

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sativex spray voor oromucosaal gebruik.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat:

38-44 mg en 35-42 mg van twee extracten (als zachte extracten) van *Cannabis sativa* L., folium cum flore (cannabisblad en -bloem), wat overeenkomt met 27 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en 25 mg cannabidiol (CBD).

Extractiemiddel: vloeibare kooldioxide.

Elke afzonderlijke verstuiving van 100 microliter bevat: 2,7 mg THC en 2,5 mg CBD uit *Cannabis sativa* L.

Hulpstoffen met bekend effect:

elke 100 microliter verstuiving bevat tot 40 mg ethanol.

elke 100 microliter verstuiving bevat 52 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Spray voor oromucosaal gebruik, oplossing.

Een gele/bruine oplossing in een spuitbus.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Sativex is aangewezen als behandeling voor de verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Sativex is alleen voor oromucosaal gebruik.

Sativex is bedoeld om gebruikt te worden naast de huidige medicatie tegen spasticiteit van de patiënt.

De behandeling dient te worden gestart en begeleid door een arts-specialist met vakkennis in de behandeling van deze patiëntenpopulatie.

### Volwassenen

De spuitbus dient vóór gebruik te worden geschud en de verstuiver dient op verschillende plaatsen op het oromucosaal oppervlak te worden gericht, waarbij de toedieningsplaats veranderd wordt bij elk gebruik van het product (zie rubriek 4.4).

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat het tot 2 weken kan duren voordat de optimale dosis wordt gevonden en dat bijwerkingen tijdens deze periode kunnen optreden, meestal duizeligheid. Deze bijwerkingen zijn meestal mild en verdwijnen na een paar dagen. Artsen dienen echter, afhankelijk van de ernst en intensiteit ervan, te overwegen om de huidige dosis te blijven gebruiken, de dosis te verminderen of de behandeling, tenminste tijdelijk, te onderbreken.

Om de variabiliteit van de biologische beschikbaarheid bij de individuele patiënt te minimaliseren, dient de toediening van Sativex zoveel mogelijk te worden gestandaardiseerd met betrekking tot eten (zie rubriek 4.5). Bovendien kan bij starten of stoppen van sommige concomitante medicinale producten een nieuwe dosistitratie nodig zijn (zie rubriek 4.5).

### *Titratieperiode*

Een titratieperiode is vereist om de optimale dosis te bereiken. Het aantal verstuivingen en de timing ervan zal van patiënt tot patiënt verschillen.

Het aantal verstuivingen dient elke dag te worden verhoogd volgens het schema in onderstaande tabel. De namiddag-/avonddosis dient op een moment tussen 16 uur en bedtijd genomen te worden. Als begonnen wordt met de ochtenddosis, dient deze op een moment tussen het wakker worden en 12 uur 's middags genomen te worden. De patiënt kan de dosis langzaam blijven verhogen met 1 verstuiving per dag, met een maximum van 12 verstuivingen per dag, tot het moment dat de symptomen optimaal verlicht worden. Men dient tenminste 15 minuten tussen de verstuivingen te wachten.

Dag	Aantal verstuiwingen 's ochtends	Aantal verstuiwingen 's avonds	Totaal aantal verstuiwingen 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

#### Onderhoudsperiode

Na de titratieperiode is het advies aan patiënten om de bereikte optimale dosis te blijven gebruiken. De gemiddelde dosis bij klinisch onderzoek voor patiënten met multiple sclerose is acht verstuiwingen per dag. Zodra de optimale dosis is bereikt, kunnen patiënten de dosissen over de dag verspreiden volgens de individuele respons en tolerantie. Opnieuw titreren naar boven of naar beneden kan aangewezen zijn als er veranderingen zijn in de ernst van de toestand van de patiënt, veranderingen in de medicatie die tegelijk wordt genomen of als er storende bijwerkingen ontstaan. Dosissen van meer dan 12 verstuiwingen per dag worden niet aanbevolen.

#### Beoordeling door de arts

Alvorens met de behandeling te beginnen dient er een grondige evaluatie te zijn van de ernst van de spasticiteitsgerelateerde symptomen en van de respons op standaard medicatie tegen spasticiteit. Sativex is alleen aangewezen voor patiënten met matige tot ernstige spasticiteit die niet adequaat reageren op andere medicatie tegen spasticiteit. De reactie van de patiënt op Sativex dient na een behandeling van vier weken te worden beoordeeld. Als er tijdens deze eerste proefbehandelingsperiode geen klinisch significante verbetering wordt gezien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen, dient de behandeling te worden stopgezet. In de klinische studies was dit gedefinieerd als een verbetering van tenminste 20% wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen op een door patiënten gerapporteerde numerieke scoreschaal van 0-10 (zie rubriek 5.1). De waarde van een langdurige behandeling dient periodiek opnieuw te worden geëvalueerd.

#### Pediatrische patiënten

Sativex wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar. Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij kinderen en adolescenten met hersenverlamming of traumatisch letsel van het centraal zenuwstelsel toonde geen effect (zie rubriek 5.1).

#### Ouderen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij oudere patiënten, alhoewel patiënten tot 90 jaar oud wel werden geïnccludeerd in de klinische studies. Oudere patiënten kunnen sneller sommige ongewenste effecten in het centraal zenuwstelsel ontwikkelen (zie rubriek 4.4).

#### Leverstoornissen

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij proefpersonen met leverinsufficiëntie na meervoudige toediening. Sativex kan zonder aanpassing van de dosering worden toegediend aan patiënten met een lichte leverinsufficiëntie. Toediening aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen vanwege het ontbreken van informatie over de mogelijkheid van accumulatie van THC en CBD bij chronische toediening (zie rubriek 5.2).

