

Sativex[®]

Scheda di approfondimento

Cos'è Sativex[®]

Sativex[®] è un **modulatore del sistema endocannabinoide** composto da due principi attivi - THC (delta-9-tetraidrocannabinolo) e CBD (cannabidiolo) - sviluppato e prodotto da GW Pharmaceuticals plc, UK. Almirall detiene i diritti di commercializzazione in Europa (eccetto il Regno Unito).

È indicato come **terapia aggiuntiva per i pazienti con spasticità, da moderata a grave**, dovuta alla **Sclerosi Multipla** che non hanno manifestato una risposta adeguata con altri medicinali anti-spastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia¹.

Sativex[®] contiene principi attivi noti come “**cannabinoidi**” che vengono **estratti dalla pianta C. sativa, coltivata e lavorata in condizioni strettamente controllate**. I cannabinoidi si legano ai recettori endocannabinoidi che sono presenti all'interno del nostro organismo, compreso il cervello². I recettori sono localizzati nelle cellule neuronali a cui alcune sostanze possono aderire momentaneamente. Questo legame ha una influenza sulla trasmissione nervosa e di conseguenza sulla sintomatologia. Nei pazienti che rispondono a Sativex[®] questo meccanismo è quello che è alla base del miglioramento dei sintomi della spasticità e li aiuta a far fronte alle loro attività quotidiane³.

Come viene prodotto Sativex[®]

Le piante utilizzate per produrre Sativex[®] sono state **appositamente clonate e coltivate**, senza nessuna modificazione genetica, **per garantire** che gli estratti siano **forme chimicamente distinte della specie C. sativa** (chemotipi), il che significa che la composizione degli estratti ottenuti, è specifica per ogni tipo di pianta. Le piante vengono coltivate in serra in un luogo sicuro e in **condizioni di crescita strettamente controllate**⁴.

Le piante sono poi raccolte, essiccate e trattate con anidride carbonica liquida per estrarre i principi attivi. Durante la lavorazione avviene il processo di miscelazione che assicura un prodotto finale definito, con una composizione standardizzata e lotti consistenti e riproducibili⁴.

La coltivazione, le tecniche di estrazione e di lavorazione rigorosamente controllate assicurano che Sativex[®] **contenga le giuste quantità dei suoi principi attivi**, i cannabinoidi THC (tetraidrocannabinolo) e CBD (cannabidiolo). Viene infine aggiunto etanolo e glicole propilenico per formare lo spray e olio di menta piperita per aromatizzare⁴.

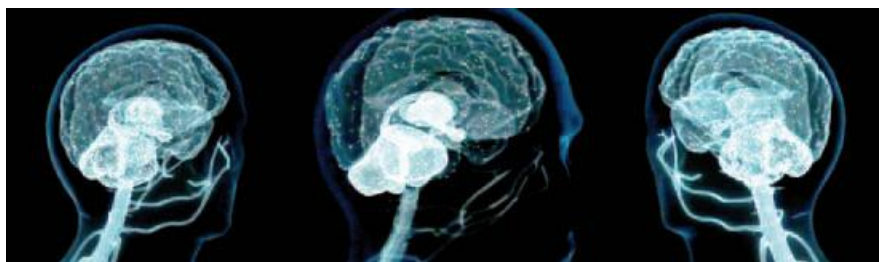
La scienza dietro Sativex[®]

Negli ultimi cinquanta anni di ricerca approfondita sulla *Cannabis sativa* (C. sativa) sono stati identificati più di 60 differenti cannabinoidi più terpeni e altre molecole⁵. Nel 1964 lo scienziato israeliano Raphael Mechoulam ha scoperto una delle molecole più attive della pianta di C. sativa, il cannabinoide THC⁶.

Questa scoperta ha condotto **alla identificazione e studio del sistema cannabinoide dell'organismo umano**. Questo sistema è noto come "sistema endocannabinoide" - letteralmente i cannabinoidi ed i loro recettori che si trovano all'interno del corpo umano. Esso agisce come un sistema che **coadiuva l'organismo nella regolazione della trasmissione dei segnali nervosi**⁷ e dei processi di controllo come la **sensazione di dolore, appetito, umore, memoria, infiammazione e risposta immunitaria**⁸.

