

Mevatyl[®]
THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml

Solução spray
10 mL

Bula do profissional de saúde

Mevatyl®

tetraidrocanabinol, canabidiol

APRESENTAÇÃO

Solução spray amarela/marrom apresentada em um frasco spray para pulverização bucal de 10 ml. Cada caixa contém 3 frascos do produto.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução spray contém:

tetraidrocanabinol (THC)..... 27 mg

canabidiol (CBD)..... 25 mg

Excipientes: propilenoglicol, óleo de hortelã-pimenta, etanol anidro

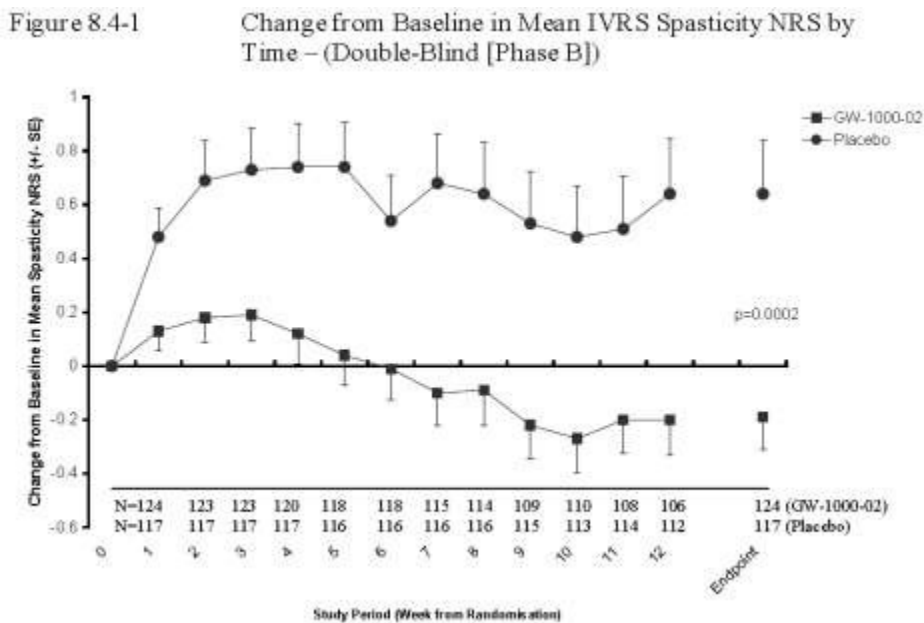
INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Mevatyl® é indicado como tratamento para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla (EM) que não responderam adequadamente a outra medicação antiespástica e que demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um teste inicial com o tratamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo fase 3, que abrangeu 572 pacientes em sua primeira fase de caráter simples cego e 241 pacientes em sua segunda fase de caráter randomizada, placebo controlada e duplo cego, foi demonstrado que o Mevatyl® melhorou a espasticidade relacionada à esclerose múltipla em 0,84 (95% IC: -1.29 to -0.40) pontos pela escala NRS em relação ao placebo (p=0.0002). Vide figura abaixo. Ainda nesse estudo, houve relato de melhora da frequência dos espasmos (p=0,005), qualidade do sono (p<0,0001) e funcionalidade avaliada pelo índice de Barthel (p=0,007)¹.



Wade et al.², em um ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado, que envolveu 147 pacientes, evidenciou que o uso do Mevatyl® em relação ao placebo melhorou a espasticidade relacionada à esclerose múltipla em 22,79 mm (p=0,001 IC 95% -35,53 a -10,07) pela escala de VAS no período de 6 semanas. Mais de 47% dos indivíduos avaliados apresentaram uma melhora clínica expressiva (>30%) na espasticidade, com uma razão de chances de 7,2 a favor da medicação em relação ao placebo.

Referências bibliográficas

¹ Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P; Mevatyl Spasticity Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Mevatyl (®)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2011 Sep;18(9):1122-31. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x. Epub 2011 Mar 1.

² 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 Aug;10(4):434-41.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Mecanismo de ação

Como parte do sistema endocanabinoide (ECS) humano, receptores canabinoides CB₁ e CB₂ se encontram predominantemente nos terminais nervosos, onde desempenham um papel na regulação retrógrada da função sináptica. O THC atua como agonista parcial nos receptores CB₁ e CB₂, simulando os efeitos dos endocanabinoides, que podem modular os efeitos dos neurotransmissores (por exemplo, diminuir os efeitos dos neurotransmissores excitatórios como o glutamato).

Em modelos animais de EM e de espasticidade, os agonistas dos receptores CB demonstraram restabelecer a rigidez dos membros e melhorar a função motora. Estes efeitos são prevenidos pelos antagonistas dos receptores CB, e camundongos *knockout* de CB₁ apresentam uma espasticidade mais grave. No modelo de camundongos com CREA (encefalomielite autoimune experimental recorrente crônica), Mevatyl[®] produziu uma redução relacionada à dose na rigidez dos membros posteriores.