#### Nierstoornissen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van meerdere doses aan proefpersonen met een nierziekte. Mogelijk is een lagere dagelijkse dosis Sativex vereist voor patiënten met een matige of ernstige nierziekte wegens verhoogde blootstelling waargenomen in een onderzoek van

ernstige nierziekte (zie rubriek 5.2).

Frequente klinische evaluatie door een clinicus wordt aanbevolen bij zowel lever- als nierpatiëntpopulaties.

### 4.3 Contra-indicaties

Contra-indicaties voor Sativex zijn:

- overgevoeligheid voor cannabinoïden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bekende of vermoede schizofrenie in het verleden of in de familie, of een andere psychotische ziekte; ernstige persoonlijkheidsstoornissen in het verleden of andere ernstige psychische stoornissen met uitzondering van depressie wegens de onderliggende toestand;
- het geven van borstvoeding (wegens de waarschijnlijk aanzienlijke hoeveelheden cannabinoïden in de moedermelk en de mogelijke schadelijke gevolgen voor de ontwikkeling van zuigelingen).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Duizeligheid

Er wordt regelmatig milde of matige duizeligheid gerapporteerd. Deze komt het vaakst voor tijdens de eerste paar weken van de behandeling.

#### Cardiovasculaire effecten

Er zijn veranderingen in polsslag en bloeddruk waargenomen na het starten met de initiële dosis. Daarom is het essentieel om voorzichtig te zijn tijdens de eerste dosistitratie. Er is waargenomen dat mensen zijn flauwgevallen bij gebruik van Sativex. Gebruik van Sativex wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige hart- en vaatziekten.

#### Neuropsychiatrische symptomen

Er zijn psychische symptomen zoals angst, illusies, gemoedsveranderingen en paranoïde ideeën gerapporteerd tijdens behandelingen met Sativex. Deze zijn waarschijnlijk het gevolg van tijdelijke effecten in het centraal zenuwstelsel, de ernst ervan is in het algemeen mild tot matig en ze worden goed verdragen. De verwachting is dat deze afnemen bij het verminderen of onderbreken van de Sativex-medicatie.

Disoriëntatie (of verwarring), hallucinaties en waandenkbeelden of tijdelijke psychotische reacties zijn ook gerapporteerd en in een paar gevallen kon een causaal verband tussen toediening van Sativex en zelfmoordgedachten niet worden uitgesloten.

In al deze omstandigheden dient Sativex onmiddellijk te worden stopgezet en dient de patiënt onder toezicht te blijven totdat symptomen volledig zijn verdwenen.

#### Bijwerkingen met risico op vallen en bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel (CZS)

Er is een kans dat patiënten wiens spasticiteit is verminderd en wiens spiersterkte onvoldoende is om een houding of loopbeweging vast te houden vaker vallen. Naast de grotere kans op vallen, kunnen de ongewenste effecten van Sativex op het centraal zenuwstelsel mogelijk verschillende aspecten van de persoonlijke veiligheid beïnvloeden.

Er is weliswaar een theoretische kans dat er een additief effect optreedt bij spierontspanners zoals baclofen en benzodiazepines, waarbij de kans op vallen groter wordt, maar dit is niet waargenomen bij klinisch onderzoek met Sativex. Men dient patiënten echter wel voor deze mogelijkheid te waarschuwen.

Totdat meer informatie beschikbaar is, dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van patiënten die in het verleden epilepsie of terugkerende aanvallen hebben gehad.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Sativex kan de werkzaamheid van hormonale contraceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van Sativex. Het is op dit moment niet bekend of Sativex de werkzaamheid van hormonale contraceptiva kan verminderen en daarom dienen vrouwen die hormonale contraceptiva gebruiken, een bijkomende anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de duur van de behandeling en gedurende drie maanden na het staken van de behandeling (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

#### Zwangerschap en borstvoeding

Zie rubriek 4.6.

#### Aandoening door drugsgebruik, drugsmisbruik of -verslaving

Patiënten die in het verleden drugs hebben misbruikt kunnen ook eerder geneigd zijn om Sativex te misbruiken (zie rubriek 5.1).

Het abrupt stoppen van een langdurige Sativex-behandeling heeft niet geleid tot een consistent patroon of tijdsprofiel van afkicksymptomen; de consequenties zijn waarschijnlijk beperkt tot tijdelijke slaap-, emotie- of eetluststoornissen bij sommige patiënten. Er is geen toename in de dagelijkse dosering geobserveerd bij langdurig gebruik. Door patiënten zelf gerapporteerde 'roesniveaus' zijn laag. Om deze redenen is afhankelijkheid van Sativex onwaarschijnlijk.

#### Reacties op de toedieningsplaats

Er zijn ongewenste reacties gerapporteerd die in verband kunnen worden gebracht met de toedieningsweg van het geneesmiddel. Reactietypes m.b.t. toedieningsplaats bestonden meestal uit mild tot matig prikken op het moment van toedienen. Gebruikelijke reacties m.b.t. toedieningsplaats zijn o.a. pijn op de toedieningsplaats, pijn en een ongemakkelijk gevoel in de mond, dysgeusie, mondzweren en glossodymie. Er zijn twee gevallen van mogelijke leukoplakie waargenomen in klinische studies, maar geen ervan is histologisch bevestigd; een derde geval had hier niets mee te maken. Patiënten die ongemak of zweren op de toedieningsplaats van het geneesmiddel waarnemen, moeten het advies krijgen om de toedieningsplaats in de mond te variëren en niet te blijven spuiten op pijnlijk of ontstoken slijmvlies. Regelmatige inspectie van het mondslijmvlies wordt ook aanbevolen bij langdurige toediening. Als wondjes of blijvende pijn worden waargenomen, dient het geneesmiddel te worden stopgezet totdat dit volledig verdwijnt.

