikroliter spraydos innehåller:

2,7 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) och 2,5 mg cannabidiol (CBD) från *Cannabis sativa* L.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 100 mikroliter spraydos innehåller upp till 40 mg etanol.

Varje 100 mikroliter spraydos innehåller 52 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munhålespray, lösning.

En gul/brun lösning i sprayflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sativex är indicerat som behandling för att lindra symtom hos vuxna patienter med måttlig till allvarlig spasticitet orsakad av multipel skleros (MS), och som inte har svarat tillfredsställande på annan medicinerings mot spasticitet och uppvisar en kliniskt signifikant förbättring av symtom relaterade till spasticitet under en inledande försöksbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Sativex ska endast användas i munhålan.

Sativex är avsedd att användas som tilläggsbehandling till patientens aktuella medicinerings mot spasticitet.

Behandlingen bör inledas och övervakas av läkare med specialistkompetens avseende denna patientgrupp.

Vuxna:

Sprayflaskan ska skakas före användning och sprayen ska riktas mot olika områden i munhålan varje gång den används.

Patienterna ska informeras om att det kan ta upp till 2 veckor att komma fram till optimal dosering och att biverkningar kan uppträda under denna tid, varav yrsel är den vanligaste. Dessa biverkningar är vanligtvis lindriga och försvinner efter ett par dagar. Läkare bör emellertid överväga om den aktuella

doseringen ska bibehållas, reduceras eller åtminstone tillfälligt avbrytas, beroende på hur allvarliga eller intensiva biverkningarna är.

För att minska variabiliteten av biotillgängligheten hos varje enskild patient ska administreringen av Sativex standardiseras så långt som möjligt i förhållande till matintag (se avsnitt 4.5). En ny dositering kan krävas då behandling med vissa läkemedel påbörjas eller avslutas (se avsnitt 4.5).

Titreringsperiod:

En titreringsperiod krävs för att optimal dosering ska uppnås. Antalet sprayningar och tidpunkter för administrering varierar mellan patienter.

Antalet sprayningar ska ökas varje dag enligt schemat i tabellen nedan. Eftermiddags/kvällsdosen kan tas när som helst mellan kl. 16 och sänggående. När morgondosen introduceras kan den tas när som helst mellan uppvaknande och lunchtid. Patienten kan fortsätta att gradvis öka dosen med 1 sprayning om dagen, upp till max 12 sprayningar per dag, tills optimal lindring av symtomen har uppnåtts. Det ska gå minst 15 minuter mellan sprayningarna.

Dag	Antal sprayningar på morgonen	Antal sprayningar på kvällen	(Totalt antal sprayningar per dag)
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

Underhållsdos:

Efter titreringsperioden ska patienterna fortsätta med den uppnådda optimala dosen. Mediandosen i kliniska försök för patienter med multipel skleros är åtta sprayningar per dag. När den optimala dosen har uppnåtts kan patienterna fördela doserna över dagen efter individuell respons och tolerans.

Återtitrering uppåt eller nedåt kan vara tillrådligt om svårighetsgraden hos patientens tillstånd förändras, om samtidig medicinering ändras eller om besvärande biverkningar uppstår. Doser större än 12 sprayningar per dag rekommenderas inte.

Bedömning av läkare:

En grundlig utvärdering av hur allvarliga de spasticitetsrelaterade symtomen är och hur patienten svarar på konventionell spasticitetsmedicinering ska utföras innan behandlingen påbörjas. Sativex är endast indicerat för patienter med måttlig till allvarlig spasticitet och som har svarat otillfredsställande på annan medicinering mot spasticitet. Efter fyra veckors behandling ska läkare utvärdera hur patienten svarat på Sativex. Om ingen kliniskt signifikant förbättring av de spasticitetsrelaterade symtomen kan ses under denna inledande försöksperiod, ska behandlingen avbrytas. I de kliniska prövningarna definierades detta som en minst 20-procentig förbättring på en av patienterna självskattad numerisk skala från 0 till 10 (se avsnitt 5.1). Värdet av långsiktig behandling bör bedömas återkommande.

Pediatrik population

Sativex rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. En randomiserad placebokontrollerad studie har utförts på barn och ungdomar med cerebral pares eller traumatisk skada i centrala nervsystemet och resultaten var negativa avseende effekt. Uppgifterna beskrivs i avsnitt 5.1.

Äldre

Inga särskilda studier har utförts på äldre patienter, även om patienter upp till 90 års ålder har varit inkluderade i kliniska prövningar. Eftersom äldre patienter kan vara mer benägna att utveckla negativa CNS-reaktioner, ska dock försiktighet iaktas gällande personlig säkerhet vid till exempel tillagning av varm mat och varma drycker.

