



sativex[®]
Delta-9-tetrahydrocannabinol / cannabidiol



5+1
razones
para utilizar
SATIVEX

Eduardo Agüera Morales

Profesor Asociado de Universidad. Grado de Doctor en Biomedicina.
Facultativo Especialista Neurología. Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. IMIBIC

**para los síntomas asociados
a la espasticidad debida a la EM**



almirall
feel the science

almirallmed.es

La espasticidad y sus manifestaciones asociadas son síntomas crónicos y frecuentes en la esclerosis múltiple (EM), que se manifiestan de forma heterogénea y que aumentan en prevalencia y gravedad a medida que avanza la enfermedad. Ya en el primer año de enfermedad afecta al 54 % de los pacientes en algún grado, siendo moderada-grave en el 15 % de los casos¹. Una mayor gravedad de la espasticidad está relacionada con un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes².

Con la llegada de Sativex[®], una proporción relevante de pacientes ha descrito una reducción en la gravedad de los síntomas asociados con la espasticidad, una mejoría en las capacidades para realizar sus actividades diarias y una mejor percepción, tanto de pacientes como de cuidadores, en términos de funcionalidad, con un grado de tolerabilidad aceptable.³

Sativex[®] es un modulador del sistema endocannabinoide compuesto por dos principios activos: THC (delta-9-tetrahidrocannabinol) y CBD (cannabidiol), en una proporción casi 1:1. Es un spray de administración oromucosa aprobado para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la EM que no han respondido a otros medicamentos anti-espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento⁴.



Eficacia de Sativex[®] reconfirmada a lo largo del tiempo

Sativex[®] recibió la aprobación de comercialización en España en 2010⁴. El desarrollo clínico de Sativex[®] cuenta, entre otros, con cuatro ensayos clínicos aleatorizados de fase III⁵⁻⁸, un estudio observacional en práctica clínica⁹ con una fase de extensión de un año¹⁰ y estudios de seguridad poscomercialización en España¹¹, Alemania, Reino Unido y Suiza¹² e Italia¹³.

Sativex[®] ha demostrado mejorar la espasticidad asociada a la EM. En los dos primeros ensayos pivotales, el número de pacientes que obtuvieron un beneficio igual o superior al 30% en la escala NRS fue significativamente superior a placebo^{5,7}. Y en el tercer ensayo pivotal, con diseño enriquecido, Sativex[®] mostró una mejoría significativa en comparación con placebo en la reducción de la escala NRS y en las variables secundarias: frecuencia de espasmos, calidad del sueño e Impresión Global del Cambio (IGC) por parte de pacientes, médicos y cuidadores⁸.

Los resultados de estudios observacionales con Sativex[®] en práctica clínica habitual estaban alineados con los observados en los ensayos clínicos, y cabe destacar que en la vida real los pacientes están utilizando dosis más bajas del fármaco^{3,9,12}.

El estudio SAVANT (Sativex as Add-on Vs ANTispastics) reconfirmó que añadir Sativex[®] al tratamiento anti-espástico de primera línea es una opción eficaz y bien tolerada para el tratamiento de pacientes con espasticidad por EM resistente, superior en eficacia a reajustar el tratamiento antiespástico de primera línea¹³.

2



Sativex® y síntomas asociados a la espasticidad por esclerosis múltiple

Aunque la expresión clínica de la espasticidad es muy heterogénea, frecuentemente se acompaña de disfunción vesical, dolor y trastornos del sueño¹⁴. Esto junto a las restricciones a la movilidad, interfiere con múltiples actividades diarias, lo que aumenta la carga que supone la enfermedad³.

Existe amplia evidencia de la eficacia de Sativex® en la reducción de los síntomas asociados a la espasticidad como el dolor, las alteraciones del sueño y los trastornos de la marcha^{5,6,8,9,13}.

3



Contribución de enfermería en el manejo de la espasticidad por esclerosis múltiple por Sativex®

Para mejorar la calidad de vida e independencia del paciente con EM y espasticidad, el colectivo de enfermería es fundamental para: 1) mantener un papel activo y de soporte al neurólogo en la identificación de los síntomas asociados a la espasticidad y en valorar el nivel de dicha espasticidad mediante el uso de escalas específicas, y 2) enfocar la educación al paciente en la detección de los factores agravantes o desencadenantes, en el ajuste de dosis, en la valoración de la efectividad y en el control de los efectos adversos de los fármacos¹⁵.

Otros aspectos en los que enfermería tiene un papel muy importante, en colaboración con el neurólogo, son: la formación a pacientes y cuidadores, el apoyo emocional y el proceso de rehabilitación¹⁵.

4



Tratamiento de la espasticidad debida a esclerosis múltiple con Sativex®

En un estudio realizado en 2011, antes de la introducción de Sativex®, se observó que en España, del 40 al 60 % de los pacientes con espasticidad debida a la EM resistente experimentaron un empeoramiento de su espasticidad/movilidad, independientemente del tratamiento. Esto manifiesta la necesidad de mejores opciones terapéuticas para estos pacientes difíciles de tratar, con resistencia a, al menos, un fármaco antiespástico previo¹⁶.

Sativex® permite al paciente establecer una pauta flexible e individualizada que se adapta a sus necesidades particulares. 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 periodo inicial de prueba del tratamiento. Para una prescripción continuada, los pacientes deben demostrar una mejoría en las primeras 4 semanas. La mayoría de los pacientes requieren de 6 a 8 pulverizaciones/día de Sativex® para el alivio sintomático (el límite máximo es de 12 pulverizaciones/día)⁴.



5

Contribución de Sativex® a la mejora de la calidad de vida del paciente con espasticidad por esclerosis múltiple

La correlación directa entre el avance de la gravedad de la espasticidad y la disminución de la calidad de vida enfatiza la necesidad de una intervención temprana para disminuir la progresión de la espasticidad y mantener la calidad de vida de los pacientes².

El alivio sintomático de la espasticidad en los pacientes con respuesta a Sativex® se asocia con mejoras cuantificables en las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida a lo largo del tiempo^{9,10,17}.



6

Seis años de experiencia en España: efectividad y tolerabilidad a largo plazo

Un estudio observacional de seguridad con 205 pacientes realizado en España en 2015 mostró que Sativex es un fármaco generalmente bien tolerado. El número de eventos adversos fue bajo y, en su mayoría, de intensidad leve a moderada. En el segundo periodo (de los 6 a los 12 meses) descendió la incidencia de eventos adversos, tan solo se detectaron 8 frente a 32 registrados en los primeros 6 meses³.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de 14 estudios observacionales realizados en práctica clínica habitual con Sativex® que destacó su buen perfil de tolerabilidad, su efectividad en la reducción de la espasticidad asociada a EM y su efecto a largo plazo¹⁸.

Bibliografía

1. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*. 2013;15:146-58.
2. Arroyo R, Massana M, Vila C. Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDLE study. *Int J Neurosci*. 2013;123:850-8.
3. Oreja-Guevara C, Casanova B, Ordás C, Silván C, Asensio D, Massana M. Observational safety study of THC: CBD oromucosal spray (Sativex) in multiple sclerosis patients with spasticity. *Clin Exp Pharmacol*. 2015;5:2161-1459.1000184.
4. Sativex®. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72544/FT_72544.pdf. Último acceso 10 de junio de 2020.
5. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2010;32:451-9.
6. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004;10:434-41.
7. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S; Sativex Spasticity in MSSG. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14:290-6.
8. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18:1122-31.
9. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice-results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol*. 2014;71:271-9.
10. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/ cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. *Eur Neurol*. 2014;72:95-102.
11. Etges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B, et al. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Nov 11;12:1667-75.
12. Patti F, Messina S, Solaro C, Amato MP, Bergamaschi R, Bonavita S, et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:944-51.
13. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 2019 Feb;129(2):119-28.
14. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM*. 2004 Oct;97(10):671-6.
15. Burke T, Dishon S, McEwan L, Smrcka J. The evolving role of the multiple sclerosis nurse: an international perspective. *Int J MS Care*. 2011 Fall;13(3):105-12.
16. Arroyo R, Vila C, Clissold S. Retrospective observational study of the management of multiple sclerosis patients with resistant spasticity in Spain: the '5E' study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11:205-13.
17. Mallada Frechin J. Effect of tetrahydrocannabinol:cannabidiol oromucosal spray on activities of daily living in multiple sclerosis patients with resistant spasticity: a retrospective, observational study. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;8:151-9.
18. Akgün K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T. Daily Practice Managing Resistant Multiple Sclerosis Spasticity With Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol Oromucosal Spray: A Systematic Review of Observational Studies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2019;11:1-18.



- 1** **Sativex**[®] ha demostrado mejorar los síntomas asociados a la espasticidad debida a EM⁴⁻¹³.
- 2** Existe amplia evidencia de la eficacia de **Sativex**[®] en la reducción de los síntomas asociados a la espasticidad como el dolor, las alteraciones del sueño y los trastornos de la marcha^{3, 5, 6, 8, 9, 13, 14}.
- 3** Para mejorar la calidad de vida e independencia del paciente con EM y espasticidad, el colectivo de enfermería es fundamental¹⁵.
- 4** **Sativex**[®] permite al paciente establecer una pauta flexible e individualizada que se adapta a sus necesidades particulares^{4, 16}.
- 5** El alivio sintomático de la espasticidad en los pacientes con respuesta a **Sativex**[®] se asocia con mejoras cuantificables en las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida a lo largo del tiempo^{2, 9, 10, 17}.
- 6** **Sativex**[®] ha mostrado en los estudios realizados un buen perfil de tolerabilidad, su efectividad en la reducción de la espasticidad debida a EM y su efecto a largo plazo^{3,18}.

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) de *Cannabis sativa* L. 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 periodo inicial de prueba del tratamiento. **4.2. Posología y forma de administración.** Sativex solamente 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 2 semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este periodo, principalmente

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

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). **Periodo de ajuste de la dosis:** es necesario un periodo 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 1 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. **Periodo de mantenimiento:** después del periodo 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 8 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 solamente 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 4 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 datos con dosis múltiples en pacientes con insuficiencia hepática. Sativex puede administrarse a pacientes con insuficiencia hepática leve sin que sea necesario ajustar la dosis. No se recomienda administrar Sativex a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido a la falta de datos sobre la posible acumulación de THC y CBD con la administración prolongada (ver sección 5.2). No se dispone de estudios en pacientes con insuficiencia 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. **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 periodo 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 cardiaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el periodo 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 ob-

servaron 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. 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.

Mujeres en edad fértil: Sativex puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5). Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento con Sativex. Se desconoce si Sativex puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que las mujeres que los utilicen deben adoptar un método anticonceptivo adicional durante el tratamiento y durante 3 meses después de su interrupción (ver secciones 4.5 y 4.6).

Embarazo y lactancia: consultar la 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Potencial de Sativex para afectar a otros fármacos: Se ha observado, *in vitro*, que Sativex es un inhibidor reversible de las enzimas CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 y 2C19 en concentraciones muy superiores a las que podrían alcanzarse clínicamente. Los estudios *in vitro* también demostraron que Sativex presentaba potencial para la inhibición dependiente del tiempo de la enzima CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes. Se prevé que la velocidad de inactivación de la enzima CYP3A4 sea rápida. La administración concomitante de Sativex con otros sustratos de CYP3A4 puede producir un aumento de la concentración plasmática del fármaco concomitante. Se recomienda revisar la pauta posológica de dicho medicamento. Los datos de un estudio de inducción de CYP *in vitro* indicaron que las concentraciones plasmáticas de THC y CBD tras las dosis clínicas de Sativex podían ser suficientes para causar la inducción de las enzimas CYP1A2, 2B6 y CYP3A4 en el ARNm. La administración concomitante de Sativex con otros fármacos que se metabolizan a través de estas enzimas del citocromo P₄₅₀ puede acelerar el metabolismo y reducir la actividad de estos otros fármacos, tales como los cumarínicos, las estatinas, los betabloqueantes y los corticosteroides. Se recomienda revisar la pauta posológica de los sustratos de CYP sensibles cuando se administran de forma concomitante con Sativex.

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

Potencial de otros fármacos para afectar a Sativex: los dos componentes principales de Sativex, delta-9- tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P₄₅₀.

Inhibición de las enzimas del citocromo P₄₅₀: el tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketocozazol produjo un aumento de la C_{max}, 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). El tratamiento concomitante de Sativex (4 pulverizaciones) con el inhibidor de CYP2C9 fluconazol (cápsula de 200 mg) produjo un aumento de la C_{max}, media y del AUC medio del THC del 22 % y 32 %, respectivamente. La exposición al metabolito 11-OH-THC también aumentó en, aproximadamente, 2,1 y 2,5 veces la C_{max}, y el AUC, respectivamente, lo que indica que el fluconazol puede inhibir su posterior metabolismo. La C_{max}, del CBD también aumentó en, aproximadamente, el 40 %, pero no hubo ningún cambio significativo en el AUC. Tampoco hubo ningún cambio significativo en la exposición a 7-OH-CBD, aunque se observó un aumento en el metabolito circulante secundario del CBD, 6-OH CBD (de hasta 2,2 veces según la C_{max}, y el AUC). No se conoce bien la importancia clínica de esta interacción farmacológica, por lo que se debe prestar especial atención al administrar Sativex de forma concomitante con inhibidores potentes de CYP2C9, dado que podría dar lugar a un aumento de la exposición al THC, el CBD y sus metabolitos.

Inducción de las enzimas del citocromo P₄₅₀: tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la C_{max}, 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, sobre todo en las 2 semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento con el inductor.

General: se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante, ya

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100
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 este se produjo en el contexto de alergia aguda a frutos secos. Ver también las secciones 4.4, 4.5 y 4.7.

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. **Anticonceptivos hormonales:** se ha observado que Sativex induce enzimas metabolizadores de fármacos y transportadores de fármacos *in vitro*. Sativex puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos, por lo que las mujeres que utilicen este tipo de anticonceptivos deben usar un método de barrera adicional. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** No existen suficientes datos en humanos sobre los efectos de Sativex en la reproducción. Aunque no se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad, estudios independientes realizados en animales hallaron que los cannabinoideos afectan a la espermatogénesis. Por lo tanto, los hombres y las mujeres en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante 3 meses después de su interrupción. Se debe indicar a las pacientes que usan anticonceptivos hormonales que adopten un método anticonceptivo de barrera adicional fiable, no hormonal, durante el tratamiento con Sativex. **Embarazo:** Sativex no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento es mayor que los riesgos potenciales para el feto y/o embrión. **Lactancia:** Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Sativex/metabolitos se excretan en la leche materna. 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. Este medicamento puede deteriorar la función cognitiva y puede afectar a la capacidad de conducir de forma segura del paciente. Al prescribir este medicamento, se debe informar a los pacientes de lo siguiente: este medicamento puede afectar a su capacidad para conducir. No conduzca hasta que sepa de qué modo le afecta el medicamento. Consulte la legislación nacional para determinar los requisitos para conducir bajo los efectos de este medicamento. **4.8. Reacciones adversas.** En el programa clínico de Sativex se han incluido más de 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 4 semanas de exposición fueron mareos (presentes principalmente durante el periodo 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 4 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). Se ha notificado un único caso de bigeminismo ventricular, aunque este se produjo en el contexto de alergia aguda a frutos secos. Ver también las secciones 4.4, 4.5 y 4.7. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** No se han realizado estudios de sobredosis deliberada con Sativex en pacientes. Sin embargo, en un estudio QT exhaustivo de Sativex llevado a cabo en 257 individuos, con 18 pulverizaciones en un periodo de 20 minutos dos veces al día, se observaron signos y síntomas de sobredosis/intoxicación. Estos consistieron en reacciones de tipo intoxicación aguda producidas por el agonismo de CB1, que 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 periodo de estudio de 5 días. En caso de sobredosis, debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1. Lista de excipientes.** Etanol anhidro, propilenglicol, esencia de menta. **5.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **5.3. 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. **5.4. 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. **5.5. 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 polipropileno. 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 o 12 envases pulverizadores de vidrio por estuche. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **5.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Los medicamentos no utilizados o el material de desecho se deben eliminar según los requisitos locales. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GW Pharma (International) B.V. Amersfoort A1. Databankweg 26. 3821AL Amersfoort. Países Bajos. Correo electrónico: info@gwpharm.com. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Sativex 2,7 mg / 2,5 mg Solución para pulverización bucal: 72544. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Sativex 2,7 mg / 2,5 mg. Solución para pulverización bucal. Fecha de la primera autorización: 20/julio/2010. Fecha de la última renovación: 06/agosto/2018. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2018. **10. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento de diagnóstico hospitalario y que pertenece al grupo de estupefacientes, por lo que requiere receta especial de estupefacientes. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Estuche con tres envases pulverizadores de 10 ml cada uno. PVL: 440 €; PVP + IVA: 510,55 €. **12. CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SNS.** Financiado por el SNS con receta médica. Fármaco de Diagnóstico Hospitalario, con receta médica de estupefacientes. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. **13. FECHA DE ELABORACIÓN DEL MATERIAL.** Noviembre 2020.