#### Reizen met medicatie

Patiënten dienen worden ingelicht dat, als zij naar een ander land reizen, het mogelijk illegaal is om dit geneesmiddel mee te nemen naar sommige landen. Ze dienen te worden aangemoedigd om de wettelijke status ervan te controleren alvorens met Sativex op reis te gaan.

#### Hulpstoffen

Elke 100 microliter Sativex bevat tot 40 mg ethanol, overeenkomend met 50% v/v ethanol. Dit is ongeveer 480 mg voor een maximale dagdosis (voor een volwassene van 70 kg), overeenkomend met ongeveer 10 ml bier of 5 ml wijn. De geringe hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen waarneembare effecten veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat 52 mg propyleenglycol per 100 microliter verstuiving.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

#### Mogelijke effecten van Sativex op andere geneesmiddelen

*In vitro* werd waargenomen dat Sativex een reversibele remmer van CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 en 2C19 was bij concentraties die aanzienlijk hoger waren dan waarschijnlijk in de klinische praktijk gehaald zullen worden. *In vitro*-onderzoeken hebben ook aangetoond dat Sativex bij klinisch relevante concentraties het potentieel had voor tijdafhankelijke remming van CYP3A4. De snelheid van de inactivatie van het CYP3A4-enzym zal naar verwachting hoog zijn.

Gelijktijdige toediening van Sativex met andere CYP3A4-substraten kan resulteren in een verhoging van de plasmaconcentratie van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Een herziening van het doseringsschema van dergelijke medicatie wordt aangeraden.

Gegevens afkomstig van een *in vitro* CYP inductie-onderzoek toonden aan dat plasmaconcentraties van THC en CBD die na toediening van klinische dosissen Sativex bereikt werden, voldoende kunnen zijn om inductie van CYP1A2, 2B6 en CYP3A4 op mRNA niveau te veroorzaken. Gelijktijdige toediening van Sativex met andere geneesmiddelen die door deze cytochroom P-450 enzymen gemetaboliseerd worden, kan de metabolisatie van deze andere middelen, zoals coumarinen, statines, bèta-blokkers en corticosteroiden, versnellen en hun activiteit verminderen. Indien gevoelige CYP substraten tegelijk met Sativex toegediend worden, wordt aangeraden om hun doseringsschema te herzien.

#### UGT enzymen

In een *in-vitro* studie werd vastgesteld dat Sativex de UGT enzymen UGT1A9 of UGT2B7 remt bij concentraties die in de klinische praktijk kunnen worden bereikt. Voorzichtigheid is geboden indien Sativex voorgeschreven wordt met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die uitsluitend door een van deze UGTs of beide gemetaboliseerd worden (bv. propofol en bepaalde antivirale middelen).

Patiënten met genetische glucuronidatiestoornissen (bv. syndroom van Gilbert) kunnen verhoogde bilirubine serumconcentraties vertonen en moeten met voorzichtigheid behandeld worden indien Sativex tegelijkertijd wordt toegediend.

#### Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op Sativex

De twee belangrijkste bestanddelen van Sativex, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD), worden gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-enzymstelsel.

#### Cytochroom P450-enzymremming

Gelijktijdige behandeling met de CYP3A4-remmer ketoconazol leverde een verhoogde  $C_{max}$  en AUC op voor THC (respectievelijk 1,2 en 1,8 maal), voor de primaire metaboliet ervan (respectievelijk 3 en 3,6 maal) en voor CBD (respectievelijk 2 en 2 maal). Derhalve kan het nodig zijn om een nieuwe dosistitratie uit te voeren als een gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers (bv. itraconazol, ritonavir, clarithromycine) wordt gestart of gestopt tijdens een behandeling met Sativex (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige behandeling met Sativex (4 verstuivingen) en de CYP2C9 remmer fluconazol (capsule van 200 mg) resulteerde in een toename van de gemiddelde  $C_{max}$  van THC met 22% en de gemiddelde AUC met 32%.

Ook de blootstelling aan de metaboliet 11-OH-THC nam toe met een factor van ongeveer 2,1 voor de  $C_{max}$  en 2,5 voor de AUC. Dit duidt erop dat fluconazol mogelijk zijn verdere metabolisering remt. De  $C_{max}$  van CBD nam eveneens met ongeveer 40% toe, er was echter geen significante verandering van de AUC. Er was geen significante verandering in de blootstelling aan 7-OH-CBD, hoewel een verhoging van de minder belangrijke circulerende CBD-metaboliet 6-OH-CBD werd waargenomen (tot 2,2 maal op basis van  $C_{max}$  en AUC). De klinische relevantie van deze geneesmiddeleninteractie is niet volledig duidelijk, echter is voorzichtigheid geboden wanneer Sativex gelijktijdig wordt toegediend met krachtige

CYP2C9 remmers, omdat dit kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan THC, CBD en hun metabolieten.