Patienter med signifikant nedsatt lever- eller njurfunktion

Det saknas data för upprepad dosering till patienter med nedsatt leverfunktion. Sativex kan administreras till patienter med mildt nedsatt leverfunktion utan någon dosjustering. Administrering till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte på grund av att det saknas information om eventuell ansamling av THC och CBD vid långvarig användning (se avsnitt 5.2).

Det finns inga studier på patienter med nedsatt njurfunktion. I denna subpopulation kan emellertid effekterna av Sativex bli förstärkta eller förlängda. Täta kliniska bedömningar av läkare rekommenderas för dessa patientgrupper.

4.3 Kontraindikationer

Sativex är kontraindicerat hos patienter som:

- är överkänsliga mot cannabinoider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- har egen känd eller misstänkt, eller i släkten förekommande, schizofreni eller annan psykotisk sjukdom; känd allvarlig personlighetsstörning eller annan signifikant psykisk störning än depression i samband med underliggande tillstånd
- ammar (med hänsyn till den avsevärda halten av cannabinoider som kan förväntas i bröstmjölken och därmed tänkbara negativa effekter på det ammade barnets utveckling)

4.4 Varningar och försiktighet

Lindrig eller måttlig yrsel rapporteras ofta. Detta inträffar oftast under behandlingens första veckor.

Förändring i puls och blodtryck har observerats efter den initiala dosintroduktionen, så försiktighet under den initiala dositeringen är väsentlig. Svinningshändelser har observerats vid Sativex-användning. Sativex bör inte användas av patienter med allvarliga kardiovaskulära sjukdomar. Vid försök på friska frivilliga med doser upp till 18 sprayningar två gånger per dag sågs emellertid inga kliniskt relevanta förändringar i QTc, PR eller QRS duration, hjärtfrekvens eller blodtryck.

Tills ytterligare information finns tillgänglig ska försiktighet iaktas vid behandling av patienter med epilepsi eller återkommande krampanfall i anamnesen.

Psykiska symtom som ångest, illusioner, humörsvängningar och paranoia idéer har rapporterats under behandling med Sativex. Dessa är troligtvis resultat av övergående CNS-effekter och är oftast milda till måttliga och vältolererade. De kan förväntas försvinna vid dosreducering eller behandlingsavbrott.

Desorientering (eller förvirring), hallucinationer och vanföreställningar eller övergående psykotiska reaktioner har också rapporterats, och i några få fall kan inte ett orsakssamband uteslutas mellan Sativex-administrering och självmordstankar. Vid alla dessa fall ska Sativex sättas ut omedelbart och patienten ska övervakas tills symtomen helt har försvunnit.

Fallrisken kan öka hos patienter vars spasticitet har reducerats och vars muskelstyrka är otillräcklig för att bibehålla statisk och dynamisk balans (kroppshållning och gång). Utöver ökad fallrisk skulle CNS-

biverkningar av Sativex kunna påverka olika aspekter av den personliga säkerheten, till exempel vid matlagning och beredning av varma drycker, framförallt för äldre patienter.

Även om det föreligger en teoretisk risk för en förstärkt effekt av muskelrelaxerande substanser som baklofen och benzodiazepiner som ökar fallrisken, har detta inte observerats i kliniska försök med Sativex. Patienterna ska emellertid informeras om risken.

Fertila kvinnor

Sativex kan minska effekten av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5).

Kvinnor i fertil ålder ska använda ett mycket effektivt preventivmedel under tiden de tar Sativex. För tillfället är det okänt huruvida Sativex minskar effekten av hormonella preventivmedel och kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska därför använda ett ytterligare preventivmedel under behandlingen och tre månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Graviditet och amning: se avsnitt 4.6.

Patienter som har missbrukat droger eller andra ämnen kan vara mer benägna att missbruka även Sativex (se avsnitt 5.1).

Plötslig utsättning av en långvarig behandling med Sativex har inte gett upphov till ett konsekvent mönster eller en tidsprofil av utsättningssymtom, och de troliga följderna begränsas till övergående rubbningar av sömn, känsloliv eller aptit hos en del patienter. Någon ökning av den dagliga dosen hos långtidsbehandlade patienter har inte noterats och patienternas rapporterade fall av ruskänsla är litet. Av dessa anledningar förmodas Sativex inte vara beroendeframkallande.

Biverkningar som kan relateras till läkemedlets administrerings sätt har rapporterats. Reaktionen på appliceringsstället bestod huvudsakligen av mild till måttlig sveda i samband med applicering. Vanliga appliceringsreaktioner inkluderar smärta vid applikationsstället, smärta och obehag i munnen, dysgeusi, munsår och glossodyn. Två fall av möjlig leukoplakia observerades, men inget av dessa fall konfirmerades histologiskt; ett tredje fall var ej relaterat. Med hänsyn till detta bör patienter som känner obehag eller sår vid applikationsstället variera applikationsstället i munnen och undvika att spraya på sår eller inflammerad slemhinna. Regelbundna undersökningar av den orala slemhinnan är att rekommendera vid långtidsbehandling. Om skador eller bestående munsår observeras ska medicineringen avbrytas tills fullständig läkning skett.