Experiência clínica

Mevatyl[®] foi estudado em doses de até 48 pulverizações/dia em estudos clínicos controlados com uma duração de até 19 semanas em mais de 1500 pacientes com EM. Nos estudos pilotos para avaliar a eficácia e segurança de Mevatyl[®] para a melhoria de sintomas em pacientes com espasticidade moderada a grave causada por esclerose múltipla (EM), a medida primária da eficácia foi uma Escala de Classificação Numérica (NRS) de 0 a 10 pontos, em que os pacientes indicavam o nível médio dos seus sintomas relacionados com a espasticidade durante as últimas 24 horas, onde 0 corresponde à ausência de espasticidade e 10 é a pior espasticidade possível.

Em um primeiro estudo de Fase 3 controlado por placebo durante um período de tratamento de 6 semanas, a diferença em relação ao placebo atingiu uma significância estatística, mas a diferença clínica entre os tratamentos de 0,5 a 0,6 pontos na NRS de 0-10 pontos foi de relevância clínica questionável. Em uma análise dos responsivos, 40% em Mevatyl[®] e 22% em placebo responderam ao tratamento usando o critério de uma redução superior a 30% da pontuação de NRS. Um segundo estudo de Fase 3 com de 14 semanas não conseguiu demonstrar um efeito significativo do tratamento. A diferença em relação ao placebo na pontuação de NRS foi de 0,2 pontos.

Foi postulado que um efeito do tratamento clinicamente útil em alguns pacientes poderia ser parcialmente ocultado por dados de pacientes não responsivos nas análises das alterações médias. Nas análises que compararam as pontuações de NRS com a impressão da alteração global do paciente (PGI), estimou-se que uma resposta de 19% de NRS representava uma melhoria clinicamente relevante da PGI e uma resposta de 28% representava “muito melhorado” na PGI. Nas análises combinadas exploratórias *post-hoc* dos dois estudos mencionados acima, um período de estudo de 4 semanas utilizando um limite da resposta de 20% de NRS foi preditivo de uma resposta eventual definida como uma redução de 30%.

Um terceiro estudo de Fase 3 incorporou um período de 4 semanas de teste terapêutico formal, antes da randomização. O objetivo do estudo foi avaliar o benefício da continuação do tratamento em pacientes que atingem uma resposta inicial ao tratamento. Quinhentos e setenta e dois (572) pacientes com EM e espasticidade refratária receberam Mevatyl[®] em caráter simples-cego por quatro semanas. Após quatro semanas em tratamento ativo, 273 atingiram uma redução de pelo menos 20% na NRS nos sintomas de espasticidade, dos quais 241 atenderam aos critérios de entrada para randomização, com alteração média em relação ao início do tratamento de -3,0 pontos na NRS de 10 pontos. Em seguida, estes pacientes foram randomizados para continuarem a receber o tratamento ativo ou para mudarem para o placebo durante a fase duplo-cega de 12 semanas durante um total de 16 semanas de tratamento, em geral.

Durante a fase duplo-cega, as pontuações médias de NRS nos pacientes que receberam Mevatyl[®] permaneceram

geralmente estáveis (alteração média da randomização na pontuação de NRS foi de -0,19), enquanto as pontuações médias de NRS de pacientes que mudaram para o placebo aumentaram (alteração média da pontuação de NRS de +0,64 e alteração mediana foi de +0,29). A diferença* entre grupos de tratamento foi de 0,84 (IC de 95%: -1,29; -0,40).

* Diferença ajustada em relação ao centro, NRS basal e *status* ambulatorial

Dos pacientes que apresentaram uma redução de 20% na pontuação de NRS na seleção na semana 4 e continuaram no estudo para receber tratamento randomizado, 74% (Mevatyl®) e 51% (placebo) obtiveram uma redução de 30% na semana 16.

Os resultados durante a fase randomizada de 12 semanas são apresentados abaixo para os desfechos secundários. A maior parte dos desfechos secundários apresentou um padrão semelhante ao da pontuação de NRS, em que os pacientes que continuaram a receber Mevatyl® mantiveram a melhoria observada desde o período de tratamento inicial de 4 semanas, enquanto os pacientes que mudaram para placebo declinaram:

Pontuação de Ashworth modificada para espasticidade: Mevatyl® -0,1; Placebo +1,8;
Diferença Ajustada de -1,75 (IC de 95% de -3,80, 0,30)

Frequência de espasmos (por dia): Mevatyl® -0,05; Placebo +2,41;
Diferença Ajustada de -2,53 (IC de 95% de -4,27, -0,79)

Interrupção do sono por espasticidade: (NRS de 0 a 10) Mevatyl® -0,25; Placebo +0,59;
Diferença Ajustada de -0,88 (IC de 95% de -1,25, -0,51)

Caminhada cronometrada de 10 metros: (segundos) Mevatyl® -2,3; Placebo +2,0;
Diferença Ajustada de -3,34 (IC de 95% de -6,96, 0,26)

Índice de motricidade (braço e perna): Não foram observadas diferenças entre os grupos de tratamento.