#### Cytochroom P450-enzyminductie

Na behandeling met de CYP3A4-activator rifampicine werd een verlaging van de  $C_{max}$  en AUC van THC (respectievelijk een verlaging van 40% en 20%), de primaire metaboliet ervan (respectievelijk 85% en 87%) en CBD (respectievelijk 50% en 60%) waargenomen. Een concomiterende behandeling met sterke enzyminductoren (bv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, Sint-Janskruid) moet dan ook, waar mogelijk, worden vermeden. Indien een concomiterende behandeling nodig wordt geacht, wordt een zorgvuldige titratie aanbevolen, meer bepaald tijdens de eerste twee weken na stopzetting van de inductor.

#### Algemeen

U dient voorzichtig te zijn met slaapmiddelen, kalmeringsmiddelen en geneesmiddelen met een mogelijk kalmerende werking, aangezien er een bijkomend effect kan zijn op de sedatie en spierverslappende effecten.

Ondanks dat er niet meer ongewenste voorvallen waren met Sativex bij patiënten die reeds middelen tegen spasticiteit namen, is toch voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van Sativex en dergelijke geneesmiddelen, aangezien dit kan leiden tot verminderde spierspanning en -kracht, wat weer een grotere kans op vallen met zich meebrengt.

Sativex kan interactie vertonen met alcohol, waardoor de coördinatie, concentratie en het vermogen om vlug te reageren wordt beïnvloed. In het algemeen dienen alcoholische dranken te worden vermeden bij gebruik van Sativex, vooral in het begin van de behandeling of bij het veranderen van de dosis. Men dient patiënten te informeren dat, als zij alcohol drinken tijdens het gebruik van Sativex, de bijkomende effecten op het centraal zenuwstelsel hun rijvaardigheid en vermogen om machines te gebruiken kunnen verstoren en de kans op vallen kunnen doen toenemen.

#### Hormonale anticonceptiva

Het is gebleken dat Sativex *in vitro* geneesmiddelmetaboliserende enzymen en transporters induceert.

Sativex kan de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva verminderen, en daarom dienen vrouwen die gebruik maken van systemisch werkende hormonale anticonceptiva, bijkomend een tweede barrièremethode te gebruiken.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is onvoldoende ervaring bij de mens m.b.t. de effecten van Sativex op de voortplanting. Hoewel er geen effect op de vruchtbaarheid is waargenomen, bleek uit onafhankelijk onderzoek bij dieren dat cannabinoïden de spermatogenese beïnvloeden (rubriek 5.3).

Daarom dienen mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen betrouwbare anticonceptiemiddelen te gebruiken zolang de behandeling duurt en gedurende drie maanden nadat de behandeling is gestopt.

Patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken, moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling met Sativex een aanvullende, alternatieve, niet-hormonale, betrouwbare barrièremethode voor geboortebeperving te gebruiken.

#### Zwangerschap

Sativex dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij men vindt dat het voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan de mogelijke risico's voor de foetus en/of embryo.

#### Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat Sativex en de metabolieten ervan in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Sativex is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsstudies bij knaagdieren was er geen behandelingseffect met Sativex bij mannetjes of vrouwtjes. Er was geen effect op de vruchtbaarheid van de nakomelingen van moeders die met Sativex werden behandeld (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sativex kan bijwerkingen zoals duizeligheid en slaperigheid veroorzaken. Deze kunnen het beoordelingsvermogen en het vermogen om specialistische taken uit te voeren negatief beïnvloeden. Patiënten dienen geen auto te rijden, machines te bedienen of gevaarlijke activiteiten uit te voeren als ze ernstige effecten op het centraal zenuwstelsel ondervinden, zoals duizeligheid of slaperigheid. Patiënten dienen te weten dat het bekend is dat Sativex een aantal gevallen van bewusteloosheid heeft veroorzaakt.

Controleer de nationale wetgeving om de vereisten vast te stellen voor het autorijden terwijl u onder invloed van dit geneesmiddel bent.

#### 4.8 Bijwerkingen

Het klinische programma voor Sativex omvat tot nu toe meer dan 1500 patiënten met MS in placebogecontroleerde onderzoeken en langdurige openlabel-onderzoeken waarbij sommige patiënten tot 48 verstuingen per dag namen.

De meest gerapporteerde bijwerkingen in de eerste vier blootstellingsweken zijn duizeligheid, wat meestal tijdens de initiële titratieperiode optreedt, en vermoeidheid. Deze reacties zijn meestal mild tot matig en verdwijnen binnen een paar dagen, zelfs als de behandeling wordt voortgezet (zie rubriek 4.2). Als het aanbevolen schema voor de dosistitratie werd gebruikt, kwam duizeligheid en vermoeidheid in de eerste vier weken veel minder vaak voor.

Hieronder staan de frequenties van de bijwerkingen met een plausibel verband met Sativex uit placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met MS volgens de systeem/orgaanklassen (SOC) (sommige van deze bijwerkingen kunnen met de onderliggende ziekte te maken hebben).