Patienter ska informeras om att det kan vara illegalt att ta med sig detta läkemedel till vissa andra länder. Patienter bör uppmanas att kontrollera den legala statusen för Sativex i aktuellt land före utlandsresa.

Hjälpämnen:

100 mikroliter Sativex-munhålespray innehåller upp till 40 mg etanol motsvarande 50 % v/v etanol. Den maximala dosen (för en vuxen som väger 70 kg) innehåller således ungefär 480 mg etanol motsvarande ungefär 10 ml öl eller 5 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller 52 mg propylenglykol per varje 100 mikroliter spraydos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hur Sativex påverkar andra läkemedel

In vitro observerades Sativex vara en reversibel hämmare av CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 och 2C19 vid koncentrationer som är väsentligt högre än de koncentrationer som förväntas vid klinisk användning. Undersökningar *in vitro* visade också att Sativex hade potential för tidsberoende hämning av CYP3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Inaktiveringen av CYP3A4-enzymet förväntas vara snabb. Samtidig administrering av Sativex med andra substrat för CYP3A4 kan orsaka ökning av plasmakoncentrationen för det samtidigt administrerade läkemedlet. Det rekommenderas att doseringen för sådana läkemedel ses över.

Data från en *in vitro*-studie där CYP-inducering undersöktes tyder på att koncentrationer av THC och CBD i plasma till följd av kliniska doser Sativex kan vara tillräckligt för att orsaka inducering av CYP1A2, 2B6 och CYP3A4 på mRNA-nivå. Samtidig administrering av Sativex med andra läkemedel som metaboliseras via dessa cytokrom P-450 enzymer kan påskynda metabolismen och minska effekten av dessa läkemedel, såsom kumariner, statiner, betablockerare och kortikosteroider. När känsliga CYP-substrat administreras samtidigt med Sativex rekommenderas att dessa läkemedels dosering ses över.

UGT-enzym

I en *in vitro*-studie hämmade Sativex UGT-enzymen UGT1A9 och UGT2B7 vid koncentrationer som kan uppnås vid klinisk användning. Försiktighet ska iakttagas vid samtidig förskrivning av Sativex med läkemedel som uteslutande metaboliseras av båda eller någondera av dessa UGT-enzym (t.ex. propofol och vissa antivirala medel). Patienter med genetiska glukuronideringssjukdomar (t.ex. Gilberts sjukdom) kan uppvisa ökade koncentrationer av bilirubin i serum och måste behandlas med försiktighet vid samtidig administrering av Sativex.

Hur Sativex påverkas av andra läkemedel

De två huvudkomponenterna i Sativex, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) och cannabidiol (CBD), metaboliseras av cytokrom P₄₅₀-enzymssystemet.

Hämning av cytokrom P-450 enzym

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav en ökning av C_{max} och AUC av THC (1,2- respektive 1,8-faldig), dess primära metabolit (3- respektive 3,6-faldig) och av CBD (2- respektive 2-faldig). Om samtidig behandling med CYP3A4-hämmare (t.ex. itrakonazol, ritonavir, klaritromycin) inleds eller avbryts under behandling med Sativex kan därför en ny dositering behövas (se avsnitt 4.2).

Samtidig behandling med Sativex (4 sprayningar) och CYP2C9-hämmaren flukonazol (200 mg kapslar) orsakade en ökning av genomsnittligt C_{max} för THC på 22 % och genomsnittligt AUC på 32 %. Exponering för metaboliten 11-OH-THC ökade också cirka 2,1-faldigt och 2,5-faldigt för C_{max} respektive AUC, vilket tyder på att flukonazol kan hämma påföljande metabolism. C_{max} för CBD ökade också med cirka 40 %, men ingen signifikant förändring i AUC sågs. Inte heller sågs någon signifikant förändring i exponeringen för 7-OH-CBD, även om en ökning av CBD-metaboliten 6-OH-CBD, som cirkulerar i mindre mängder i blodet, sågs (upp till 2,2-faldigt baserat på C_{max} och AUC). Den kliniska betydelsen av denna läkemedelsinteraktion är inte helt känd, försiktighet ska dock iakttagas vid samtidig administrering av Sativex med potenta CYP2C9-hämmare, eftersom detta kan orsaka en ökad exponering för THC, CBD och deras metaboliter.

Inducering av cytokrom P-450 enzym

Efter behandling med CYP3A4-induceraren rifampicin observerades minskningar av C_{max} och AUC av THC (40% respektive 20% reduktion), dess primära metabolit (85% respektive 87% reduktion) och av CBD (50% respektive 60% reduktion). Därför bör samtidig behandling med starka enzyminducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesört) undvikas när detta är möjligt. Om det ändå anses nödvändigt rekommenderas noggrann dositering, särskilt de första två veckorna efter att behandlingen med induceraren avslutats.