Atividades da vida cotidiana por Barthel: Razão de probabilidades (OR) para melhoria: 2,04

A impressão da alteração global do sujeito (OR=1,71), impressão da alteração global do cuidador (OR=2,40) e a impressão da alteração global do médico (OR=1,96) indicaram uma superioridade estatisticamente significativa de Mevatyl® em relação ao placebo.

O benefício da continuação do tratamento de longo prazo foi estudado em um estudo de retirada, randomizado, de grupos paralelos e controlado com placebo em sujeitos que receberam Mevatyl® de longo prazo. Trinta e seis pacientes, com uma duração média de utilização de Mevatyl® de 3,6 anos antes do estudo, foram randomizados para continuar com o tratamento com Mevatyl® ou para mudar para o placebo por 28 dias. O desfecho primário foi o tempo até a falha do tratamento definida como o tempo do primeiro dia de tratamento randomizado até um aumento de 20% na NRS ou a retirada precoce do tratamento randomizado. Falha de tratamento foi apresentada por 44% dos pacientes tratados com Mevatyl® e por 94% dos pacientes tratados com placebo; razão do risco de 0,335 (IC de 95%: 0,16; 0,69).

Em um estudo desenhado para identificar o seu potencial para abuso, Mevatyl® na dose de 4 pulverizações administradas de uma vez não diferiu significativamente do placebo. Doses mais elevadas de Mevatyl® de 8 a 16 pulverizações administradas de uma vez não demonstraram potencial para abuso em comparação com doses equivalentes de dronabiol, um THC sintético. Em um estudo de intervalo QT corrigido (QTc), uma dose de Mevatyl® de 4 pulverizações por 20 minutos duas vezes ao dia foi bem tolerada, mas uma dose consideravelmente supra terapêutica de 18 pulverizações por 20 minutos, duas vezes ao dia, resultou em comprometimento psicoativo e

cognitivo significativos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção

Após a administração de Mevatyl® (quatro pulverizações), o THC e o CBD são absorvidos muito rapidamente e aparecem no plasma 15 minutos após administração bucal única. Com o Mevatyl®, foi atingida uma C_{max} média de aproximadamente 4 ng/ml em cerca de 45-120 minutos após administração de uma dose única de THC de 10,8 mg, que foi geralmente bem tolerada com pouca evidência de psicoatividade significativa.

Quando Mevatyl® é coadministrado com alimento, a C_{max} média e a AUC (área sob a curva) para THC foram de 1,6 e 2,8 vezes maiores em comparação com condições de jejum. Parâmetros correspondentes para CBD aumentaram em 3,3 e 5,1 vezes.

Entre os pacientes, há um elevado grau de variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos. Após a administração de dose única de Mevatyl® (quatro pulverizações) em condições de jejum, o nível plasmático médio do THC apresentou um coeficiente de variação (CV) de 57,3% para a C_{max} (faixa de 0,97-9,34 ng/ml) e um CV de 58,5% para AUC (faixa de 4,2-30,84 ng*h/ml). Da mesma forma, a porcentagem de CV para o CBD foi de 64,1% (faixa de 0,24-2,57 ng/ml) e de 72,5% (faixa de 2,18-14,85 ng*h/ml) para os mesmos parâmetros, respectivamente. Após nove dias consecutivos de administração, os valores percentuais de CV para os mesmos parâmetros foram de 54,2% (faixa de C_{max} = 0,92-6,37 ng/ml) e de 37,4% (AUC_{0-t} = 5,34-15,01 h*ng/ml) para o THC e de 75,7% (faixa de C_{max} = 0,34-3,39 ng/ml) e de 46,6% (AUC_{0-t} = 2,40-13,19 h*ng/ml) para o CBD, respectivamente.

Há um elevado grau de variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos em pacientes após administração de dose única e repetida. Dos 12 sujeitos que receberam quatro pulverizações de Mevatyl® como dose única, oito apresentaram reduções da C_{max} após nove dias de administração múltipla, enquanto que três apresentaram aumento (1 desistência). Com o CBD, sete apresentaram redução da C_{max} após administração múltipla, enquanto quatro apresentaram aumento.

Quando o Mevatyl® é administrado por via bucal, os níveis plasmáticos de THC e de outros canabinoides são mais baixos em comparação com os níveis atingidos após inalação de canabinoides em uma dose semelhante. Uma dose de 8 mg de extrato de THC vaporizado, administrado por inalação, resultou em uma C_{max} plasmática média superior a 100 ng/ml alguns minutos após a administração, com psicoatividade significativa.

