

SATIVEX

Dossier scientifico

*Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 4 settembre 2013*

*Il Sativex è il primo farmaco a base di **cannabinoidi** approvato in Italia.*

È stato approvato con decreto in GU del 30 aprile 2013 per il trattamento della spasticità muscolare causata da sclerosi multipla, nelle persone che hanno già assunto altri trattamenti per la spasticità ma non hanno ottenuto un adeguato beneficio o hanno riportato eccessivi effetti collaterali.

Che cosa è il Sativex?

Sativex è uno spray (orale) formulato con due estratti naturali derivati dalla pianta della cannabis: delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD). La pianta della cannabis contiene un numero molto elevato sostanze chimiche (circa 60) con effetti farmacologici diversi e non ancora del tutto chiariti. I cannabinoidi presenti in Sativex sono le sostanze maggiormente studiate per i loro effetti nella SM.

Qual è il meccanismo d'azione del Sativex?

Il meccanismo esatto con cui i cannabinoidi agiscono non è completamente chiarito ma la scoperta del sistema degli endocannabinoidi, sistema naturale presente nell'uomo, ha fornito alcune indicazioni in più. In generale i recettori sono molecole proteiche presenti dentro o sulla superficie delle cellule a cui una sostanza (come un farmaco) può legarsi, modificando di conseguenza il comportamento di quella cellula o la sua attività. I principi attivi di Sativex esercitano i loro effetti sul recettore CB1 e il recettore CB2. I recettori CB1 si ritiene possano esercitare i loro effetti a livello centrale, mentre i recettori CB2 sono ritenuti esercitare i loro effetti sulle cellule del sistema immunitario. Quando un endocannabinoide si lega ad un recettore cannabinoide provoca una riduzione del rilascio di segnali tra le cellule e i risultati sono un ad esempio, una riduzione delle contrazioni muscolari. I principi attivi di Sativex, i cannabinoidi THC e CBD, interagiscono con i recettori cannabinoidi umani CB1 e CB2 in t un effetto sulle vie motorie e del dolore e migliorando la spasticità nella sclerosi multipla senza causare debolezza muscolare.

Il dolore e la frequenza degli spasmi associati alla spasticità migliorano, insieme ad altri sintomi correlati come disturbi del sonno e problemi alla vescica.

Chi può prescrivere il farmaco?

Il farmaco può essere prescritto dal neurologo del centro clinico.

Quanto è efficace questo farmaco nel trattamento della spasticità?

In uno studio di fase III, sono stati valutati gli effetti di Sativex sulla spasticità in pazienti che non rispondevano adeguatamente ai classici antispastici. A conclusione del periodo di osservazione è stato rilevato che il 42% dei partecipanti allo studio aveva ottenuto miglioramenti di questo disturbo. Tra coloro che avevano risposto al trattamento, circa i tre quarti aveva riportato un miglioramento superiore al 30% nel punteggio che valutava la loro spasticità, entro quattro settimane rispetto a quelli trattati con un placebo. L'analisi combinata di tre studi clinici, pubblicata sulla rivista scientifica

Multiple Sclerosis nel 2010 (*Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis* 2010;16(6):707-714) ha confermato l'efficacia del Sativex.

Una persona che sta facendo altre terapie sintomatiche per la spasticità, potrà chiedere allo specialista di cambiare farmaco?

L'eventuale cambio di trattamento dovrà essere valutato dal medico curante, tenendo conto di diversi fattori tra cui il rapporto rischio/beneficio.

Quante volte si deve assumere il farmaco durante una giornata?

Sativex deve essere spruzzato nella bocca o all'interno della guancia o sotto la lingua.

Considerando sia il livello di spasticità che la risposta al trattamento varia da persona a persona, anche il numero di spray necessari varierà da individuo a individuo.

All'inizio del trattamento, il medico che prescrive il farmaco fornirà le indicazioni specifiche circa le modalità e la frequenza di somministrazione.

Per le due prime settimane di trattamento si prevede infatti un aumento graduale del numero di spray al giorno al fine di identificare il dosaggio migliore per il singolo individuo. Dopo altre due settimane di assunzione del numero di spray identificato si procederà ad una valutazione della effettiva efficacia del trattamento. La dose massima di Sativex è di 12 spruzzi al giorno e deve essere lasciato un intervallo di almeno 15 minuti tra uno spray ed il successivo. Le dosi possono essere distribuite nell'arco della giornata in un modo che più vi si addice. L'efficacia del trattamento verrà valutata periodicamente per apportare le necessarie correzioni.

Quali sono gli effetti collaterali?

Quando si inizia il trattamento con il Sativex e fino a quando non si arriva ad un dosaggio giornaliero regolare, non si deve guidare o usare macchinari.

Gli effetti collaterali più comuni sono la sensazione di sonnolenza o capogiri.

Questi tendono a verificarsi nelle prime quattro settimane di trattamento e a esaurirsi nel tempo.

Eventualmente gli effetti collaterali possono essere ridotti impiegando un numero inferiore di spray o aumentando l'intervallo di somministrazione tra due spray.

Le persone che soffrono di effetti collaterali significativi non devono guidare, utilizzare macchinari o prendere parte a qualsiasi attività che potrebbero risultare pericolose.

In studi sull'utilizzo di Sativex a lungo termine nelle persone con SM è stato osservato che l'improvvisa interruzione del trattamento non produceva dipendenza dal trattamento.