Allmänt

Försiktighet ska iakttagas vid samtidig användning av hypnotika, sedativa och läkemedel med potentiellt sederande effekter, eftersom de sederande och muskelrelaxerande effekterna kan vara additiva.

Inget större antal negativa incidenter har inträffat hos patienter som redan stått på andra läkemedel mot spasticitet och lagt till Sativex. Trots detta ska försiktighet iakttagas vid samtidig administrering med Sativex, eftersom en minskning av muskeltonus och muskelkraft kan uppträda, varvid fallrisken kan öka.

Sativex kan interagera med alkohol, vilket påverkar koordination, koncentration och reaktionsförmåga. Generellt ska alkoholhaltiga drycker undvikas under Sativex-behandling, speciellt i början av

behandlingen och vid dosändringar. Patienter ska informeras om att om de dricker alkohol när de använder Sativex, kan ytterligare CNS-effekter försämra deras förmåga att köra bil eller använda maskiner, samt öka risken för fallolyckor.

Hormonella preventivmedel

Det har observerats att Sativex inducerar transportörer och enzymer som metaboliserar läkemedel *in vitro*. Sativex kan minska effekten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel och kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel ska därför också använda en barriärmetod.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Studier av hur Sativex påverkar människans reproduktion är otillräckliga. Även om ingen påverkan har setts på fertilitet, har oberoende forskning på djur funnit att cannabinoider påverkar spermatogenesisen (se avsnitt 5.3).

Därför ska män och kvinnor i fertil ålder använda effektiv preventivmetod under behandlingstiden och under tre månader efter avslutad behandling.

Patienter som använder hormonella preventivmedel ska rekommenderas att använda en alternativ, icke-hormonell metod/pålitlig barriärmetod under behandling med Sativex.

Graviditet

Sativex ska inte användas under graviditet såvida inte eventuella risker för fostret anses vara av underordnad betydelse i förhållande till behandlingens positiva effekter.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurstudier har visat utsöndring av Sativex/metaboliter i mjölk (för detaljer se avsnitt 5.3).

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Sativex är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I fertilitetsstudier på gnagare sågs ingen påverkan av behandling med Sativex hos hanar eller honor. Det fanns ingen påverkan på fertiliteten hos avkomman till honor som behandlats med Sativex.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sativex kan orsaka biverkningar som till exempel yrsel och sömnhet, vilket kan försämra omdömesförmågan och förmågan att utföra uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet. Patienterna ska inte framföra fordon, använda maskiner eller delta i någon riskfylld aktivitet, om de upplever någon signifikant CNS-påverkan så som yrsel eller sömnhet. Patienterna bör vara medvetna om att Sativex i några fall har orsakat medvetlöshet.

Detta läkemedel kan försämra kognitiv förmåga och påverka patientens förmåga att framföra fordon på ett säkert sätt. Vid förskrivning av detta läkemedel ska patienterna informeras om följande:

- Detta läkemedel påverkar sannolikt din förmåga att framföra fordon.
- Framför inte fordon innan du vet hur läkemedlet påverkar dig.
- Kontrollera nationell lagstiftning gällande kraven för framförande av fordon under påverkan av detta läkemedel.

4.8 Biverkningar

Den kliniska prövningen av Sativex har hittills inkluderat över 1 500 patienter med MS i placebokontrollerade studier och långvariga, öppna studier där somliga patienter använde upp till 48 sprayningar per dag.

De vanligaste inrapporterade biverkningarna under de första fyra veckornas behandling var yrsel, vilket huvudsakligen uppträdde under början av titreringsperioden, och trötthet. Dessa reaktioner är vanligen milda till måttliga och försvinner inom ett par dagar även om behandlingen fortgår (se avsnitt 4.2). När det rekommenderade dositeringsschemat användes minskade förekomsten av yrsel och trötthet avsevärt under de första veckorna.

Frekvensen av biverkningar som troligen är relaterade till Sativex, utifrån rapporter från placebokontrollerade studier på patienter med MS, anges nedan (organsystemklassificerade enligt MedDRA). (Några av dessa biverkningar kan bero på det underliggande tillståndet).

* rapporterade i längre, öppna studier:

MedDRA organsystemklasser	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100
Infektioner och infestationer			faryngit
Metabolism och nutrition		anorexi (inklusive minskad aptit), ökad aptit	
Psykiska störningar		depression, desorientering, dissociation, upprymdhet,	hallucination (ospecificerad, audio/visuell), illusion, paranoia, suicidala tankar, vanföreställningar*
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel	amnesi, balansrubbing, koncentrationssvårigheter, dysartri, dysgeusi, letargi, minnesrubbingar sömnhet	synkope
Ögon		dimsyn	
Öron och balansorgan		yrsel	
Hjärtat			palpitationer, takykardi
Blodkärl			hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			halsirritation
Magtarmkanalen		förstoppning, diarré, mun-torrhet, glossodyn, sår i munhålan, illamående, obehag i munnen, smärtor i munnen, kräkningar	smärta i övre delen av buken, missfärgad munslemhinna*, rubbing i munslemhinnan, flagnande munslemhinna*, stomatit, missfärgade tänder
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	trötthet	smärta på appliceringsstället, kraftlöshet, onormal känsla, onykterhets känsla, olust	irritation på appliceringsstället
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		fall	

Ett fall av ventrikulär tvåslagspuls har rapporterats, men detta var i samband med akut nöfallergi.