Tabela para apresentar os parâmetros farmacocinéticos para Mevatyl®, para o extrato de THC vaporizado e cannabis fumada

	C_{max} de THC ng/ml	Tmax de THC minutos	ASC _(0-t) de THC ng/ml/min
Mevatyl® (fornecendo 21,6 mg de THC)	5,40	60	1362
Extrato de THC vaporizado Inalado (fornecendo 8 mg de THC)	118,6	17,0	5987,9
Cannabis fumada* (fornecendo 33,8 mg de THC)	162,2	9,0	Sem dados

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

Distribuição

Como os canabinoides são altamente lipofílicos, eles são rapidamente absorvidos e distribuídos na gordura corporal. As concentrações resultantes no sangue após a administração bucal de Mevatyl® são menores do que as obtidas por inalação da mesma dose de THC, uma vez que a absorção é mais lenta e a redistribuição nos tecidos adiposos é rápida. Além disso, parte do THC também passa pelo metabolismo hepático de primeira passagem para 11-OH-THC, o metabólito primário de THC, assim como o CBD para 7-OH CBD. A ligação proteica do THC é elevada (~97%). O

THC e o CBD podem ser armazenados por no máximo quatro semanas nos tecidos adiposos, do qual são liberados lentamente em níveis subterapêuticos de volta à circulação sanguínea, sendo então metabolizados e excretados pela urina e pelas fezes.

Metabolismo

O THC e o CBD são metabolizados no fígado. Além disso, parte do THC também passa pelo metabolismo hepático de primeira passagem para 11-OH-THC, o metabólito principal de THC, assim como o CBD para 7-OH-CBD. A isoenzima P₄₅₀ 2C9 hepática humana catalisa a formação de 11-OH-THC, o metabólito primário, que é depois metabolizado em outros compostos pelo fígado, incluindo o 11-nor-carboxi- Δ^9 -THC (THC-COOH), o metabólito mais abundante no plasma e na urina humanos. A subfamília P₄₅₀-3A catalisa a formação de outros metabólitos hidroxilados secundários. O CBD é muito metabolizado e mais de 33 metabólitos foram identificados na urina. A principal via metabólica é a hidroxilação e a oxidação em C-7, seguida por hidroxilação adicional nos grupos pentila e propenila. O principal metabólito oxidado identificado é o ácido CBD-7-oico, que contém uma cadeia lateral hidroxietilica.

Consulte a seção 4.5 para obter informações sobre interação medicamentosa e metabolismo pelo sistema enzimático do citocromo P450.

Eliminação

A partir dos estudos clínicos com Mevatyl[®], uma análise PK não compartimental mostra que a meia-vida de eliminação terminal de primeira ordem do plasma é de 1,94, 3,72 e 5,25 horas para o THC e de 5,28, 6,39 e 9,36 para o CBD após a administração de 2, 4 e 8 pulverizações, respectivamente.

A partir da literatura, a eliminação de canabinoides orais do plasma é bifásica, com uma meia-vida inicial de aproximadamente quatro horas e as meias-vidas de eliminação terminal são da ordem das 24 a 36 horas ou mais longas. Os canabinoides são distribuídos por todo o corpo, são altamente lipossolúveis e se acumulam no tecido adiposo. A liberação dos canabinoides do tecido adiposo é responsável pela meia-vida de eliminação terminal prolongada.

SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Efeitos em estudos não clínicos foram observados somente em exposições consideradas suficientemente excessivas em relação à exposição humana máxima, indicando baixa relevância ao uso clínico.

Os estudos de toxicidade reprodutiva realizados com os extratos de THC e de CBD presentes em Mevatyl[®] não demonstraram efeitos adversos na fertilidade de machos ou fêmeas em termos de números de acasalamento entre animais, número de machos e fêmeas férteis ou nos índices de copulação ou fertilidade. Houve diminuição dos pesos absolutos dos epidídimos, com um nível de dose “sem efeito” de 25 mg/kg/dia (150 mg/m²) na fertilidade de machos. Os níveis de doses “sem efeito” para efeitos na sobrevivência embrionária e fetal precoce, em estudos em ratos, foram de aproximadamente 1 mg/kg/dia (6 mg/m²), o que é próximo ou inferior ao provável nível da dose máxima humana de Mevatyl[®]. Não houve evidências que sugiram qualquer atividade teratogênica em ratos ou coelhos em níveis de dose consideravelmente excessivos dos prováveis níveis da dose máxima humana. No entanto, em um estudo pré e pós-natal em ratos, a sobrevivência das crias e o comportamento de aleitamento estavam comprometidos nas doses de 2 e 4 mg/kg/dia (12 e 24 mg/m², respectivamente). Dados da literatura demonstraram efeitos negativos do THC e/ou do CBD no número e motilidade dos espermatozoides.

Em estudos em animais, como esperado, foram encontrados níveis consideráveis de canabinoides no leite materno devido à natureza lipofílica dos canabinoides. Após a administração repetida, os canabinoides se concentram no leite materno (40 a 60 vezes o nível plasmático). Doses em excesso às doses clínicas normais podem afetar as taxas de crescimento dos lactentes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Mevatyl[®] é contraindicado em pacientes:

- Com hipersensibilidade a canabinoides ou a qualquer um dos excipientes da formulação do medicamento.
- Com qualquer histórico suspeito ou conhecido ou histórico familiar de esquizofrenia ou de outra doença psicótica; histórico de transtorno de personalidade grave ou outros transtornos psiquiátricos significativos, exceto

depressão associada com sua condição subjacente.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento é contraindicado para idosos (devido ao risco de quedas).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento é contraindicado para o tratamento de epilepsia.