Come agiscono i cannabinoidi all'interno del corpo umano

Le sostanze naturali che si trovano nell'organismo, conosciute come "endocannabinoidi", sono così chiamate perché la loro composizione chimica e le reazioni che suscitano - come l'aumento di appetito, la diminuzione del dolore e il miglioramento dell'umore - sono strettamente collegate ai cannabinoidi che si trovano nella pianta di *C. sativa* e si legano agli stessi recettori dei cannabinoidi vegetali. Gli **endocannabinoidi** agiscono come molecole di segnalazione, in altre parole **sono sostanze chimiche che consentono il passaggio di informazioni da una cellula all'altra**.



Posizionamento dei recettori CB1 nel sistema nervoso centrale

Lo svolgimento di una corretta attività dell'organismo, ad esempio lo stimolo dell'appetito, è anche

sotto il controllo del sistema endocannabinoide ed avviene attraverso il legame tra endocannabinoidi e i loro "recettori cannabinoidi".

Attualmente sono stati identificati due tipi di recettori cannabinoidi (CB1 e CB2). Quando un endocannabinoide si lega ad un recettore cannabinoide si attiva un meccanismo di controllo sul rilascio di neurotrasmettitori che può portare, ad esempio, ad una riduzione delle contrazioni muscolari⁹.

Il rapporto tra cannabinoidi e spasticità collegata alla SM

La **spasticità** nella sclerosi multipla è il risultato di un **deterioramento della guaina mielinica** e delle fibre nervose sottostanti nel sistema nervoso centrale, in particolare nel midollo spinale^{10,11}. Ciò conduce a un **deterioramento progressivo del controllo motorio** che regola la contrazione e il rilassamento dei muscoli.

Studi sperimentali sui topi portatori di un'alterazione che imita la SM negli esseri umani, hanno dimostrato che l'equilibrio del sistema endocannabinoide sembra essere alterato in modo significativo, quando si verificano episodi di spasticità^{12,13}. E' possibile che questo sia dovuto ad una alterazione della trasmissione del segnale e/o ai nervi danneggiati che sono entrambe caratteristiche distintive della SM e causa principale dei suoi sintomi¹².

L'importanza terapeutica dei cannabinoidi

La modulazione del sistema endocannabinoide può condurre a una **riduzione della gravità dei sintomi** e/o un rallentamento della progressione della spasticità¹⁴.

Diversi studi clinici hanno dimostrato che i **cannabinoidi hanno effetti antispastici e anti-tremore**^{12, 15,16,17,18,19,20, 21} e sta diventando sempre più chiaro che le molecole in grado di interagire con i recettori dei cannabinoidi dell'organismo sono di notevole importanza medica per i pazienti affetti da SM²².

I cannabinoidi, come quelli presenti in Sativex[®], sono composti naturali estratti dalla pianta *C. sativa*, in grado di mimare l'effetto degli endocannabinoidi legandosi ai recettori cannabinoidi CB1 e CB2, regolando la loro funzione e fornendo importanti benefici terapeutici per i pazienti affetti da SM, come il rilassamento muscolare e il sollievo dal dolore.

Come funziona Sativex[®]

Sativex[®] (delta-9-tetraidrocannabinolo/cannabidiolo) è un farmaco derivato dalla pianta *C. sativa*.

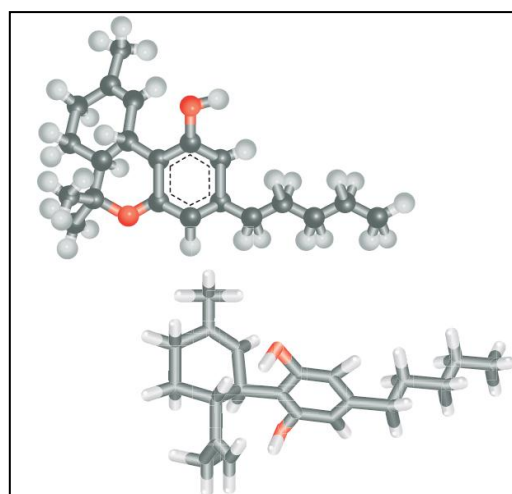
I suoi principi attivi, i cannabinoidi THC e CBD, **interagiscono con i recettori cannabinoidi umani CB1 e CB2**²³, con un effetto sulle vie motorie e del dolore **migliorando la spasticità nella sclerosi multipla senza causare debolezza muscolare**²⁴.