Se även avsnitt 4.4, 4.5 och 4.7.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt

att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av avsiktlig överdosering med Sativex. I en grundlig QT-studie av Sativex hos 257 personer, med 18 sprayningar tagna under en 20-minutersperiod två gånger dagligen, noterades emellertid symtom på överdosering/förgiftning. Dessa bestod av reaktioner som vid akut förgiftning (CB₁-agonism) och inkluderade yrsel, hallucinationer, vanföreställningar, paranoia, takykardi eller bradykardi med hypotoni. Hos 3 av 41 personer som doserat med 18 sprayningar två gånger dagligen utvecklades en övergående toxisk psykos, som försvann då behandlingen upphörde. Tjugotvå personer som erhöll denna kraftigt förhöjda dos, jämfört med rekommenderad dosering, fullföljde den 5 dygn långa testperioden utan problem.

I händelse av överdosering ska behandlingen vara symtomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga analgetika och antipyretika

ATC-kod: N02BG10

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sativex för en eller flera grupper av den pediatrika populationen med spasticitet (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Verkningsmekanism

Som en del av människans endocannabinoida system (ECS) förekommer de cannabinoida receptorerna CB₁ och CB₂ främst vid nervslut, där de har betydelse för retrograd reglering av den synaptiska funktionen. THC fungerar som partiell agonist till både CB₁- och CB₂-receptorerna och imiterar effekten av endocannabinoiderna, vilka kan modulera effekterna av signalsubstanserna (t.ex. reducera effekten av stimulerande [exciterande] signalsubstanser som glutamat).

I djurmodeller med MS och spasticitet har CB-receptoragonister visat sig lindra stelhet i armar och ben samt förbättra den motoriska funktionen. Dessa effekter hindras av CB-antagonister, och möss vars CB₁-receptorer är utslagna uppvisar allvarligare spasticitet. I musmodellen CREAE (chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis) gav Sativex en dosrelaterad minskning av stelhet i bakbenen.

Klinisk effekt och säkerhet

Sativex har studerats vid dosering upp till 48 sprayningar/dag i kontrollerade kliniska prövningar i upp till 19 veckor på mer än 1 500 patienter med MS. I de viktigaste testerna, för att utvärdera effekt och säkerhet med Sativex vid behandling för att lindra symtom hos patienter med måttlig till allvarlig spasticitet orsakad av multipel skleros (MS), mättes effekten huvudsakligen med en numerisk 0-10-gradig skala (Numeric Rating Scale) där patienterna skattade den genomsnittliga nivån för sina spasticitetsrelaterade symtom under de senaste 24 timmarna, där 0 anger ingen spasticitet och 10 är den värsta tänkbara spasticiteten.

I en första Fas III-placebokontrollerad prövning under en 6-veckorsperiod var skillnaden mot placebo statistiskt signifikant, men skillnaden mellan behandlingarna med 0,5 till 0,6 punkter på den 0-10-gradiga NRS-skalan hade tveksam klinisk relevans. I en responderanalys med responderkriteriet mer än en 30-procentig reduktion på NRS-skalan svarade 40% av Sativexpatienterna och 22% av placebopatienterna på behandling.

En andra Fas III-studie under 14 veckor visade ingen signifikant effekt av behandlingen. Skillnaden mot placebo på NRS-skalan var 0,2 punkter.

Det antogs att en kliniskt användbar behandlingseffekt hos några patienter delvis doldes av data från non-responders i analyserna av genomsnittliga förändringar. I analyser där NRS-resultat jämfördes med patientens totala intryck av förändringen (global impression of change/PGI) bedömdes ett 19-procentigt NRS-resultat representera en kliniskt relevant förbättring på PGI och ett resultat på 28% som en stor förbättring på PGI. I post hoc-kombinerade forskningsanalyser av de två ovan nämnda prövningarna visade sig en försöksperiod på fyra veckor med minst 20-procentig minskning av NRS-resultaten vara förutsäggande för en möjlig respons, definierad som en 30-procentig reduktion.