MedDRa SOC	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100
Infecties en parasitaire aandoeningen			keelholteontsteking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexia (inclusief verminderde eetlust), verhoogde eetlust	
Psychische stoornissen		depressie, desoriëntatie, dissociatie, euforische stemming	hallucinaties (ongespecificeerd, auditief, visueel), illusies, paranoia, zelfmoordgedachten, waandenkbeelden*
Zenuwstelsel-aandoeningen	duizeligheid	geheugenverlies, evenwichtsstoornissen, verstoorde aandacht, dysartrie, dysgeusie, lethargie, geheugenstoornissen, slaperigheid	syncope
Oogaandoeningen		wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		duizeligheid	
Hartaandoeningen			hartkloppingen, tachycardie
Bloedvataandoeningen			hoge bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			geïrriteerde keel
Maagdarmstelsel-aandoeningen		constipatie, diarree, droge mond, glossodynie, mondzweren, misselijkheid, ongemakkelijk gevoel in de mond, mondpijn, braken	buikpijn (bovenkant), orale mucosale verkleuring*, orale mucosale stoornissen, oraal mucosaal ontvellen*, stomatitis, tandverkleuring
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid	pijn op de toedieningsplaats, asthenie, abnormaal gevoel, dronken gevoel, malaise	irritatie op toedieningsplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		vallen	

\* gerapporteerd bij langdurige openlabel-onderzoeken

Er is een enkel geval van ventriculaire bigeminie gerapporteerd, maar dit had te maken met een acute allergie voor noten.

Zie ook rubrieken 4.4, 4.5 en 4.7.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met opzettelijke overdosering van Sativex bij patiënten. Tijdens een diepgaand QT-onderzoek van Sativex bij 257 patiënten met 18 verstuiwingen die tweemaal daags over een periode van 20 minuten werden genomen, werden echter tekenen en symptomen van overdosering/vergiftiging waargenomen. Deze bestonden uit door acute intoxicatie veroorzaakte CB<sub>1</sub>-agonismeachtige reacties, waaronder duizeligheid, hallucinaties, waanvoorstellingen, paranoia, tachycardie of bradycardie met lage bloeddruk. Bij drie van de 41 patiënten die tweemaal daags 18 verstuiwingen kregen, manifesteerde zich dit als een tijdelijke toxische psychose die verdween bij het stopzetten van de behandeling. Tweeëntwintig patiënten die dit aanzienlijk veelvoud van de aanbevolen dosis kregen, voltooiden de 5-daagse onderzoeksperiode met succes.

Bij overdosering dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica  
ATC-code: N02BG10

#### Elektrofysiologisch onderzoek van het hart

In een diepgaand QT-onderzoek waren er geen klinisch relevante veranderingen in QTc-interval, PR-interval of QRS-duur, hartslag of bloeddruk na vijf dagen van toediening bij gezonde vrijwilligers die tot 18 verstuiwingen Sativex tweemaal daags kregen.

#### Werkingsmechanisme

Als onderdeel van het menselijk endocannabinoïdesysteem (ECS) vindt men cannabinoïdereceptoren, CB<sub>1</sub> en CB<sub>2</sub>, vooral bij zenuwuiteinden, waar zij een rol spelen bij de retrograde regulering van de synaptische functie. THC treedt op als partiële agonist bij zowel de CB<sub>1</sub>- als de CB<sub>2</sub>-receptoren, waarbij het effect van de endocannabinoïden wordt nagebootst, hetgeen het effect van neurotransmitters kan moduleren (bv. vermindering van het effect van prikkelende neurotransmitters zoals glutamaat).

Bij diermodellen van MS en spasticiteit is aangetoond dat CB-receptoragonisten de stijfheid van ledematen verminderen en de motorische functie verbeteren. Deze effecten worden voorkomen door CB-antagonisten; CB<sub>1</sub>-knockoutmuizen vertonen ernstigere spasticiteit. In het CREAE-muismodel (chronische recidiverende experimentele auto-immuun-encefalomyelitis) zorgde Sativex voor een dosisafhankelijke afname van de stijfheid van de achterste ledematen.

#### Klinische ervaring

Sativex is bij meer dan 1500 patiënten met MS onderzocht voor doses tot 48 verstuiwingen/dag in gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 19 weken. In de cruciale onderzoeken om de werkzaamheid en veiligheid van Sativex te beoordelen voor de verbetering van symptomen bij patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege Multiple Sclerose (MS) was de primaire werkzaamheidsmeting een numerieke scoreschaal (NSS) van 0 tot 10 punten, waarbij patiënten het gemiddelde niveau van hun spasticiteit aangaven in relatie tot de symptomen gedurende de laatste 24 uur, waarbij 0 betekent geen spasticiteit en 10 de ergst mogelijke spasticiteit.

In een eerste placebogecontroleerde fase-3-onderzoek gedurende een 6-weekse behandelingsperiode bereikte het verschil met de placebo een statistische significantie, maar het verschil tussen behandelingen van 0,5 tot 0,6 punten op de NSS van 0-10 punten had een twijfelachtige klinische relevantie. In een respondentenanalyse reageerde 40% van de Sativex en 22% van de placebo op de behandeling met gebruik van het criterium dat de afname van de NSS-score meer dan 30% moest zijn.

Een tweede 14-weekse fase-3-onderzoek toonde geen significant effect van de behandeling aan. Het verschil met de placebo voor de NSS-score was 0,2 punten.

Er werd gesteld dat een klinisch bruikbaar behandelingseffect bij sommige patiënten deels gemaskeerd kon zijn door gegevens van niet-respondenten bij de analyses van gemiddelde veranderingen. Bij analyses die de NSS-scores vergeleken met de globale indruk van de veranderingen bij de patiënt (GIP), werd geschat dat een NSS-respons van 19% een klinisch relevante verbetering van de GIP aangaf en een respons van 28% een "sterk verbeterde" GIP. Bij verkennende gecombineerde post-hocanalyses van beide bovengenoemde onderzoeken voorspelde een 4-weekse onderzoeksperiode met een NSS-responsdrempel van 20% de uiteindelijke respons die gedefinieerd is als een afname van 30%.