Nei pazienti che rispondono al trattamento, il dolore e la frequenza degli spasmi associati alla spasticità

migliorano, insieme ad altri sintomi correlati come disturbi del sonno e problemi alla vescica. In ultima analisi, questo si traduce in una **migliore qualità di vita** dal momento che i

pazienti possono affrontare meglio le loro attività quotidiane e sono in grado di riconquistando un certo livello di indipendenza. Non va sottovalutata anche una riduzione delle spese per l'assistenza²⁵.

Sativex[®] è generalmente ben tollerato, tuttavia a volte i pazienti possono provare stanchezza, da lieve a moderata, sonnolenza, capogiri o nausea. **Sativex**, grazie alla sua farmacocinetica con graduale assorbimento di cannabinoidi, **non genera gli effetti collaterali tipici del consumo di cannabis non a fini terapeutici e non crea dipendenza** (i livelli di THC in Sativex[®] sono circa 60 volte inferiori a quelli raggiunti quando si fuma cannabis^{26,27}).



La struttura chimica dei principali fitocannabinoidi, THC (sopra) and CBD (sotto), i principi attivi di Sativex[®].

Bibliografia

- 1 Patient leaflet
- 2 GW Pharmaceuticals: Cannabinoid Science: Mechanism of action. Available at: <http://www.gwpharm.com/mechanism-of-action.aspx> (latest access: 26/05/2013).
- 3 GW Pharmaceuticals: Cannabinoid Science: Cannabinoid Compounds. Available at <http://www.gwpharm.com/types-compounds.aspx> (Last accessed: 26/05/13).
- 4 Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* 2006;66(2):234–46.
- 5 Raman A, Joshi A. The Chemistry of Cannabis. In: DBrown D, editor. Cannabis: the genus Cannabis (Volume 4 of Medicinal & Aromatic Plants) Boca Raton: CRC Press, 1998.
- 6 Y. Gaoni, R. Mechoulam. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Am. Chem. Soc* 1964;86 (8):1646–1647.
- 7 Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol* 2008;20 Suppl 1:10–4.
- 8 De Fonseca FR *et al.* The Endocannabinoid System: Physiology And Pharmacology. *Alcohol & Alcoholism* 2005;40 (1):2–14.
- 9 CNS Forum. Cannabinoid receptors. 2009
- 10 Fox RJ, Sweeney P. Cleveland Clinic Publications: Disease Management Project – Multiple Sclerosis. Available at: http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/multiple_sclerosis/ (Last accessed: 26/05/13).
- 11 Multiple Sclerosis International Federation. About MS - Introduction. Available at: http://www.msif.org/en/about_ms/index.html (Last accessed: 26/05/13).
- 12 Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A, *et al.* Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *Faseb J* 2001;15(2):300–2.
- 13 Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(2):129–40.
- 14 Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006;147:S163–171.
- 15 Pryce G, Baker D. Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 2007;150:519–525.
- 16 Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000;60:1303–1314.
- 17 Smith PF. Medicinal cannabis extracts for the treatment of multiple sclerosis. *Cur Opin Invest Drugs* 2004;5:727–730.
- 18 Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, *et al.* Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987;7:39–50.
- 19 Consroe P, Musty R, Rein J, *et al.* The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997;38:44–48.
- 20 Zajicek J, Fox P, Sanders H, *et al.* Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517–1526.
- 21 Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, *et al.* Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1664–1669.
- 22 Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4(5):507–30.
- 23 GW Pharmaceuticals. Cannabinoid Science: Mechanism of action. Available at: <http://www.gwpharm.com/mechanism-of-action.aspx> (Last accessed: 26/05/13).
- 24 Beard S, Hunn A, Wight J. Treatment for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003;7:iii, ix-x:1–111.
- 25 GW Pharmaceuticals. Cannabinoid Science: Cannabinoid Compounds. Available at: <http://www.gwpharm.com/types-compounds.aspx> (Last accessed: 26/05/13).
- 26 Guy GW, Robson P. A phase I, double blind, three-way crossover study to assess the pharmacokinetic profile of cannabis based medicine extract (CBME) administered sublingually in variant cannabinoid ratios in normal healthy male volunteers (GWPK02125). *J Cannabis Ther* 2003;3:121–152.
- 27 Stott CG, Wright S, Guy GW. Comparison of pharmacokinetic profiles of inhaled delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) from smoked cannabis with Sativex[®] oromucosal spray in humans, implications for possible symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl. 3):365:Poster 2639