Inoltre il Sativex non ha influenzato le funzioni cognitive e non ha causato disturbi psicopatologici.

Sativex interagisce con altri farmaci?

Il medico che prescrive Sativex deve essere informato su tutti gli altri farmaci che la persona sta assumendo, anche se sono prodotti di erboristeria.

Particolare attenzione deve essere posta per i farmaci come i sonniferi, sedativi o altre sostanze con effetti sedativi, in quanto in associazione con Sativex potrebbe verificarsi un aumento della sonnolenza e sedazione.

Si deve prestare attenzione anche alla possibile riduzione del tono e forza muscolare e potrebbero essere causa di un maggiore rischio di cadute.

Infine, Sativex può interagire con l'alcol e può influenzare il coordinamento, la concentrazione e la capacità di rispondere rapidamente.

A chi non può essere prescritto?

Le persone a cui Sativex non andrebbe prescritto sono:

- presenza di allergia ai cannabinoidi o gli altri ingredienti di Sativex (glicole propilenico, etanolo e olio di menta piperita)

- storia personale o familiare di schizofrenia, psicosi o altri disturbi psichiatrici significativi.

(non viene inclusa la depressione che potrebbe essere disturbo della malattia)

- durante l'allattamento.

Inoltre il medico o il farmacista dovrebbero verificare anche se la persona:

- ha meno di 18 anni di età

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 4 settembre 2013

- presenta problemi di epilessia o convulsioni regolari (convulsioni)
 - presenta problemi al fegato, ai reni o al cuore
 - è anziana, a causa del rischio di cadute
 - ha precedenti abusi di farmaci o altre sostanze
 - è in gravidanza o se si sta pianificando una gravidanza. (Sativex non deve essere usato a meno che il medico ritenga che i benefici del trattamento superino i rischi per il bambino)
- sia gli uomini sia le donne che assumono Sativex devono usare metodi contraccettivi durante il trattamento e per tre mesi dopo l'interruzione.

L'utilizzo del Sativex può determinare problemi di fertilità in chi lo assume?

Al momento non vi è sufficiente esperienza circa gli effetti di Sativex sulla fertilità. Uomini e donne in età fertile devono pertanto adottare precauzioni contraccettive sicure per tutta la durata del trattamento e nei tre mesi successivi alla sua sospensione.

La persona durante l'assunzione del farmaco deve eseguire dei controlli ematologici o specialistici durante il trattamento?

No, non devono essere eseguiti controlli ematologici. Il primo controllo specialistico (dal Neurologo del Centro SM che ha prescritto Sativex) va effettuato dopo le prime 4 settimane di trattamento per valutare la risposta della singola persona a Sativex.

Sono in corso altri studi su Sativex, come trattamento di altri sintomi della SM?

Sativex è indicato nel trattamento dei sintomi associati alla spasticità da SM, quali rigidità muscolare, movimenti involontari, crampi dolorosi a braccia e gambe, spasmi dolorosi durante la notte, disturbi del sonno, disfunzioni della vescica. Inoltre, Sativex è in sperimentazione in campi diversi, come ad esempio il dolore oncologico.

Come deve essere conservato?

Sativex va conservato in frigorifero quando i flaconi sono integri, una volta che viene aperto è possibile conservarlo a temperatura ambiente (25 gradi) fino a 6 settimane.

Cosa si deve fare se la persona dimentica una somministrazione?

Nel caso in cui una somministrazione venga dimenticata, è meglio assumerla appena possibile. Non devono essere somministrati due spruzzi nello stesso momento nel tentativo di recuperare la dose dimenticata.

L'eventuale interruzione del trattamento andrà fatta a scalare?

No. Sarà comunque necessario consultare il medico prima di interrompere la terapia. La rigidità muscolare tornerà gradualmente come prima della terapia.

Quali sintomi possono comparire nel caso di sovradosaggio?

Potrebbero verificarsi capogiri, sonnolenza e confusione.

Nel caso si manifestino capogiri, sonnolenza e stanchezza ma non di intensità tale da interferire con le attività di vita quotidiana, è sufficiente ridurre il dosaggio del farmaco, qualora si verificano altri disturbi non attesi interrompa il trattamento e contatti appena possibile il medico.

Fonti bibliografiche e siti internet

A randomised controlled study of Sativex in patients with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. In 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Collin C, Ambler Z, Kent R, et al. (ECTRIMS 2006), Spain.

Randomised controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, et al.. *European Journal of Neurology* 2007; 14: 290-296.

A double-blind randomized placebo-controlled parallel-group study of Sativex in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, et al.. *Neurology Research* 2010; 32(5): 451-459.

the Sativex Spasticity Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al; *European Journal of Neurology* 2011;18(9):1122-1131

Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. Wade DT, Collin C, Stott C, et al.. *Multiple Sclerosis* 2010;16(6):707-714.

A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex(R) (nabiximols). Notcutt W, Langford R, Davies P, et al. *Multiple Sclerosis* 2011 Aug 30. [Epub ahead of print]

Abuse potential and psychoactive effects of δ-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray (Sativex), a new cannabinoid medicine. Robson P. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(5):675-685.

Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study Aragona M, Onesti E, Tomassini V, et al.. *Clinical Neuropharmacology* 2009;32(1):41-47.

Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. Kavia RB, De Ridder D, Constantinescu CS, et al. *Multiple Sclerosis* 2010;16(11):1349- 1359.