Een derde fase-3-onderzoek omvatte ook een geformaliseerde 4-weekse therapeutische onderzoeksperiode vóór randomisatie. Het doel van het onderzoek was om het voordeel vast te stellen van een verdere behandeling voor patiënten die in eerste instantie op de behandeling reageren. 572 patiënten met MS en een moeilijk te behandelen spasticiteit kregen allemaal vier weken lang enkelblind Sativex. Na vier weken actieve behandeling bereikten er 273 een afname van de NSS van tenminste 20% voor spasticiteitssymptomen, van wie 241 voldeden aan de toetredingscriteria, met een gemiddelde verandering vanaf het begin van de behandeling van -3,0 punten op de NSS van 10 punten. Deze patiënten werden vervolgens gerandomiseerd om ofwel Sativex te blijven krijgen of om op placebo over te stappen voor de 12-weeken dubbelblinde fase, wat neerkomt op een totale behandelingsduur van 16 weken.

Tijdens de dubbelblinde fase bleven in het algemeen de gemiddelde NSS-scores voor patiënten die Sativex kregen stabiel (gemiddelde verandering vanaf randomisatie van de NSS-score -0,19), terwijl de gemiddelde NSS-scores voor patiënten die op de placebo overstapten toenamen

(gemiddelde verandering van de NSS-score was +0,64 en de mediane verandering was +0,29). Het verschil\* tussen de behandelingsgroepen was 0,84 (95% BI -1,29; -0,40).

\* Verschil aangepast voor centrum, NSS-uitgangswaarde en ambulante status

Van de patiënten die in week 4 een afname van de NSS-score van 20% hadden bij screening en met het onderzoek verder gingen naar de gerandomiseerde behandeling, bereikte 74% (Sativex) en 51% (placebo) een afname van 30% in week 16.

De resultaten over de 12-weeken gerandomiseerde fase staan hieronder voor de secundaire eindpunten. De meeste secundaire eindpunten vertoonden een vergelijkbaar patroon voor de NSS-score, waarbij patiënten die verder gingen met Sativex de verbetering handhaafden die werd gezien bij de eerste 4-weeken behandelingsperiode, terwijl patiënten die op de placebo overstapten terugzakten:

Gemodificeerde Ashworth-score voor spasticiteit:	Sativex -0,1; Placebo +1,8 Aangepast verschil -1,75 (95% CI -3,80; 0,30)
Spasme frequentie (per dag):	Sativex -0,05; Placebo +2,41 Aangepast verschil -2,53 (95% CI -4,27; -0,79)
Slaapverstoring door spasticiteit (NSS 0 t/m 10):	Sativex -0,25; Placebo +0,59 Aangepast verschil -0,88 (95% CI -1,25; -0,51)
Getimed 10 meter lopen (seconden):	Sativex -2,3; Placebo +2,0 Aangepast verschil -3,34 (95% CI -6,96; 0,26)
Motricity index (arm en been):	Er zijn geen verschillen tussen de behandelingsgroepen waargenomen.
Dagelijkse leefactiviteiten van Barthel:	Odds ratio voor verbetering: 2,04

De globale impressie van veranderingen bij patiënt (OR=1,71), globale impressie van veranderingen bij verzorger (OR=2,4) en globale impressie van veranderingen bij arts (OR=1,96) vertoonden allemaal een statistisch zeer significante superioriteit van Sativex boven placebo.

Het voordeel van een verdere langdurige behandeling is onderzocht in een placebo gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen voor het stopzetten van de behandeling bij patiënten die langdurig Sativex nemen. Zesendertig patiënten met een gemiddelde gebruiksduur van Sativex vóór het onderzoek van 3,6 jaar werden gerandomiseerd om ofwel verder te gaan met de Sativex-behandeling ofwel gedurende 28 dagen op placebo over te stappen. Het primair eindpunt was de tijd tot het verdwijnen van het behandelingseffect, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dag van de gerandomiseerde behandeling tot een toename van de NSS van 20% of het voortijdig terugtrekken uit de gerandomiseerde behandeling. Het verdwijnen van het behandelingseffect werd door 44% van de Sativex-patiënten en 94% van de placebo-patiënten ervaren met een hazard ratio van 0,335 (95% CI 0,16; 0,69).

Bij een onderzoek dat was opgezet om de mogelijkheid tot misbruik te identificeren, verschilde Sativex met een dosis van 4 verstuivingen tegelijk niet significant van de placebo. Hogere doses Sativex van 8 tot 16 verstuivingen tegelijk vertoonden wel misbruikpotentieel vergeleken met equivalente doses dronabinol, een synthetische THC. In een QTc-onderzoek werd een dosis Sativex van tweemaal daags 4 verstuivingen binnen 20 minuten goed verdragen, maar leidde een aanzienlijk supratherapeutische dosis van tweemaal daags 18 verstuivingen binnen 20 minuten tot significante psychoactiviteit en cognitieve stoornissen.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Sativex werd geëvalueerd in een 12-weeken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 72 kinderen of adolescenten tussen 8 en 18 jaar met hersenverlamming of traumatisch letsel van het centraal zenuwstelsel. De placebogecontroleerde fase werd gevolgd door een 24 weken durende open-label extensiefase. De maximale toegelaten dagelijkse dosis in deze studie was 12 verstuivingen en werd getitreerd gedurende 9 weken. Voor de start van de behandeling vertoonden de meeste patiënten ernstige aantasting van de motorische functie (Gross Motor Function Classification Scale level IV of V). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de verandering in de score versus baseline op de numerieke scoreschaal (NSS) voor de ernst van de spasticiteit (schaal van 0 tot 10 punten). Dit is een maat voor het resultaat dat gerapporteerd wordt door de verzorger.