Este medicamento é contraindicado para usuários regulares de cigarro de Cannabis sativa ou com histórico de dependência.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tontura leve ou moderada é comumente relatada. Ela ocorre com mais frequência nas primeiras semanas do tratamento.

Mevatyl[®] não é recomendado para uso em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Alterações na pulsação e na pressão arterial foram observadas após a introdução da dose inicial, portanto, é essencial ter cautela durante o ajuste da dose inicial. Episódios de desmaio foram observados com o uso de Mevatyl[®]. O uso de Mevatyl[®] não é recomendado em pacientes com doença cardiovascular séria. No entanto, após a administração de até 18 pulverizações de Mevatyl[®] duas vezes ao dia em voluntários saudáveis, não houve alterações clinicamente relevantes na duração do intervalo de QTc, PR ou QRS, na frequência cardíaca ou na pressão arterial.

Até que novas informações estejam disponíveis, deve-se ter cautela ao tratar pacientes com histórico de epilepsia ou convulsões recorrentes.

Sintomas psiquiátricos como ansiedade, delírios, alterações de humor e ideias paranoides foram relatados durante o tratamento com Mevatyl[®]. Eles são provavelmente o resultado dos efeitos transitórios no sistema nervoso central (SNC) e são geralmente de gravidade leve a moderada e bem tolerados. Espera-se que esses pacientes reduzam ou suspendam a medicação Mevatyl[®].

Desorientação (ou confusão), alucinações e crenças ilusórias ou reações psicóticas transitórias também foram relatadas, e em poucos casos, uma associação causal entre a administração de Mevatyl[®] e a intenção suicida não foi descartada. Na ocorrência de qualquer uma destas circunstâncias, Mevatyl[®] deve ser interrompido imediatamente e o paciente monitorado até a resolução completa do sintoma.

Não foram realizados estudos específicos em pacientes com comprometimento hepático ou renal significativo. O THC e o CBD são metabolizados no fígado e aproximadamente um terço dos fármacos precursores e seus metabólitos são excretados na urina (o restante é excretado pelas fezes).

Vários metabólitos do THC podem ser psicoativos. Assim, a exposição sistêmica e os efeitos de Mevatyl[®] dependem da função renal e hepática e, em pacientes com comprometimento significativo da função hepática ou renal, os efeitos de Mevatyl[®] podem ser exagerados ou prolongados. Recomenda-se a avaliação clínica frequente por um médico nestas populações de pacientes.

Mevatyl[®] contém aproximadamente 50% v/v de etanol. Cada pulverização contém até 0,04 g de etanol. Um copo de vinho pequeno (125 ml) de teor nominal de etanol de 12% v/v contém aproximadamente 12 g de etanol. A maioria dos pacientes responde a doses de até (e incluindo) 12 pulverizações por dia, o que contém menos de 0,5 g de etanol.

Existe um risco de aumento da incidência de quedas em pacientes cuja espasticidade diminuiu e cuja força muscular é insuficiente para manter a postura ou a marcha. Além de um risco aumentado de quedas, as reações adversas de Mevatyl[®] no SNC poderão ter um impacto potencial em vários aspectos da segurança pessoal, como por exemplo, a preparação de bebidas e alimentos quentes, especialmente em pacientes idosos.

Embora haja um risco teórico de um possível efeito aditivo com agentes relaxantes musculares como o baclofeno e as

benzodiazepínicos, aumentando conseqüentemente o risco de quedas, isso não foi observado em estudos clínicos com Mevatyl®. No entanto, os pacientes devem ser advertidos sobre esta possibilidade.

Embora não tenham sido observados efeitos na fertilidade, uma pesquisa independente realizada em animais verificou que os canabinoides afetavam a espermatogênese. Pacientes do sexo feminino com potencial para engravidar e pacientes do sexo masculino com uma parceira com potencial para engravidar devem se assegurar de que mantêm precauções contraceptivas confiáveis durante toda a terapia e durante três meses após a descontinuação da terapia.

Os pacientes com histórico de abuso de substâncias podem ser mais propensos também ao abuso de Mevatyl® conforme informado no item 3. Propriedades Farmacológicas.

A retirada repentina do tratamento de longo prazo com Mevatyl® não resultou em um padrão consistente ou em um perfil temporal de sintomas semelhantes à abstinência, e a consequência provável dessa retirada será limitada a perturbações transitórias do sono, emocionais e do apetite em alguns pacientes. Não foi observado aumento da dose diária com a utilização de longo prazo, e os níveis de “intoxicação” autorelatados pelos pacientes são baixos. Por estas razões, a dependência de Mevatyl® é improvável.

Foram relatadas reações adversas que poderiam estar associadas à via de administração do medicamento. As reações no local de aplicação consistiram principalmente em sensação de ardor leve a moderada no momento da aplicação. As reações comuns no local de aplicação incluem dor local, dor e desconforto orais, disgeusia, ulceração bucal e glossodínia. Dois casos de possível leucoplaquia foram observados, embora nenhum tenha sido confirmado histologicamente; um terceiro caso não estava relacionado. Considerando isto, os pacientes que sentem desconforto ou ulceração no local de aplicação do medicamento são aconselhados a alternar o local de aplicação dentro da boca e a não continuarem com as pulverizações na membrana mucosa ferida ou inflamada. A inspeção regular da mucosa oral também é aconselhada na administração prolongada. Caso sejam observadas lesões ou dores persistentes, a medicação deve ser suspensa até a resolução completa.