En tredje Fas III-prövning innehöll en formaliserad terapeutisk testperiod om fyra veckor före randomisering. Syftet med prövningen var att bedöma nyttan av fortsatt behandling för patienter som svarar på behandling initialt. 572 patienter med MS och refraktär spasticitet fick alla enkelblind Sativexbehandling under fyra veckor. Efter fyra veckors aktiv behandling hade 273 patienter uppnått minst en 20-procentig minskning av spasticitetssymtomen enligt NRS; av dessa uppfyllde 241 patienter inträdeskriteriet för randomisering, med en genomsnittlig förändring från behandlingens start på -3,0 på den 10-gradiga NRS-skalan. Dessa patienter randomiserades sedan till antingen fortsatt aktiv behandling eller placebo under en 12-veckors dubbelblind fas, med en total behandlingstid om 16 veckor.

Under den dubbelblinda fasen förblev den genomsnittliga NRS-poängen stabil för de patienter som fick Sativex (genomsnittlig NRS-förändring från randomisering var -0,19), medan den genomsnittliga NRS-poängen för de patienter som bytte till placebo ökade (genomsnittlig NRS-förändring var +0,64, och median förändring var +0,29). Skillnaden* mellan de behandlade grupperna var 0,84 (95% CI -1,29, -0,40).

* Skillnaden justerad för center, baslinje-NRS och ambulerande status.

Av de patienter som hade en 20%-ig reduktion från screening i NRS-resultat i vecka 4 och i prövningen fortsättningsvis fick randomiserad behandling, nådde 74% (Sativex) och 51% (placebo) en 30%-ig reduktion i vecka 16.

Resultaten under den randomiserade 12-veckorsfasen visas nedan för de sekundära effektmåtten. De flesta sekundära effektmåtten visade ett liknande mönster som NRS-resultatet, och patienter som fortsatte ta Sativex bibehöll förbättringen som observerats under den initiala 4-veckors långa behandlingsperioden, medan patienter som bytt till placebo försämrades.

Modified Ashworth Score för spasticitet: Sativex -0,1; placebo +1,8 ;
justerad differens -1,75 (95% CI -3,80, 0,30)

Spasmfrekvens (per dag): Sativex -0,05; placebo +2,41;
justerad differens -2,53 (95% CI -4,27, -0,79)

Sömnrubbnings vid spasticitet: Sativex -0,25; placebo +0,59;
(0 till 10 NRS) justerad differens -0,88 (95% CI -1,25, -0,51)

Klockad 10 meters promenad (sek.): Sativex -2,3; placebo +2,0;
justerad differens -3,34 (95% CI -6,96, 0,26)

Motricity index (arm och ben): Inga skillnader mellan behandlingsgrupperna observerades.

Barthel Activities of Daily Living: Oddskvoten för förbättring: 2,04
(Barthels ADL-index)

Vårdtagares totala intryck av förändring (OR=1,71), vårdares totala intryck av förändring (OR=2,40) och läkares totala intryck av förändring (OR=1,96) visade alla en statistiskt signifikant överlägsen effekt av Sativex jämfört med placebo.

Vinsten med fortsatt behandling i ett långt perspektiv studerades i en placebokontrollerad parallellgrupp, en randomiserad utsättningsstudie av patienter som använde Sativex under en lång tid. 36 patienter med en genomsnittlig användningstid av Sativex på 3,6 år före studien randomiserades till antingen fortsatt behandling med Sativex eller byte till placebo under 28 dygn. Det primära effektmåttet var tid till misslyckad behandling, definierad som tiden från första dagen med randomiserad behandling till en 20-procentig ökning av NRS, eller förtida utsättning av randomiserad behandling. Misslyckad behandling upplevdes av 44% av patienterna som fått Sativex och 94% av patienterna som fått placebo, riskkvot 0,335 (95% CI 0,16, 0,69).

I en studie utformad för att identifiera Sativex missbrukspotential, skilde sig en dosering med 4 sprayningar med Sativex vid samma tillfälle inte signifikant från placebo. Högre doser av Sativex på 8 till 16 sprayningar vid samma tillfälle, visade på missbrukspotential jämförbar med motsvarande dos dronabinol, en syntetisk THC. I en QTc-studie tolererades en dos om 4 sprayningar med Sativex under 20 minuter två gånger dagligen väl, men en markant supratherapeutisk dos om 18 sprayningar med Sativex under 20 minuter två gånger dagligen resulterade i signifikant psykoaktivitet och försämrad kognition.

Pediatrik population

Effekten och säkerheten för Sativex utvärderades i en 12 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 72 barn och ungdomar i åldern 8–18 år som hade cerebral pares eller traumatisk skada i centrala nervsystemet. Den placebokontrollerade fasen följdes av en 24 veckor lång öppen förlängningsfas. Den maximala tillåtna dygnsdosen i denna studie var 12 sprayningar och dosen titrerades under loppet av 9 veckor. Vid baslinjen hade de flesta patienter kraftigt försämrad motorik (nivå IV eller V på skalan Gross Motor Function Classification Scale). Det primära effektmåttet var förändringen i spasticitetens svårighetsgrad från baslinjen mätt på en numerisk betygsskala från 0 till 10, vilket är ett resultatmått som rapporterades av vårdgivaren.

Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i spasticitetens svårighetsgrad $-1,850$ (standardavvikelse $1,9275$) för deltagare som behandlades med Sativex och $-1,573$ (standardavvikelse $2,0976$) för deltagare som fick placebo. Minstakvadrat-medelvärde för skillnaden mellan de två grupperna ($-0,166$, 95% CI $-1,119$, $0,787$) var inte statistiskt signifikant ($p=0,7291$).

Ingen ny säkerhetsinformation identifierades i denna studie.

Inga data finns tillgängliga för barn under 8 år (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av Sativex (fyra sprayningar), absorberas både THC och CBD relativt snabbt och uppträder i plasma inom 15 minuter efter en administrering i munhålan. Med Sativex erhöles ett genomsnittligt C_{max} på cirka 4 ng/ml ungefär 45-120 minuter efter administrering av en enda dos om 10,8 mg THC och tolererades generellt väl, med få tecken på signifikant psykoaktivitet.

När Sativex administrerades tillsammans med mat var C_{max} och AUC för THC 1,6- och 2,8 gånger högre jämfört med vid fastande tillstånd. Motsvarande parametrar för CBD ökade 3,3 och 5,1 gånger.

Det förekommer en hög grad av variabilitet i farmakokinetiska parametrar mellan patienter. Efter administrering av en enda dos Sativex (fyra sprayningar) på fastande mage visade den genomsnittliga plasmanivån av THC 57,3% CV för C_{max} (intervall 0,97-9,34 ng/ml) och 58,5% CV för AUC (intervall 4,2 -30,84 tim*ng/ml). På liknande sätt var % CV för CBD 64,1% (intervall 0,24-2,57 ng/ml) respektive

72,5% (intervall 2,18 -14,85 tim*ng/ml) för samma parametrar. Efter dosering nio dagar i följd var % CV-värdena för samma parametrar 54,2% (C_{max} intervall = 0,92 -6,37) och 37,4% (AUC_{0-t} = 5,34 -15,01 tim*ng/ml) för THC respektive 75,7% (C_{max} intervall 0,34 -3,39 ng/ml) och 46,6% (AUC_{0-t} = 2,40 -13,19 tim*ng/ml) för CBD.

Det förekommer en hög grad av variabilitet i farmakokinetiska parametrar bland patienterna efter enstaka och upprepad dosering. Av 12 vårdtagare som fick fyra sprayningar med Sativex som enda dos uppvisade åtta en reduktion av C_{max} efter nio dagar av upprepade doseringar, medan tre uppvisade ökning (1 bortföll). Gällande CBD uppvisade sju en reduktion av C_{max} efter upprepade doseringar, medan fyra uppvisade ökning.

När Sativex administreras i munhålan är plasmanivåerna av THC och andra cannabinoider lägre jämfört med de nivåer som ses efter inhalation av cannabinoider i liknande dos. En dos om 8 mg vaporiserat THC-extrakt administrerat via inhalation resulterade i genomsnittligt plasma C_{max} på mer än 100 ng/ml inom några få minuter efter administrering och i signifikant psykoaktivitet.

Tabell som visar farmakokinetiska parametrar för Sativex, förångat THC-extrakt och rökt cannabis

	C_{max} THC ng/ml	T_{max} THC minuter	$AUC_{(0-t)}$ THC ng/ml/min
Sativex (ger 21,6 mg THC)	5,40	60,0	1362
Inhalerat förångat THC-extrakt (ger 8 mg THC)	118,6	17,0	5987,9
Rökt cannabis* (ger 33,8 mg THC)	162,2	9,0	Inga data

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

Distribution

Eftersom cannabinoider är mycket lipofila absorberas de snabbt och distribueras till kroppsfettet. Koncentrationerna i blodet efter det att Sativex administrerats i munhålan är lägre än de som erhålls vid inhalation av samma dos THC, eftersom absorptionen är långsammare och redistributionen till fettvävnad är snabb. Dessutom genomgår THC hepatiske first-pass-metabolism till 11-OH-THC, THC:s första metabolit, som sedan genomgår fortsatt oxidering till 11-nor-9-COOH-THC, den mest förekommande metaboliten av THC, och CBD på liknande sätt till 7-OH-CBD. THC binds till protein i hög utsträckning (~97%). THC och CBD kan lagras så länge som fyra veckor i fettvävnaden, varifrån de sakta frigörs i subterapeutiska nivåer tillbaka till blodbanan, metaboliseras och utsöndras via urin och avföring.

Metabolism

THC och CBD metaboliseras i levern. Dessutom genomgår THC hepatiske first-pass-metabolism till 11-OH-THC, THC:s första metabolit, som sedan genomgår fortsatt oxidering till 11-nor-9-COOH-THC, den mest förekommande metaboliten av THC, och CBD på liknande sätt till 7-OH-CBD. Människans hepatiske P_{450} 2C9-isozym katalyserar bildandet av 11-OH-THC, den primära metaboliten, vilken metaboliseras vidare av levern till andra föreningar inklusive 11-nor-karboxi- Δ^9 -THC (THC-COOH), den mest förekommande metaboliten i mänsklig plasma och urin. Underfamiljen P_{450} -3A katalyserar bildandet av andra hydroxyleterade metaboliter, som förekommer i lägre utsträckning. CBD metaboliseras i hög grad och fler än 33 metaboliter har identifierats i urin. Den huvudsakliga metabolismvägen är hydroxylering och oxidation vid C-7, följt av ytterligare hydroxylering i pentyl- och propenylgrupperna. Den viktigaste oxiderade metaboliten som identifierats är CBD-7-oic syra som innehåller en hydroxietyl-sidokedja.

Se avsnitt 4.5 för information om läkemedelsinteraktioner och metabolism via cytokrom P_{450} -enzymssystemet.

Transportörer

Sativex hämmade inte följande transportörer vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 och P-glykoprotein.

Eliminering

I kliniska prövningar med Sativex visar en non-compartment PK-analys att första ordningens terminala halveringstid i plasma är 1,94, 3,72 och 5,25 timmar för THC och 5,28, 6,39 och 9,36 för CBD efter administrering av 2, 4 respektive 8 sprayningar.

Enligt tidigare forskning sker elimineringen av orala cannabinoider från plasma i två faser, med en initial halveringstid på ungefär fyra timmar, och med terminala halveringstider för eliminering i storleksordningen 24 till 36 timmar eller mer. Cannabinoider distribueras till hela kroppen; de är mycket lipidlösliga och ackumuleras i fettvävnad. Frigörandet av cannabinoider från fettvävnad svarar för den förlängda terminala halveringstiden för eliminering.

I en specifik farmakokinetisk studie på patienter med nedsatt leverfunktion visade en enkel dos munhålespray bestående av 4 sprayningar Sativex (10,8 mg THC och 10 mg CBD) ingen signifikant skillnad i THC:s och CBD:s clearance mellan patienter med mildt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Dock sågs kraftigt nedsatt clearance och förlängd halveringstid för eliminering i gruppen av försökspersoner med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar mycket högre än maximal exponering hos människa, vilket tyder på ringa relevans för klinisk användning.

Reprotoxiska studier genomförda med de THC- och CBD-extrakt som finns i Sativex visade inga negativa effekter på vare sig manlig eller kvinnlig fertilitet, baserat på antal djur som parade sig, antal fertila individer av han- eller honkön, samt på parnings- eller fertilitetsindex. Bitesticklarnas vikt var lägre vid en "ingen-effekt"-doseringsnivå om 25 mg/kg/dag (150 mg/m²) för manlig fertilitet. Doseringsnivåerna för "ingen-effekt" på tidig embryo- och fosteröverlevnad, i studier på råttor, var uppskattningsvis 1 mg/kg/dag (6 mg/m²), vilket är nära, eller mindre än trolig maximal mänsklig doseringsnivå av Sativex. Ingenting tydde på teratogen aktivitet, vare sig hos råttor eller kanin, vid doseringsnivåer kraftigt över sannolikt maximala mänskliga doseringsnivåer. I en pre- och postnatal studie på råttor försämrades emellertid avkommans överlevnadsgrad och råttans modersinstinkt vid doser på 2 och 4 mg/kg/dag (12 respektive 24 mg/m²). Uppgifter i litteratur anger att THC och/eller CBD har visat negativa effekter på spermernas antal och rörlighet.

Liksom förväntat, med anledning av cannabinoidernas lipofila natur, har djurstudier visat avsevärda halter av cannabinoider i modersmjölk. Efter upprepade dosering koncentreras cannabinoider i bröstmjölk (40 till 60 gånger plasmanivån). Doser som kraftigt överstiger normala kliniska doser kan påverka tillväxttakten hos ammade spädbarn.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri
Propylenglykol
Pepparmyntsolja

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Öppnad förpackning:

10 ml flaska: 42 dagar i bruten förpackning

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8°C).

Använd inom 42 dagar efter öppnandet och förvara öppnad förpackning vid högst 25°C.

Förvaras stående.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En bärnstensfärgad sprayflaska av typ I-glas (flaskan à 10 ml har bärnstensfärgat plastbelagt glas) med doseringspump, vilken har dopprör av polypropen och elastomerhals täckt av ett polypropen lock. Doseringspumpen ger 100 mikroliter per sprayning.

Förpackningsstorlekar: 10 ml.

Flaskan à 10 ml ger efter förberedande sprayningar upp till 90 sprayningar om 100 mikroliter.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 eller 12 sprayflaskor per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30430

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

22.11.2012/03.12.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.03.2023