Na 12 weken behandeling was de gemiddelde verandering versus baseline bij Sativex-behandelde deelnemers wat betreft de NSS score voor de ernst van de spasticiteit -1,850 (SD 1,9275) en voor placebo-behandelde deelnemers -1,573 (SD 2,0976). Het verschil tussen de twee groepen, berekend volgens de kleinste-kwadratenmethode, (-0,166, 95% BI -1,119, 0,787) was niet statistisch significant (p=0,7291).

Er werden geen nieuwe bevindingen wat betreft veiligheid geïdentificeerd in deze studie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan 8 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na toediening van Sativex (vier verstuivingen) worden zowel THC als CBD redelijk snel geabsorbeerd en komen deze binnen 15 minuten na een enkele oromucosale toediening in het plasma voor. Voor Sativex werd een gemiddelde  $C_{max}$  van circa 4 ng/ml bereikt ongeveer 45-120 minuten na toediening van een enkele dosis van 10,8 mg THC en werd dit in het algemeen goed verdragen met weinig tekenen van significante psychoactiviteit.

Als Sativex tegelijk met voedsel werd toegediend, waren de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC van THC respectievelijk 1,6- en 2,8-maal hoger dan in nuchtere toestand. De overeenstemmende parameters van CBD waren respectievelijk 3,3- en 5,1-maal hoger.

De farmacokinetische parameters variëren sterk tussen gezonde deelnemers. Na toediening van een enkele dosis Sativex (vier verstuivingen) in nuchtere toestand vertoonde de gemiddelde plasmaspiegel van THC een CV van 57,3% voor  $C_{max}$  (bereik 0,97-9,34 ng/ml) en een CV van 58,5% voor AUC (bereik 4,2-30,84 h\*ng/ml). Evenzo was het CV-% voor CBD respectievelijk 64,1% (bereik 0,24-2,57 ng/ml) en 72,5% (bereik 2,18-14,85 ng/ml) voor dezelfde parameters. Na negen opeenvolgende dagen gebruik waren de CV%-waarden voor dezelfde parameters respectievelijk 54,2% ( $C_{max}$  bereik = 0,92-6,37 ng/ml) en 37,4% ( $AUC_{0-t}$  = 5,34-15,01 h\*ng/ml) voor THC en 75,7% ( $C_{max}$  bereik 0,34-3,39 ng/ml) en 46,6% ( $AUC_{0-t}$  = 2,40-13,19 h\*ng/ml) voor CBD.

De farmacokinetische parameters variëren sterk tussen gezonde deelnemers met enkele en herhaalde doseringen. Van de 12 patiënten die vier verstuivingen Sativex als een enkele dosis kregen, kenden er acht een afname van de  $C_{max}$  na negen dagen meervoudige dosering, terwijl er drie een toename kenden (1 uitvaller). Voor CBD kenden er zeven een afname van de  $C_{max}$  na meervoudige dosering, terwijl er vier een toename kenden.

Als Sativex oromucosaal wordt toegediend, zijn de plasmaspiegels van THC en andere cannabinoïden lager vergeleken met de concentraties die bereikt worden na inhalatie van cannabinoïden met een vergelijkbare dosis. Een dosis van 8 mg verstoven THC-extract toegediend via inhalatie leidde binnen enkele minuten tot een gemiddelde  $C_{max}$  in het plasma van meer dan 100 ng/ml met significante psychoactiviteit.

### Tabel met PK-parameters voor Sativex, voor verstoven THC-extract en gerookte cannabis

	$C_{max}$ THC ng/ml	$T_{max}$ THC minuten	AUC (0-t) THC ng/ml/min
Sativex (levert 21,6 mg THC)	5,40	60	1362
Geïnhaleerd verstoven THC- extract (levert 8 mg THC)	118,6	17,0	5987,9
Gerookte cannabis* (levert 33,8 mg THC)	162,2	9,0	Geen gegevens

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

### Distributie

Aangezien cannabinoïden zeer lipofiel zijn, worden ze in het lichaamsvet snel geabsorbeerd en verdeeld. De resulterende concentraties in het bloed na oromucosale toediening van Sativex zijn lager dan die na inademing van dezelfde dosis THC omdat de absorptie trager is en de herverdeling in het vetweefsel snel is. De eiwitbinding van THC is hoog (~97%). THC en CBD kunnen tot vier weken worden opgeslagen in het vetweefsel, van waaruit ze langzaam in de bloedbaan vrijkomen in subtherapeutische concentraties, dan worden gemetaboliseerd en uitgescheiden via de urine en ontlasting.

### Metabolisme

THC en CBD worden in de lever gemetaboliseerd. Daarnaast ondergaat een deel van de THC bij de eerste leverpassage een metabolisatie naar 11-OH-THC, de eerste metaboliet van THC, die vervolgens verder geoxideerd wordt tot 11-nor-9-COOH-THC, de meest voorkomende metaboliet van THC, en CBD wordt op vergelijkbare wijze omgezet naar 7-OH-CBD. Het menselijk leverisozym P<sub>450</sub> 2C9 katalyseert de vorming van 11-OH-THC, de primaire metaboliet, wat door de lever verder wordt gemetaboliseerd tot andere verbindingen, waaronder 11-nor-carboxy- $\Delta^9$ -THC (THC-COOH), de meest voorkomende metaboliet in menselijk plasma en urine. De subgroep P<sub>450</sub>-3A katalyseert de vorming van andere, minder voorkomende, gehydroxyleerde metabolieten. CBD wordt uitgebreid gemetaboliseerd; er zijn meer dan 33 metabolieten in urine geïdentificeerd. De belangrijkste metabolische route is hydroxylatie en oxidatie op C-7 gevolgd door verdere hydroxylatie in de pentyl- en propenylgroepen. Het belangrijkste geoxideerde metaboliet is geïdentificeerd als CBD-7-zuur met een hydroxyethyl-zijketen.

Zie rubriek 4.5 voor informatie over geneesmiddeleninteractie en metabolisme door het cytochroom-P<sub>450</sub>-enzymstelsel.

### Transporters

*In vitro* remde Sativex bij klinisch relevante concentraties de volgende transporters niet: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 en P-glycoproteïne.

### Eliminatie

Uit klinisch onderzoek met Sativex toont een niet-compartimentele PK-analyse aan dat de eerste-orde uiteindelijke eliminatie halfwaardetijd voor

plasma 1,94; 3,72 en 5,25 uur is voor THC en 5,28; 6,39 en 9,36 voor CBD na toediening van respectievelijk 2, 4 en 8 verstuivingen.

Uit de literatuur blijkt dat de eliminatie van orale cannabinoïden uit plasma tweefasig is met een initiële halfwaardetijd van circa vier uur en uiteindelijke eliminatie halfwaardetijden van circa 24 tot 36 uur of meer. Cannabinoïden worden door het gehele lichaam verdeeld; ze zijn sterk oplosbaar in lipiden en hopen zich op in vetweefsel. Het vrijkomen van cannabinoïden uit vetweefsel is de reden voor de langere uiteindelijke eliminatie halfwaardetijd.

#### Bijzondere populaties

##### *Leverstoornis*

In een specifieke studie naar de PK bij leverfunctiestoornissen, vertoonde een enkele oromucosaal toegediende dosis van 4 verstuivingen Sativex (10,8 mg THC en 10 mg CBD) geen significant verschil in THC- of CBD-klaring tussen proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie en gezonde controles. Er was echter een aanzienlijk verminderde klaring en verlengde eliminatiehalfwaardetijd in de cohorten van proefpersonen met matige en ernstige leverinsufficiëntie.

##### *Nierstoornis*

In een specifieke PK-studie van nierfunctiestoornissen met een enkele oromucosale dosis van 4 verstuivingen Sativex bij deelnemers met een ernstige nierziekte is een algemene, ongeveer tweevoudige stijging van de blootstelling (AUC) waargenomen voor CBD en een minder dan tweevoudige stijging voor THC en de carboxymetabolieten in vergelijking met deelnemers in de groep met normale nierfunctie. De 11-OH-THC- en 7-OH-CBD-metabolieten toonden een meer uitgesproken verhoging (ongeveer 3- tot 4,5-voudige verhoging).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Vruchtbaarheidsonderzoek dat is uitgevoerd met de THC- en CBD-extracten aanwezig in Sativex heeft geen bijwerkingen aangetoond voor zowel de mannelijke als vrouwelijke vruchtbaarheid wat betreft het aantal parende dieren, het aantal vruchtbare mannetjes en vrouwtjes of voor de parings- of vruchtbaarheidsindex. Er was een verminderd absoluut gewicht voor bijballen, met een doseringsniveau "zonder effect" van 25 mg/kg/dag (150 mg/m<sup>2</sup>) voor de mannelijke vruchtbaarheid. Het doseringsniveau "zonder effect" voor effecten op vroege embryonale en foetale overleving was bij ratonderzoek circa 1 mg/kg/dag (6 mg/m<sup>2</sup>), hetgeen dichtbij ligt of minder is dan het waarschijnlijke maximale menselijke doseringsniveau van Sativex. Er zijn geen aanwijzingen die suggereren dat er enige teratogene activiteit is bij ratten of konijnen voor doseringsniveaus die de waarschijnlijke menselijke doseringsniveaus aanzienlijk overstijgen. Bij een pre- en postnataal onderzoek met ratten was echter de overleving van de jongen en het verzorgingsgedrag verstoord bij doseringen van 2 en 4 mg/kg/dag (respectievelijk 12 en 24 mg/m<sup>2</sup>). Literatuurgegevens tonen negatieve effecten van THC en/of CBD aan voor sperma-aantallen en -motiliteit.

Bij dierproeven zijn, zoals verwacht vanwege de lipofiele aard van cannabinoïden, aanzienlijke hoeveelheden cannabinoïden in moedermelk gevonden. Na herhaalde dosering concentreren cannabinoïden zich in moedermelk (40 tot 60 keer de plasmaspiegel). Doses die de normale klinische doses overstijgen kunnen de groei van zuigelingen met borstvoeding schaden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol, watervrij.  
Propyleenglycol.  
Pepermuntolie.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Bij gebruik: stabiliteit na eerste opening: 42 dagen

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Zodra de spuitbus geopend en in gebruik is, is het niet nodig om deze in de koelkast te bewaren, maar bewaren beneden 25°C. Rechtop bewaren.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een geelbruin type-I glazen spuitbus van 10 ml (geplastificeerd glas) met een doseerpompje met een dompelbuis van polypropyleen en een hals van elastomeer met een dop van polypropyleen. Het doseerpompje levert 100 microliter per spray. Één spuitbus kan na voorbehandeling tot 90 (verstuingen) keer worden geactiveerd.

Sativex is beschikbaar in een doos met 3 spuitbussen.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE426255

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2012  
Datum van laatste verlenging: 08 augustus 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025.