Os pacientes devem ser informados de que se viajarem para outro país, pode ser ilegal levar este medicamento. Eles devem ser estimulados a verificar o *status* legal antes de viajarem com Mevatyl®.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: Mevatyl® pode produzir efeitos indesejáveis como tonturas e sonolência que podem comprometer a capacidade de decisão e o desempenho de tarefas específicas. Os pacientes não devem dirigir, operar máquinas ou realizar qualquer atividade perigosa caso sintam quaisquer efeitos significativos no SNC, como tonturas ou sonolência. Os pacientes devem estar cientes de que Mevatyl® é conhecido por levar a alguns casos de perda de consciência.

Não é recomendável dirigir ou operar máquinas utilizando o medicamento.

Gravidez e lactação:

Categoria de risco C na gravidez

Há experiência insuficiente em humanos em relação aos efeitos de Mevatyl® na reprodução. Portanto, homens e mulheres com potencial para engravidar devem tomar precauções contraceptivas confiáveis para a duração da terapia e por três meses após a descontinuação da terapia.

Gravidez

Mevatyl® não deve ser usado durante a gravidez, a menos que riscos potenciais ao feto e/ou ao embrião sejam considerados como compensados pelo benefício do tratamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não é indicado o seu uso na gravidez.

Lactação

Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de Mevatyl®/metabólitos no leite

Um risco à criança amamentada não pode ser excluído. Mevatyl® é contraindicado durante a amamentação.

Fertilidade

Nos estudos de fertilidade em roedores, não houve efeito do tratamento com Mevatyl® em machos ou fêmeas. Não houve efeito na fertilidade de crias de mães tratadas com Mevatyl®.

Não é indicado para o tratamento de epilepsia.

Não é indicado o uso por pacientes menores de 18 anos.

Não é indicado para idosos (devido ao risco de quedas).

Não é indicado para usuários regulares de cigarro de Cannabis sativa ou com histórico de dependência.

Este medicamento contém álcool (etanol) e pode causar intoxicação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dois componentes principais de Mevatyl®, o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), são metabolizados pelo sistema enzimático do citocromo P₄₅₀.

Os efeitos inibitórios de Mevatyl® *in vitro* nas principais enzimas de CYP450, CYP3A4 e CYP2C19 ocorrem em concentrações substancialmente maiores do que as máximas observadas nos estudos clínicos. Não são esperadas interações relacionadas aos substratos de CYP3A4 em risco.

Em um estudo *in vitro* com a substância medicamentosa botânica (BDS) de THC a 1:1% (v/v) e com a BDS de CBD, não foi observada indução relevante das enzimas do citocromo P₄₅₀ para as enzimas humanas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 em hepatócitos humanos em doses de até 1 µM (314 ng/ml).

O tratamento concomitante com o inibidor da CYP3A4 cetoconazol produziu um aumento da C_{max} e da AUC do THC (1,2 e 1,8 vezes, respectivamente), do seu metabólito primário (3 e 3,6 vezes, respectivamente) e do CBD (2 e 2 vezes, respectivamente). Portanto, se o tratamento medicamentoso concomitante com inibidores de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir, claritromicina) for iniciado ou interrompido durante o tratamento com Mevatyl®, um novo ajuste da dose pode ser necessária (consulte a seção 4.2).

Após tratamento com indutor de CYP3A4 rifampicina, foram observadas diminuições da C_{max} e da AUC do THC (redução de 40% e 20%, respectivamente), do seu metabólito primário (redução de 85% e 87%, respectivamente) e do CBD (redução de 50% e 60%, respectivamente). Portanto, o tratamento concomitante com indutores enzimáticos potentes (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de São João) deve ser evitado sempre que possível. Se necessário, recomenda-se ajuste cuidadoso notavelmente dentro de duas semanas após a interrupção do indutor.

Deve-se ter cautela com hipnóticos, sedativos e fármacos com efeitos sedativos potenciais, uma vez que podem ter um efeito aditivo na sedação e nos efeitos relaxantes musculares.

Embora não tenha sido observada uma taxa mais elevada de eventos adversos em pacientes já medicados com agentes antiespásticos em uso do Mevatyl®, deve-se tomar precauções ao coadministrar Mevatyl® com este tipo de agente, tendo em vista que uma redução de potência e tônus muscular pode ocorrer, levando a um risco maior de quedas.

Mevatyl® pode interagir com o álcool afetando a coordenação, a concentração e a capacidade de responder rapidamente. Em geral, as bebidas alcoólicas devem ser evitadas durante a utilização de Mevatyl®, principalmente no início do tratamento ou quando se altera a dose. Os pacientes devem ser informados de que se beberem álcool durante o uso de Mevatyl®, os efeitos aditivos no SNC podem comprometer a capacidade de dirigir ou operar máquinas e aumentar o risco de quedas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Armazenar em refrigerador entre +2°C e +8°C.

Ao abrir e utilizar o frasco nebulizador, não é necessário armazenamento refrigerado, mas não se deve armazenar em temperatura superior a 25°C. O medicamento deve ser armazenado na posição vertical.

Após aberto, este medicamento é válido por 28 dias em temperatura ambiente.

Prazo de validade

24 meses contados a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Mevatyl® é uma solução amarela/marrom em um frasco nebulizador de vidro âmbar (o frasco de 10 ml tem vidro âmbar revestido por plástico) equipado com bomba dosadora que possui um tubo de imersão de polipropileno e gargalo de elastômero coberto por uma tampa de polietileno. A bomba dosadora libera 100 µl por pulverização. A apresentação de 10 ml possibilita a liberação após a ativação de até 90 acionamentos (pulverizações) de 100 µl.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Mevatyl® é somente para uso bucal. Este medicamento é destinado ao uso em adição à medicação antiespástica atual do paciente.

Um frasco spray equipado com bomba dosadora libera 100 microlitros por pulverização. A apresentação de 10 ml possibilita a liberação de até 90 pulverizações de 100 µl.

Cada pulverização de 100 µl são liberados 2,7 mg de tetraidrocannabinol (THC) e 2,5mg de canabidiol (CBD).

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no tratamento desta população de pacientes.

O medicamento é de uso exclusivamente oral, não devendo ser inalado.

Adultos:

O frasco nebulizador deve ser agitado antes do uso e a pulverização deve ser direcionada em locais diferentes na superfície bucal, alternando o local de aplicação em cada uso do produto.

Os pacientes devem ser informados de que pode levar até duas semanas para atingir a dose ideal e que efeitos indesejáveis podem ocorrer durante este tempo, principalmente tontura. Estes efeitos indesejáveis são geralmente leves e se resolvem em poucos dias. No entanto, os médicos devem considerar manter a dose atual, reduzir a dose ou suspender o tratamento, pelo menos temporariamente, dependendo da seriedade e da intensidade.

Para minimizar a variabilidade de biodisponibilidade no paciente individual, a administração de Mevatyl® deve ser padronizada o máximo possível em relação ao consumo de alimento. Além disso, iniciar ou suspender alguns dos medicamentos concomitantes podem exigir um novo ajuste da dose.

Período de ajuste de dose

A dose deve ser ajustada para cada paciente. O número e o horário das pulverizações variarão entre os pacientes.

O número de pulverizações deve ser aumentado a cada dia de acordo com o padrão informado na tabela abaixo. A dose vespertina/noturna deve ser administrada entre 16h e a hora de se deitar. Na introdução da dose matutina, ela deve ser administrada entre o despertar e o meio-dia. O paciente pode continuar a aumentar gradualmente a dose em uma pulverização por dia, até o máximo de 12 pulverizações por dia, até atingir o alívio ideal do sintoma. É

necessário um intervalo de pelo menos 15 minutos entre as pulverizações.

Dia	Número de pulverizações de manhã	Número de pulverizações de tarde	(Número total de pulverizações por dia)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de manutenção

Após o período de ajuste de dose, os pacientes foram aconselhados a manter a dose ideal atingida. A dose mediana nos estudos clínicos para pacientes com esclerose múltipla é de oito pulverizações por dia. Assim que a dose ideal for atingida, os pacientes podem distribuir as doses ao longo do dia de acordo com a resposta individual e a tolerabilidade. Um novo ajuste de dose, ascendente ou descendente, pode ser adequada, caso haja alterações na gravidade da condição do paciente, alterações na medicação concomitante ou o desenvolvimento de reações adversas preocupantes. Doses superiores a 12 pulverizações por dia não são recomendadas.

Análise pelo médico

Uma avaliação completa da gravidade dos sintomas relacionados à espasticidade e da resposta à medicação antiespástica padrão deve ser realizada antes do início do tratamento. Mevatyl® é indicado somente em pacientes com espasticidade moderada a grave que responderam inadequadamente a outras medicações antiespásticas. A resposta do paciente ao Mevatyl® deve ser analisada após quatro semanas de tratamento. Caso uma melhora clinicamente significativa nos sintomas relacionados à espasticidade não seja observada durante este período inicial de teste terapêutico, o tratamento deve ser interrompido. Nos estudos clínicos, isto foi definido como uma melhora de pelo menos 20% nos sintomas relacionados à espasticidade em uma escala de classificação numérica de 0-10 relatada pelo paciente. O valor do tratamento de longo prazo deve ser reavaliado periodicamente.

Crianças

Mevatyl® não é recomendado para uso em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos

Não foram realizados estudos específicos em pacientes geriátricos, embora pacientes com até 90 anos de idade

tenham sido incluídos nos estudos clínicos. No entanto, uma vez que pacientes geriátricos podem ser mais propensos a desenvolver algumas reações adversas no SNC, deve-se ter precaução em termos de segurança pessoal, como na preparação de bebidas e alimentos quentes.

Pacientes com comprometimento hepático ou renal significativo

Não há estudos em pacientes com comprometimento na função hepática ou renal. No entanto, nestas subpopulações, os efeitos de Mevatyl® podem ser exagerados ou prolongados. Uma avaliação clínica frequente realizada por um médico é recomendada nestas populações de paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas e os eventos adversos são classificados de acordo com a sua frequência, primeiro as mais frequentes, usando os seguintes parâmetros:

Frequência	Parâmetros
> 1/10 (> 10%)	<i>Muito comum</i>
> 1/100, < 1/10 (> 1% e <10%)	<i>Comum (frequente)</i>
> 1/1000, < 1/100 (> 0,1% e <1%)	<i>Incomum (infrequente)</i>
> 1/10.000, < 1/1000 (> 0,01% e < 0,1%)	<i>Rara</i>
< 1/10.000 (> 0,001%)	<i>Muito rara</i>

O programa clínico com Mevatyl® incluiu até agora mais de 1500 pacientes com esclerose múltipla (EM) em estudos controlados com placebo e em estudos abertos de longo prazo, nos quais alguns pacientes utilizaram até 48 pulverizações por dia.

As reações adversas mais comumente relatadas nas primeiras quatro semanas de exposição foram tonturas, que ocorrem principalmente durante o período de ajuste de dose inicial, e fadiga. Estas reações são geralmente leves a moderadas e são resolvidas em poucos dias, mesmo com a continuação do tratamento. Quando o cronograma de ajuste de dose recomendado foi utilizado, a incidência de tonturas e fadiga nas primeiras quatro semanas foi muito reduzida.

A frequência de eventos adversos com uma relação plausível com Mevatyl®, a partir de estudos controlados com placebo em pacientes com EM, de acordo com as Classes de Sistema Orgânico (SOC) é a seguinte (alguns destes eventos adversos podem ser parte da condição subjacente).

Muito comum

Disfunções do sistema nervoso:

- Tontura

Comum

Disfunções metabólicas e nutricionais

- Anorexia (incluindo apetite reduzido), apetite aumentado

Distúrbios psiquiátricos

- Depressão, desorientação, dissociação, humor eufórico,

Disfunções do sistema nervoso

- Amnésia, distúrbio de equilíbrio, distúrbio de atenção, disartria, disgeusia, letargia, comprometimento da memória, sonolência

Disfunções oftalmológicas

- Visão embaçada

Disfunções do ouvido e do labirinto

- Vertigem

Disfunções gastrointestinais

- Constipação, diarreia, boca seca, glossodínia, ulceração bucal, náuseas, desconforto oral, dor oral, vômitos

Incomum:

Infeções e Infestações

- Faringite

Distúrbios psiquiátricos

- Alucinação (inespecífica, auditiva, visual), delírios, paranoia, ideação suicida, percepção ilusória*

Disfunções do sistema nervoso

- Síncope

Disfunções cardíacas

- Palpitações, taquicardia

Disfunções vasculares

- Hipertensão

Disfunções respiratórias, torácicas e do mediastino

- Irritação na garganta

Disfunções gastrointestinais

- Dor abdominal (superior), descoloração da mucosa oral*, disfunção da mucosa oral, esfoliação da mucosa oral*, estomatite, descoloração dos dentes

* relatados nos estudos abertos de longo prazo.

Foi relatado somente um caso de bigeminismo ventricular, no entanto, ela ocorreu no contexto de alergia aguda a nozes.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência de superdosagem deliberada com Mevatyl[®] nos pacientes. No entanto, em um estudo completo de QT de Mevatyl[®] em 257 sujeitos, com 18 pulverizações durante um período de 20 minutos duas vezes ao dia, foram observados sinais e sintomas de superdosagem /intoxicação. Estes consistiram em reações semelhantes à intoxicação aguda, incluindo tonturas, alucinações, delusões, paranoia, taquicardia ou bradicardia com hipotensão. Em três de 41 sujeitos administrados com 18 pulverizações duas vezes ao dia, isto se manifestou como uma psicose tóxica transitória que foi resolvida após a suspensão do tratamento. Vinte e dois sujeitos que receberam esta multiplicidade significativa da dose recomendada concluíram com sucesso o período do estudo de 5 dias.

Em caso de superdosagem, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.8977.0006.001-3

Farm. Resp.: Aline Voijtita CRF-SP n° 30.498

Importado e Registrado por: Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Estrada da Lagoinha, 501 - Bloco 3 - CEP: 06.730-000

Vargem Grande Paulista/SP

CNPJ: 31.327.287/0001-92

Fabricado por: GW Pharma Ltd.

Histon, Cambridge, CB24 9BZ, Reino Unido

SAC: 0800 591 9210

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

ATENÇÃO: ESSE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/12/2023.



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/ VPS) *	Apresentações relacionadas
13/12/2023	-	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/04/2023	0401975/23-1	11197 - ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	11/09/2023	Dizeres Legais - Alteração dos dados legais do detentor do registro, devido a transferência de titularidade do produto	VP/VPS	27 MG/ML + 25 MG/ML SOL SPR 3 FR X 10 mL

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde