

**DOCUMENTAZIONE ESPLICATIVA AD USO
INFORMATIVO
con divieto di e-commerce**

CANNABIS TERAPEUTICA



INDICE:

- 1. Introduzione**
- 2. Indicazioni**
- 3. I tipi di cannabis**
- 4. I principi attivi**
- 5. Meccanismo d'azione**
- 6. Farmacocinetica**
- 7. Legislazione**
- 8. Prescrizione e ricetta tipo**
- 9. Modalità d'assunzione**
- 10. Le preparazioni magistrali galeniche**
- 11. Dosaggio**
- 12. Effetti collaterali**
- 13. Interazioni**
- 14. Avvertenze e controindicazioni**
- 15. Overdose**
- 16. Bibliografia**

1. Introduzione

La Cannabis è sicuramente nota a tutti per il suo utilizzo "ludico" e come droga di abuso per le sue proprietà psicotrope sulla regolazione dell'umore e sulla sensazione di benessere che ne deriva, tuttavia negli ultimi anni è tornata in auge per la terapia di alcune forme neurologiche altrimenti non curabili o di difficile trattamento. L'istituzione che si è proposta allo studio e soprattutto alla regolamentazione è l'OMC (Office of Medicinal Cannabis) del Ministero della Salute Benessere e Sport Olandese. Solo recentemente il Ministero della Salute italiano ha emanato alcuni Decreti atti ad inserire la Cannabis nelle sostanze farmacologicamente attive e ne dispone le regole per la sua prescrizione, preparazione e dispensazione.

2. Indicazioni - Terapia con la cannabis

Le più importanti patologie che si possono trattare con l'infiorescenza della Cannabis sono:

- Disturbi che coinvolgono la spasticità con dolore (sclerosi multipla, lesioni al midollo spinale)
- Nausea e vomito (risultante dalla chemioterapia, radioterapia e terapia combinata per l'HIV ed Epatite C)
- Dolore cronico (in particolare dolore neurogenico)
- Sindrome di Gilles de la Tourette,
- Trattamento palliativo del cancro e dell'AIDS
- Glaucoma resistente
- Stimolazione dell'appetito in pazienti affetti da cancro o HIV
- Epilessia
- Fibromialgia
- Malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa)
- Cancro alla prostata, cervello seno e polmoni
- Leucemia
- Cefalea non trattabile con farmaci
- Nevralgia del trigemino

L'uso di cannabis è indicato solo quando i risultati con i protocolli terapeutici riconosciuti sono insoddisfacenti o quando sono troppi e gravi gli effetti collaterali che si verificano.

3. Tipi di cannabis coltivati e reprimili



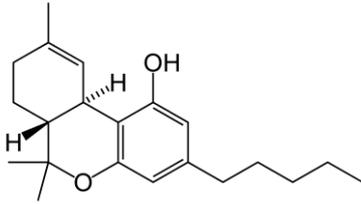
Attualmente in commercio ci sono sei tipi di Cannabis distinte a seconda della famiglia del vegetale da cui sono tratte:

1. **Cannabis varietà Bedrocan** con un titolo del 19-22% in THC(Tetraidrocannabinolo) e meno dell'1% in CBD (Cannabidiolo);
2. **Cannabis varietà Bedrobinol** titolata in 12% in THC e meno dell'1% in CBD
3. **Cannabis varietà Bediol** con il 6% in THC ed il 7,5% in CBD
4. **Cannabis varietà Bedrolite** con il <1% in THC e circa il 9% in CBD
5. **Cannabis FM2** con il 6% in THC ed il 7,5% in CBD
6. **Cannabis varietà Bedica** con il 14% in THC ed il 1% in CBD

Le prime cinque varietà derivano dalla cannabis varietà " sativa " mentre la sesta dalla cannabis " indica " .

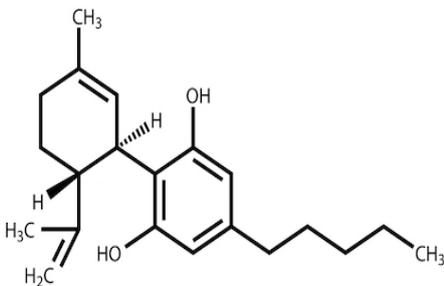
4. Principi attivi contenuti

Δ-9-tetraidrocannabinolo (THC o dronabinolo):



È stato isolato da Raphael Mechoulam, Yechiel Gaoni, e Habib Edery dall'istituto Weizmann, Israele, nel 1964. In forma pura, a temperature più fredde, è un solido vetroso, diventa viscoso e appiccicoso, se riscaldato. Il THC ha una bassissima solubilità in acqua, ma buona solubilità nella maggior parte dei solventi organici.

Cannabidiolo (CBD):



Ha effetti sedativi, ipnotici, antiepilettici, antidistonici, antiossidanti e antinfiammatori. Si è rivelato inoltre in grado di ridurre la pressione endo oculare ed è un promettente antipsicotico atipico. Il CBD potenzia l'efficacia analgesica del 9THC prolungandone la durata di azione ed al tempo stesso ne riduce gli effetti collaterali su frequenza cardiaca, respirazione e temperatura corporea.

E' molto importante sapere che nell'infiorescenza femminile della cannabis queste sostanze attive si presentane nella loro forma "acida" e cioè come acido tetraidrocannabinico (THCA) e acido cannabidioico (CBDA) che sono terapeuticamente non significanti. La trasformazione dei principi attivi avviene con la reazione di " decarbossilazione " possibile sottoponendo l'infiorescenza al riscaldamento ad una determinata temperatura per un tempo determinato. Solamente dopo la decarbossilazione si avranno i principi attivi (THC e CBD) a cui fanno riferimento i maggiori studi clinici ad oggi effettuati. E' di fondamentale importanza, quindi, conoscere la reale quantità dei suddetti principi attivi per poter avere una corretta posologia. Come è di fondamentale importanza richiedere al farmacista preparatore una metodica di estrazione standardizzata in modo da avere sempre a disposizione estratti con la stessa composizione qualitativa e quantitativa.

Terpeni :

I Terpeni (noti anche come terpenoidi) sono il più grande gruppo di sostanze chimiche presenti nel regno vegetale e sono noti per essere fortemente profumati. I terpeni presenti nella cannabis sono importanti dal punto di vista della salute. Non solo offrono vantaggi unici per conto proprio, ma i terpeni sono anche ritenuti in grado di modificare alcuni effetti dei cannabinoidi. Inoltre gli studi dimostrano che i terpeni possono anche legarsi agli stessi recettori dei cannabinoidi. Un'altra caratteristica dei terpeni è quella di essere volatili e di liberarsi nell'atmosfera anche a basse temperature.

I principali terpeni presenti nell'infiorescenza della cannabis sono:

Il **Mircene** (o β -mircene) è in genere il terpene più concentrato nella cannabis. Il Mircene è usato come un aiuto per il sonno in alcuni paesi ed è creduto contribuire all'effetto 'sedativo' che è di solito associato con il THC. I principali effetti del Mircene sono: Anti-infiammatorio, sedativi / ipnotici, Analgesico (antidolorifico), Decontratturante

Il **Cariofillene** (o β -cariofillene) è un altro terpene altamente concentrato trovato nella cannabis. Il Cariofillene è anche uno dei pochi terpeni che è noto per agire sul sistema endocannabinoide. La ricerca mostra che il caryophyllene tende a legarsi ai recettori CB2 ma non ai recettori CB1, suggerendo che manca di proprietà psicoattive. I principali effetti del Cariofillene sono: Anti-infiammatorio, Analgesico, Protezione gastrointestinale, Combatte la malaria

L' **α -Pinene** si trova nella cannabis in piccole quantità, ma sembra essere il terpene più diffuso in natura. La ricerca suggerisce che l' α -Pinene sia un bene per la memoria e possa anche contrastare la compromissione del THC nella memoria a breve termine. I principali effetti dell' α -Pinene sono: Anti-infiammatorio, broncodilatatore (a bassi livelli), Antibiotico per la memoria, Combatte Aids.

Il **Limonene** è un terpene presente in concentrazioni basse, ma è il secondo terpene più diffuso in natura. Il Limonene è stato ritrovato anche nei limoni e altri agrumi. I principali effetti del Limonene sono: ansiolitici (combatte l'ansia), Anti-depressivo, Anti-ossidante, Tratta reflusso acido, combatte l'acne.

La grossissima difficoltà per il laboratorio galenico è quella di strarre i principi attivi farmacologici della cannabis preservando il più possibile i terpeni. Le sofisticate tecniche di preparazione ci permettono oggi di raggiungere tale obiettivo.

5. Meccanismo d'azione

Tetraidrocannabinolo (THC) Le azioni farmacologiche del THC risultano dal suo legame con i recettori cannabinoidi CB₁, e CB₂, che si trovano principalmente nel sistema nervoso centrale, e nel sistema immunitario. Esso agisce come un parziale ligando agonista su entrambi i recettori, cioè, li attiva ma non per intero. La presenza di questi recettori specializzati nel cervello fece presupporre agli scienziati che cannabinoidi endogeni vengono prodotti naturalmente dal corpo umano, si scoprirono infatti numerosi endocannabinoidi tra cui l'Anandamide, l'Arachidonoilglicerolo (2-AG) la Virodamina e molti altri. Il THC stimola il rilascio di dopamina dal nucleus accumbens, provocando nella persona sensazioni di euforia, rilassamento, percezione spazio-temporale alterata; alterazioni uditive, olfattive e visive, ansia, disorientamento, stanchezza, e stimolazione dell'appetito. Il legame dei cannabinoidi ai recettori CB1 causa una inibizione presinaptica del rilascio di vari neurotrasmettitori (in particolare dopamina, NMDA e glutammato), ed una stimolazione delle aree della sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e del midollo rostrale ventromediale (RVM), che a loro volta inibiscono le vie nervose ascendenti del dolore. A livello del midollo spinale il legame dei cannabinoidi ai recettori CB1 causa un'inibizione delle fibre afferenti a livello del 1° corno dorsale, ed a livello periferico il legame dei cannabinoidi con i recettori CB1 e CB2 causa una riduzione della secrezione di vari prostanoidi e citochine proinfiammatorie, la inibizione di PKA e PKC e del segnale doloroso. Il meccanismo per la stimolazione dell'appetito si crede sia il risultato di attività del THC nell'asse gastro-ipotalamico. L'attività del CB₁ nei centri della fame dell'ipotalamo aumenta l'appetibilità del cibo quando i livelli dell'ormone della fame Grelina aumentano in seguito all'entrata di cibo nello stomaco.

La DL₅₀ del tetraidrocannabinolo è rispettivamente di 1270 mg/Kg di peso vivo somministrata per via orale (veicolato in olio di sesamo) nei ratti maschi è di 730 mg/Kg nei ratti femmine è di 482 mg/Kg di peso vivo per 1inalazione. Tale valore è ritenuto molto alto, secondo le opinioni, tale da considerare la tossicità acuta del THC relativamente bassa rispetto ad altre sostanze psicotrope o farmaci.

Cannabidiolo (CBD) Interagisce come agonista verso i recettori dei cannabinoidi GPR55, verso i recettori vanilloidi TRPV1 e TRPV2 e verso i recettori per la serotonina 5-HT1a. Il cannabidiolo è inoltre un'antagonista, non specifico, dei recettori cannabinoidi CB1 e CB2, dei recettori per gli oppioidi MOR (μ) e DOR (Δ) e di altri neurotrasmettitori. Secondo una recente ricerca di laboratorio effettuata da un'équipe del California Pacific Medical Center Research Institute, il cannabidiolo potrebbe essere in grado di bloccare il gene Id-1 che provoca la diffusione delle metastasi del cancro al seno, ma anche di altre forme tumorali.

6. Farmacocinetica

L'assorbimento dei principi attivi della cannabis sono dipendenti dai dosaggi prescritti dal medico e dal tipo di estrazione scelto. Altro fattore molto importante è la caratteristica chimica dei principi attivi stessi e cioè la loro insolubilità in acqua e, conseguentemente, la loro solubilità nelle sostanze e nei tessuti grassi (lipofilia). Si rimanda alle particolarità delle preparazioni magistrali per comprendere meglio ed ovviare a tale caratteristica. Ad oggi tre sono le principali vie di somministrazione usate: orale, dermica ed oculare. Esiste anche la possibilità di effettuare preparazioni ad uso rettale in crema e vaginali in ovuli.

L'assunzione per via orale comprende:

- A. DECOZIONE. L'assorbimento del THC è quasi completo mentre solo una piccola parte viene trovata nel torrente circolatorio a causa delle caratteristiche intrinseche del principio attivo. Dopo assunzione l'effetto farmacologico inizia dopo circa 60 minuti ed il picco si ottiene dopo circa 3 ore. Entrato in circolo il principio attivo viene metabolizzato nel fegato con la formazione del metabolita 11-idrossi-THC. Per aumentare la quantità di THC a livello ematico si usano degli accorgimenti al momento dell'assunzione come l'aggiunta di sostanze grasse (latte vaccino intero o di soia, panna, burro o vari olii). Per esemplificare, alcuni studi hanno riportato che dopo la somministrazione orale di 20 mg di THC si raggiungono concentrazioni ematiche massime da 4 a 11 nanogrammi/millilitro tra 60 e 120 minuti dall'assunzione.
- B. INALAZIONE. Studi scientifici fanno riferimento all'uso del vaporizzatore "Volcano" in quanto validato scientificamente. La temperatura di estrazione è di circa 210°C (vedasi il reparto Volcano nella home page del sito)L'assorbimento dei principi attivi avviene molto velocemente, infatti, dopo pochi minuti li ritroviamo nel sangue ed anche il picco si raggiunge presto anche se esso è dipendente dal numero di inspirazioni, della durata delle inalazioni e dall'intervallo tra esse. Il picco viene raggiunto tra i 45 ed i 60 minuti dall'inalazione e termina dopo circa tre ore. Per riprendere l'esempio sopra riportato dell'inalazione di 20 mg di THC, le concentrazioni ematiche raggiunte nei primi 10 minuti vanno da 60 a 220 nanogrammi /millilitro, mentre scendono velocemente (circa 2 ore) a 5 nanogrammi /millilitro.
- C. OLIO. (Cannabis Olive Oil) E' molto più biodisponibile del decotto ed ha un'emivita più lunga dell'inalazione. E' stato tenuto separato in quanto la somministrazione avviene solitamente per via sublinguale, quindi, ha una disponibilità veloce. L'effetto si comincia a vedere con un dosaggio di pochissime gocce fino ad attestarsi su un numero di gocce ottimale per la patologia propria. La farmacocinetica è simile a quella dell'assunzione per decozione tenuto presente che la somministrazione sublinguale permette di ottenere il picco dopo circa 2 ore.
- D. TINTURA. E' una estrazione in alcool uso farmaceutico. Viene assunta a gocce e la farmacocinetica è simile a quella dell'olio.
- E. RESINA.(Olio di Simpson) Ha una concentrazione molto alta in principi attivi in quanto il solvente alcolico è molto ridotto e la massa densa comprende quasi interamente THC e/o CBD.

L'assunzione per via dermica comprende creme o gel a varie percentuali di estratto oleoso o di resina secondo le indicazioni del medico prescrittore.

(Patient information of the Dutch Office of Medicinal Cannabis at <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/Patientinformation/>).

7. Legislazione

La prescrizione e la dispensazione dei vari preparati di cannabis segue una stretta legislazione in quanto la cannabis terapeutica, in tutte le varietà disponibili, è considerata dal Ministero della Salute uno stupefacente. Occorre, quindi, specificare l'attuale legislazione che regola l'attività prescrittiva del medico e dello specialista e quella di preparazione e dispensazione di competenza del farmacista. (Decreto Ministero della salute 9/11/2015) (fare link su testo GU)

Per quanto riguarda il medico prescrittore, le disposizioni impongono che il paziente debba essere preso in carico da uno specialista neurologo o delle terapia del dolore o di medicina interna che compila il piano terapeutico (vedasi fac-simile al punto successivo) chiedendo il consenso informato al paziente. Con questo documento il paziente può recarsi dal suo medico di famiglia per ottenere la prescrizione della preparazione magistrale (vedasi fac-simile al punto successivo). La ricetta medica in carta intestata bianca (attualmente non rimborsata dal SSN) non è ripetibile ed ha durata di 30 giorni dalla data dell'emissione. Per questioni di privacy non deve riportare le generalità del paziente ma una sigla alfanumerica, non deve riportare diagnosi nè alcun altro elemento che possa collegare al paziente. Dovrà riportare la motivazione della prescrizione (es. specialità non in commercio).

L'originale della ricetta dovrà arrivare in farmacia in tempo utile per la preparazione personalizzata. Nel caso di prescrizioni di cannabis estratto in olio od alcol, il farmacista dovrà, dopo aver effettuato la preparazione, inviare un campione dell'estratto oleoso od alcolico ad un istituto di analisi che provvederà a titolarlo quantitativamente con due metodi differenti di analisi. Ottenuto il risultato la preparazione può essere esitata al cliente. E' buona consuetudine che la farmacia rilasci copia del certificato di analisi al paziente o che la invii direttamente al prescrittore onde possa rendersi conto del quantitativo di principi attivi presenti nell'unità di misura.

8. Prescrizione e ricetta tipo

La prescrizione di preparazioni magistrali a base di *cannabis* per uso medico, da rinnovarsi volta per volta, è effettuata in conformità alla normativa nazionale vigente in materia (con particolare riferimento all'art. 5, commi 3 e 4, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, e all'art. 43, comma 9, del T.U.) ed integrata a fini statistici con i dati (anonimi) relativi a età, sesso, posologia in peso di *cannabis* ed esigenza di trattamento da riportare sulla scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati prevista nel successivo paragrafo 5) Sistema di fitosorveglianza.

La ricetta per la prescrizione della cannabis, come detto al punto precedente, ha delle particolarità proprie legate all'attuale legislazione e classificazione. Infatti nella Tabella II, sezione B del decreto stupefacenti (Dpr 309/90) e successive modifiche ed integrazioni, che inserisce i medicinali vegetali, sia di origine industriale che allestiti in farmacia, a base di Cannabis, nelle sostanze stupefacenti, limita la prescrizione a seconda della patologia per la quale è prescritta. Le prescrizioni di preparazioni magistrali sono regolamentate dall'articolo 5 del D.L. 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94 e successive modifiche ed interpretazioni. Le preparazioni magistrali di sostanze vegetali a base di cannabis possono essere allestite dietro presentazione di prescrizione medica **non ripetibile**.

Attualmente gli unici prodotti che possono essere impiegati per l'allestimento di tali preparazioni sono le sostanze vegetali esportate dall'Office for Medicinal Cannabis del Ministero della salute, del welfare e dello sport olandese e quelle prodotte dall'Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) di Firenze, unità produttiva dell'Agenzia Industrie e Difesa.

Si sottolinea che, non avendo tali preparazioni magistrali a base di sostanze vegetali indicazioni terapeutiche autorizzate, devono essere applicate le disposizioni dei commi 3 e 4 del citato articolo 5.

Art. 5 -*omissis*

comma 3. Il medico deve ottenere il consenso del paziente al trattamento medico e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea. Nella ricetta il medico dovrà trascrivere, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato.

comma 4. Le ricette di cui al comma 3, in originale o in copia, sono trasmesse mensilmente dal farmacista all'ASL o all'azienda ospedaliera, che le inoltrano al Ministero della sanità per le opportune verifiche.

Recentemente il Decreto Ministero della salute 9/11/2015 ha introdotto una ulteriore incombenza nei confronti del medico prescrittore in quanto tenuto a produrre una scheda per ogni paziente in cura che dovrà riportare a fini statistici i dati (anonimi) relativi a età, sesso, posologia in peso di *cannabis* ed esigenza di trattamento.

INTESTAZIONE MEDICO/STUDIO/STRUTTURA SANITARIA

CONSENSO INFORMATO

Io sottoscritto/a _____ nato/a a _____ e
residente a _____ in via _____ n. _____
telefono _____ dichiaro di essere stato correttamente informato dal
Dott./Dott.ssa. _____ in merito alla terapia a cui verrò
sottoposto, con particolare riferimento a:

- principi attivi prescritti**
- dosaggio**
- modalità di somministrazione**
- durata del trattamento**

come da schema terapeutico allegato ed ai potenziali effetti collaterali ed avversi, ed esprimo liberamente il mio consenso al trattamento.

Data _____

Firma del paziente _____

Timbro e firma del medico prescrittore _____

Recapito a cui fare riferimento in caso di emergenza _____

PIANO TERAPEUTICO

Cognome e nome del paziente (sigla alfanumerica):
sesso:
Codice fiscale:
Data di nascita:/...../.....
ASL appartenenza:
Provincia:
Regione:
Diagnosi:
.....
formulata in data:
Medico specialista:
Centro specialistico:

Programma terapeutico:

- Cannabis varietà Bedrocan** con un titolo del 19-22% in THC(Tetraidrocannabinolo) e meno dell'1% in CBD (Cannabidiolo);
- Cannabis varietà Bedrobinol** titolata in 12% in THC e meno dell'1% in CBD
- Cannabis varietà Bediol** con il 6% in THC ed il 7,5% in CBD
- Cannabis varietà Bedrolite** con il <1% in THC e circa il 9% in CBD
- Cannabis varietà Bedica** con il 14% in THC ed il 1% in CBD
- Cannabis FM2** con il 6% in THC ed il 7,5% in CBD
 - buste filtro per decozione mg.....
 - capsule deglutibili mg
 - capsule apribili per decozione mg
 - cartine per inalazione mg
 - estratto in olio 1:10 ml
 - estratto alcoolico ml
 - estratto resina, in siringa da 1 ml, di tali siringhe numero
 -
 -

Posologia:

Assunzione per via:

- orale
- inalatoria
- dermica
-

Durata del trattamento mesi

Data:

timbro struttura

Firma

FAC SIMILE RICETTE:

1. BUSTINE FILTRO/CARTINE PER DECOZIONE
2. CARTINE PER INALAZIONE
3. CAPSULE PER USO ORALE
4. OLIO PER USO ORALE
5. RESINA PER USO ORALE
6. ESTRATTO ALCOLICO PER USO ORALE
7. CAPSULE APRIBILI PER DECOZIONE

BUSTINE FILTRO/CARTINE PER DECOZIONE

Prescrittore:Cognome e nome, indirizzo, numero di telefono, numero iscrizione all'Ordine

utilizzatore:Codice alfanumerico
N.B. non nome e cognome o codice fiscale

data

R/

- Cannabis flos** titolata in 19-22% in THC(Tetraidrocannabinolo) e meno dell1% in CBD (Cannabidiolo);
 - Cannabis flos** titolata in 5%-8% in THC ed in 7,5%-12% di CBD
 - Cannabis flos** titolata in meno del 1% di THC e circa il 9% di CBD
 - Cannabis flos** titolata in 14% di THC ed in 1% di CBD
 - Cannabis flos** titolata in 12% di THC e meno del1% di CBD
- eccipienti inerti q.b. e se necessari.

infiorescenza sottoposta a decarbossilazione preventiva

F.S.A.

una busta filtro/cartina per decozione da milligrammi. e di tali n°buste filtro/cartine

Quantità totale cannabis flos milligrammi

S/

una busta filtro/cartina volta/e al giorno da assumersi in decozione per via orale

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma prescrittore

Motivazione della prescrizione: specialità non in commercio

CARTINE PER INALAZIONE

Prescrittore: Cognome e nome, indirizzo, numero di telefono, numero iscrizione all'Ordine

utilizzatore: Codice alfanumerico
N.B. non nome e cognome o codice fiscale

data

R/

- Cannabis flos** titolata in 19-22% in THC(Tetraidrocannabinolo) e meno dell'1% in CBD (Cannabidiolo);
 - Cannabis flos** titolata in 5%-8% in THC ed in 7,5%-12% di CBD
 - Cannabis flos** titolata in meno del 1% di THC e circa il 9% di CBD
 - Cannabis flos** titolata in 14% di THC ed in 1% di CBD
 - Cannabis flos** titolata in 12% di THC e meno dell'1% di CBD
- eccipienti inerti q.b. e se necessari.

F.S.A.

una cartina per inalazione da milligrammi. e di tali n°cartine

Quantità totale cannabis flos milligrammi

S/

una cartina volta/e al giorno da assumersi per inalazione

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma prescrittore

Motivazione della prescrizione: specialità non in commercio

CAPSULE DEGLUTIBILI

Prescrittore:Cognome e nome, indirizzo, numero di telefono, numero iscrizione all'Ordine

utilizzatore:Codice alfanumerico
N.B. non nome e cognome o codice fiscale

data

R/

- Cannabis flos** titolata in 19-22% in THC(Tetraidrocannabinolo) e meno dell1% in CBD (Cannabidiolo);
- Cannabis flos** titolata in 5%-8% in THC ed in 7,5%-12% di CBD
- Cannabis flos** titolata in meno del 1% di THC e circa il 9% di CBD
- Cannabis flos** titolata in 14% di THC ed in 1% di CBD
- Cannabis flos** titolata in 12% di THC e meno dell1% di CBD

eccipienti inerti q.b.

F.S.A.

una capsula deglutibile da milligrammi. e di tali n°.....capsule

Quantità totale cannabis flos milligrammi

S/

una capsula deglutibile volta/e al giorno da assumersi per **per via orale**

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma prescrittore

Motivazione della prescrizione: specialità non in commercio

ESTRAZIONE IN OLIO

Prescrittore: Cognome e nome, indirizzo, numero di telefono, numero iscrizione all'Ordine

utilizzatore: Codice alfanumerico
N.B. non nome e cognome o codice fiscale

data

R/

olio in rapporto 1:10 (es. 1 grammo di cannabis in 10 ml di olio) grammidi:

olio in rapporto 1: ... (es. 1 grammo di cannabis in ... ml di olio) grammidi:

Cannabis flos titolata in 19-22% in THC(Tetraidrocannabinolo) e meno dell'1% in CBD (Cannabidiolo);

Cannabis flos titolata in 5%-8% in THC ed in 7,5%-12% di CBD

Cannabis flos titolata in meno del 1% di THC e circa il 9% di CBD

Cannabis flos titolata in 14% di THC ed in 1% di CBD

Cannabis flos titolata in 12% di THC e meno dell'1% di CBD

eccipienti inerti e se necessari q.b.

F.S.A.

Una soluzione oleosa, secondo metodica indicata nell'articolo scientifico di Luigi L. Romano e Arno Hazekamp, 2013,

Una soluzione oleosa, secondo procedure standardizzate e validate da SIFAP/SIFO 2016

Una soluzione oleosa, secondo metodica indicata nell'articolo scientifico di Cinzia Citti, Giuseppe Ciccarella, Daniela Braghiroli, Carlo Parenti, Maria Angela Vandelli, Giuseppe Cannazza, 2016

S/

assumeregocce pure o diluitevolte al giorno per per via orale

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma prescrittore

Motivazione della prescrizione: specialità non in commercio

RESINA IN RAPPORTO 5:1

Prescrittore: Cognome e nome, indirizzo, numero di telefono, numero iscrizione all'Ordine

utilizzatore: Codice alfanumerico
N.B. non nome e cognome o codice fiscale

data

R/

- Cannabis flos** titolata in 19-22% in THC(Tetraidrocannabinolo) e meno dell1% in CBD (Cannabidiolo);
- Cannabis flos** titolata in 5%-8% in THC ed in 7,5%-12% di CBD
- Cannabis flos** titolata in meno del 1% di THC e circa il 9% di CBD
- Cannabis flos** titolata in 14% di THC ed in 1% di CBD
- Cannabis flos** titolata in 12% di THC e meno del1% di CBD

eccipienti inerti q.b.

F.S.A.

Una resina in rapporto 5:1 (es. 5 grammi in 1 ml) evaporando completamente il solvente alcolico, secondo metodica indicata nell'articolo scientifico di Luigi L. Romano e Arno Hazekamp, 2013, in siringa graduata da 1 ml e di tali n.....siringhe

S/

assumeregocce pure o diluitevolte al giorno per per via orale

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma prescrittore

Motivazione della prescrizione: specialità non in commercio

ESTRATTO ALCOLICO

Prescrittore: Cognome e nome, indirizzo, numero di telefono, numero iscrizione all'Ordine

utilizzatore: Codice alfanumerico
N.B. non nome e cognome o codice fiscale

data

R/
grammidi:

- Cannabis flos** titolata in 19-22% in THC(Tetraidrocannabinolo) e meno dell1% in CBD (Cannabidiolo);
- Cannabis flos** titolata in 5%-8% in THC ed in 7,5%-12% di CBD
- Cannabis flos** titolata in meno del 1% di THC e circa il 9% di CBD
- Cannabis flos** titolata in 14% di THC ed in 1% di CBD
- Cannabis flos** titolata in 12% di THC e meno dell1% di CBD

eccipienti inerti q.b.

F.S.A.

una soluzione alcolica in rapporto 1: 20 (esempio 5 grammi in 100 ml di soluzione), secondo metodica indicata nell'articolo scientifico di Luigi L. Romano e Arno Hazekamp, 2013

S/

assumeregocce pure o diluitevolte al giorno per per via orale

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma prescrittore

Motivazione della prescrizione: specialità non in commercio

CAPSULE APRIBILI PER DECOZIONE

Prescrittore: Cognome e nome, indirizzo, numero di telefono, numero iscrizione all'Ordine

utilizzatore: Codice alfanumerico
N.B. non nome e cognome o codice fiscale

data

R/
micronizzare milligrammi di

- Cannabis flos** titolata in 19-22% in THC(Tetraidrocannabinolo) e meno dell'1% in CBD (Cannabidiolo);
- Cannabis flos** titolata in 5%-8% in THC ed in 7,5%-12% di CBD
- Cannabis flos** titolata in meno del 1% di THC e circa il 9% di CBD
- Cannabis flos** titolata in 14% di THC ed in 1% di CBD
- Cannabis flos** titolata in 12% di THC e meno dell'1% di CBD

eccipienti inerti q.b.

F.S.A.

una capsula apribile da milligrammi. e di tali n°capsule

Quantità totale cannabis flos milligrammi

S/
una capsula apribile volta/e al giorno da assumersi:

in decozione per via orale

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma prescrittore

Motivazione della prescrizione: specialità non in commercio



9. Modalità di assunzione

I possibili metodi di somministrazione raccomandati sono: orale, oculare, demico e inalatorio.

9.1 Assunzione per via orale

9.1.1 Decozione con buste filtro

Per comprendere correttamente la ragione delle modalità di assunzione è bene sapere che l'infiorescenza di Cannabis, per poter rilasciare il proprio principio attivo, deve essere riscaldata sopra i 90° C. Per questo viene preparata come un tè anche se si tratta più precisamente di un decotto.

Preparazione:

- Bollire 200 ml circa di acqua in un tegame con il coperchio.
 - Al momento dell'ebollizione, aggiungere una busta filtro di cannabis medicinale . Aggiungere due cucchiaini di latte non scremato (latte di soia, un cucchiaino di burro o panna)
 - Abbassate il fuoco e lasciate la busta filtro sobbollire dolcemente per 15 minuti con il coperchio ancora sul tegame.
 - Prendere il decotto dal fornello e versare direttamente in tazza. La comodità di avere la busta filtro evita di dover colare il tè.
 - Bere il decotto ben caldo. Si può aggiungere zucchero, sciroppo o miele per migliorare il gusto.
- Il rapporto tra acqua e droga deve essere di 1000:1 cioè in un litro d'acqua un grammo di droga.

9.1.2 Decozione con capsule

Per comprendere correttamente la ragione delle modalità di assunzione è bene sapere che l'infiorescenza di Cannabis, per poter rilasciare il proprio principio attivo, deve essere riscaldata sopra i 90° C. Per questo viene preparata come un tè anche se si tratta più precisamente di un decotto.

Preparazione:

- Bollire 200 ml circa di acqua in un tegame con il coperchio.
- Al momento dell'ebollizione, aprire la capsula e versare il suo contenuto nell'acqua bollente.
 - . Aggiungere due cucchiaini di latte non scremato (latte di soia, un cucchiaino di burro o panna)
- Abbassate il fuoco e lasciate la busta filtro sobbollire dolcemente per 15 minuti con il coperchio ancora sul tegame.
- Prendere il decotto dal fornello e versare direttamente in tazza.
- Bere il decotto ben caldo. Si può aggiungere zucchero, sciroppo o miele per migliorare il gusto. Al posto dell'acqua, per chi lo gradisce, può usare il latte intero come solvente, con le stesse modalità.

IMPORTANTE STUDIO COMPARATIVO DI ESTRATTI ACQUOSI DA DECOZIONE CON BUSTA FILTRO VS/ DECOZIONE E CON MICRONIZZATO IN CAPSULA (Fabbriconi A., Lussignoli P., Marcocci M., Siciliano P., Ternelli M. in collaborazione con l'Università di Milano)

**Risultati di controlli di laboratorio
analisi riferita a 100 mg
di Cannabis flos Bedrocan
contenenti una percentuale di THC pari al 19%.**

L'analisi ha accertato nei decotti analizzati la presenza di Δ^9 -THC (p/p):

solvente	 Cannabis in cartina	 Cannabis micronizzata in capsule apribili
acqua	< 1 %	3,53 %
acqua + latte	2,2 %	12,83 %

esami eseguiti da:  UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE
LABORATORIO DI ANALISI CHIMICO-TOSSICOLOGICA

9.1.3 Olio

L'assunzione va indicata dal medico prescrittore ed effettuata concentrata o diluita ed assunta direttamente per via orale, possibilmente sotto la lingua.

9.2 Assunzione per via dermica

L'assunzione per via dermica avviene spalmendo la crema od il gel direttamente sulla cute da trattare più di una volta al giorno, secondo le indicazioni del medico curante.

9.3 Assunzione per via inalatoria

L'inalazione agisce più in fretta e il suo effetto è più forte del decotto e dell'olio. Inoltre, il dosaggio è più facilmente regolabile. L'apparecchio vaporizzatore specifico sopra illustrato è il Volcano ed ha la funzione di nebulizzare la cannabis per uso inalatorio (vedasi il reparto apposito dalla home page del sito)



Efficienza Cannabis vaporizzata

La biodisponibilità dei cannabinoidi vaporizzati dai fiori di cannabis oscilla tra il 29 e il 40 %, invece quella dei cannabinoidi somministrati per via orale è inferiore al 15% .

I fattori che determinano la concentrazione di cannabinoidi vaporizzati sono:

- Temperatura – (Alta temperatura di vaporizzazione provoca una concentrazione maggiore)
- Quantità dell'infiorescenza
- Qualità dell'infiorescenza

Per ottenere un dosaggio riproducibile con buona efficienza , si raccomanda di vaporizzare piccole quantità (100 mg) ad alta temperatura (210 ° C) in un unico pallone.

Con una temperatura di vaporizzazione 210 ° C si sono riscontrati i seguenti valori:

Per il BEDROCAN 100 mg di infiorescenza contengono circa 19 mg di THC, mentre sono circa 8 i mg contenuti nel pallone dopo l'estrazione a 210 ° C e 5,5 mg nel sangue.

Se il dosaggio risulta troppo basso è corretto aumentare la quantità di cannabis, mentre se il dosaggio è troppo alto bisogna ridurre la temperatura di vaporizzazione.

Infatti si possono mettere quantità maggiori di cannabis (fino a 500 mg) nella camera di riempimento e vaporizzare a temperature inferiori 185°C.

In questo modo è possibile riempire il pallone più volte anche se con questo metodo non si ottengono dosaggi costanti e quindi i risultati non sono riproducibili.

Comparando l'estrazione di due campioni di Cannabis (Bedrocan) rispettivamente con 500 mg e con 250 mg si avranno le seguenti estrazioni con una temperatura di estrazione di 185° C.:

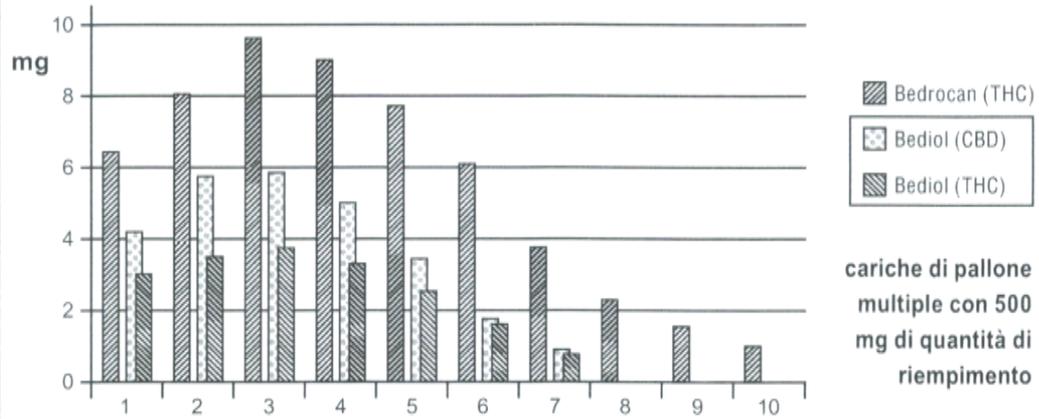
Numero estrazioni	mg estratti da 500mg	mg estratti da 250mg
1	6,5	5,5
2	8	5,6
3	9,5	7
4	9	5
5	8	3

6
7
8
9
10

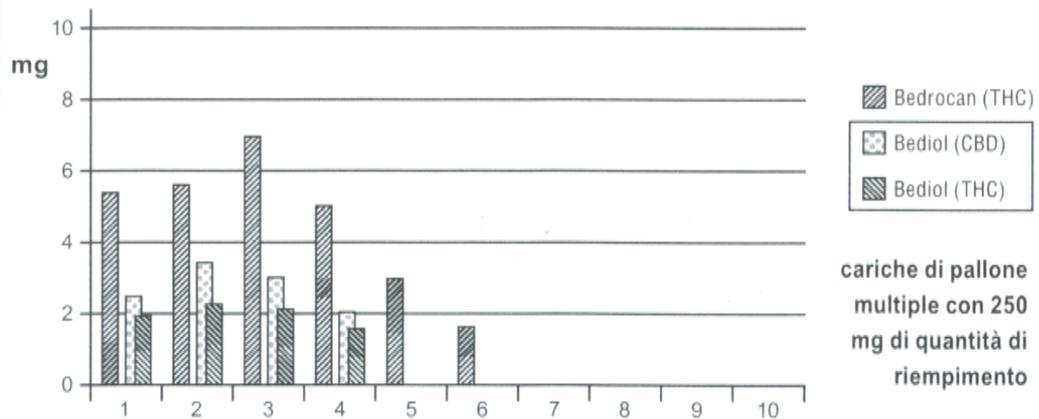
6
4
2,5
1,5
1

1,8
=
=
=
=

Contenuto di cannabinoidi per ogni carica di pallone a 185°C e con 500 mg di quantità di riempimento



Contenuto di cannabinoidi per ogni carica di pallone a 185°C e con 250 mg di quantità di riempimento



Queste tabelle riportano il contenuto di principio attivo circa 5 minuti dopo il riempimento del pallone con valvola. Mediante esalazione, la biodisponibilità sistemica (contenuto di sangue) è di circa il 35% inferiore rispetto al contenuto di cannabinoidi nel pallone con valvola.

10. La preparazione galenica in Farmacia

10.1 I laboratori galenici della Farmacia

Il laboratorio moderno di galenica in Farmacia ha tutte le caratteristiche ed i controlli come quello di una industria farmaceutica. L'unica differenza sta nell'ampiezza dei locali e la quantità di prodotto finale. Il compito della Farmacia è quello di soddisfare le richieste dei prescrittori con preparazioni magistrali (su ricetta medica) atte a personalizzare la cura con dosaggi particolari o con associazioni di vari principi attivi. Come si può vedere dalle figure riportate di seguito gli arredi, le attrezzature ed i macchinari sono consoni all'oggetto proposto. In evidenza la comprimitrice eccentrica, la bassina, i turboemulsori, i miscelatori per polveri, l'autoclave, la stufa, il deionizzatore, la pompa da vuoto, la sigillatrice di bustine, l'imblisteratrice, le pompe peristaltiche, i setacci, le incapsulatrici di tutte le capacità, i contenitori e parte delle materie prime sia chimiche che naturali.

Tutte le preparazioni sono gestite da due software per la gestione del laboratorio che garantiscono il corretto carico e scarico delle materie prime nei loro diversi lotti interni, le loro scadenze, i metodi di preparazione, la numerazione, la tariffazione e tutte le particolarità proprie di ogni singola preparazione. Tali software producono stampati per la corretta lavorazione delle materie prime e l'emissione dell'etichetta riportante tutti gli elementi caratterizzanti la preparazione stessa.

Nella figura 1 si vede la comprimitrice eccentrica atta alla compressione di polveri con diversi formati, mentre sullo sfondo parte dello scaffale contenente le materie prime. Nella figura 2 si vede la stufa termoventilata.



figura 2

figura 1

Nella figura 3 è illustrata una bassina. Macchinario abbastanza complesso e completamente automatizzato per la preparazione di confetti e granulati ad umido.



figura 3

Nella figura 4 si nota un altro angolo di uno dei due laboratori dove si vedono la lavavetreria, il deionizzatore per la produzione di acqua deionizzata, il boiler, il lavello con gli scarichi per la raccolta dei primi lavaggi raccolti per essere smaltiti come rifiuti tossici. Nella figura 5 viene esposto uno dei due posti di lavoro sotto cappa aspirante dove si trovano una blisteratrice, un miscelatore magnetico riscaldante e la bilancia analitica omologata al decimo di milligrammo.



figura 4

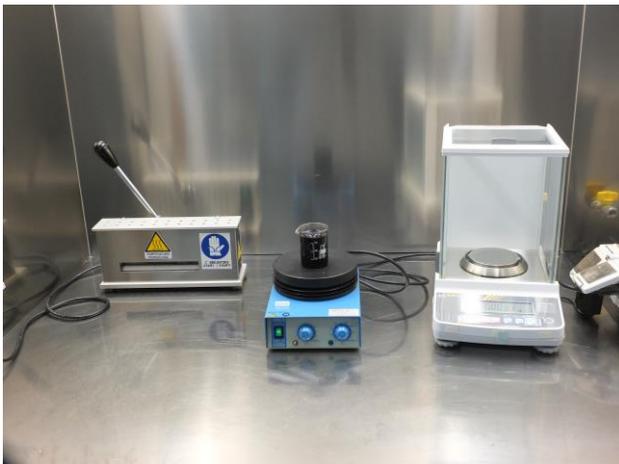


figura 5

Nella figura 6 si nota la cappa a flusso laminare, particolare apparecchiatura per la produzione di preparati in ambiente sterile. Sopra di essa si nota un miscelatore di polveri con portata 3 Kg. Nella figura 7 si può notare una fase della preparazione delle attrezzature per la produzione dello "sciroppo ai retinoidi" tappa fondamentale per la multi terapia Di Bella.

figura 6



figura 7



Nella figura 8 si vede l'autoclave sterilizzante, mentre nella figura 9 si vedono i due turbo emulsori, l'incapsulatrice semiautomatica, il forno a microonde e la blisteratrice

8

figura



figura 9

10.2 La preparazione delle buste filtro di cannabis

La preparazione della Cannabis avviene sotto cappa a flusso laminare. Nella figura 10 e 11 si evidenzia il prelevamento dell'infiorescenza dal contenitore originale, l'operazione di peso su bilancia analitica, il tutto regolato dalle indicazioni del Foglio di preparazione riportante i dosaggi, i contenitori primari e secondari ed ogni altro ragguglio inerente alla preparazione.



figura 10

figura 11

Nella figura 12 si nota come appare la bustina filtro appena riempita del quantitativo necessario e, nella successiva figura l'operazione di saldatura a caldo della stessa bustina.

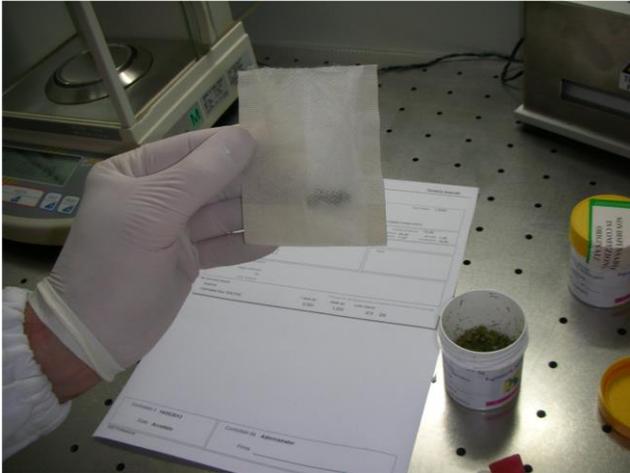


figura 12

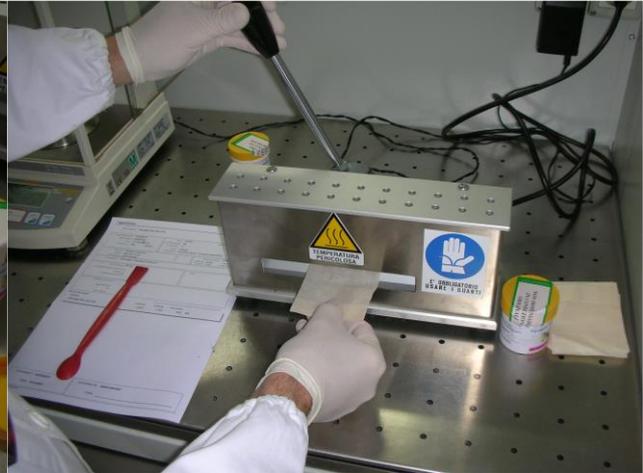


figura 13

La figura 14 mostra come appare la preparazione finita con il contenitore secondario e la sua etichetta.



figura 14

10.3 La preparazione delle cartine di cannabis

La preparazione delle cartine non differisce molto da quella delle buste filtro. Il contenitore primario è una classica cartina che viene opportunamente piegata e non sigillata in quanto dovrà essere aperta per immettere la Cannabis nel crogiolo del vaporizzatore. Il confezionamento secondario è comune alle buste filtro.

10.4 La preparazione dell'olio di cannabis

La preparazione dell'olio di Cannabis é descritta particolarmente nel lavoro scientifico " **Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine** "a nome Luigi L. Romano e Arno Hazekamp, *Cannabinoids 2013 (1-1:1-11)*

Si rappresenta la sequenza delle principali operazioni per la preparazione dell'olio.

Foto 1- cannabis triturrata pronta per l'eventuale decarbossilazione in stufa

Foto 2- micronizzazione della soluzione contenente l'infiorescenza con l'olio

Foto 3- estrazione in bagnomaria su agitatore riscaldante

Foto 4- risultato dall'estrazione

Foto 5- immissione della soluzione oleosa nel torchio filtrante



Foto 1

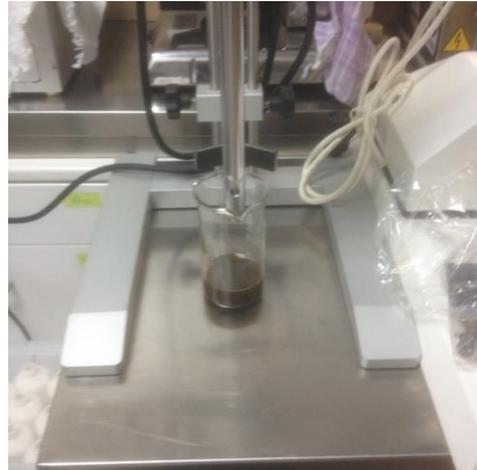


Foto 2



foto 3



4

foto

foto 5

11. Dosaggio

Quale è il dosaggio della Cannabis Flos?

La posologia dei derivati della Cannabis è estremamente variabile e dipende da numerosi fattori che concorrono a determinare il dosaggio. Tra i fattori più rilevanti vi sono:

- Sesso, età e peso del paziente
- Natura della patologia
- Tipo e gravità dei sintomi
- Risposta individuale
- Terapie concomitanti
- Via di somministrazione

Perciò il dosaggio deve essere deciso dal medico, valutando caso per caso. Il produttore raccomanda di iniziare con la dose più bassa possibile, senza però indicare specificatamente quale possa essere.

In letteratura i dosaggi utilizzati nelle sperimentazioni possono variare notevolmente in base principalmente alla patologia indagata ed al tipo di materia prima utilizzata (pianta secca, estratti fluidi, THC puro ecc). Non è perciò possibile stabilire un protocollo di impiego. fondamentale ricordare che i cannabinoidi sono liposolubili e si accumulano nel tessuto adiposo che li rilascia lentamente.

Questo fa sì che le prime somministrazioni possano sembrare inefficaci, tuttavia il successivo rilascio di principi attivi da parte del tessuto adiposo innalza la frazione attiva circolante. È perciò consigliabile iniziare con dosaggi bassi somministrandoli per 7-10 giorni prima di variare il dosaggio.

La tabella seguente riporta alcune indicazioni su possibili dosaggi in relazione alle varie patologie, tuttavia è fondamentale ricordare che **questi dosaggi sono puramente indicativi** e che **è sempre fondamentale la valutazione dell'efficacia del farmaco sul paziente.**

INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE THC	QUANTITA' DI BEDROCAN (19% THC)
SNC: spasticità da para/tetraplegia, danno spinale, SLA, Corea di Huntington, morbo di Parkinson, ecc.	Da 10 mg a 20 mg/die.	Da circa 50 mg/die a circa 100 mg/die
Sclerosi multipla	Da 5-10 mg/die fino a 25 mg/die	Da circa 25 mg/die a circa 130 mg/die
Malattia di Alzheimer	Da 2,5 mg alla sera fino a 5 mg 2 v. al dì	Da circa 15 mg/die a circa 25 mg 2 v. al dì
Emicrania, emicrania a grappolo	Singola dose da 5 mg durante l'attacco	Circa 25 mg in singola dose
Paura/ansia, stress post-traumatico, depressione	Da 2,5 mg a 7,5 mg/die	Da circa 15 mg a circa 40 mg/die
Disturbi del sonno, apnee notturne	Da 2,5 mg a 10 mg/die	Da circa 15 mg/die a circa 50 mg/die
Sindrome di Tourette	Da 10 mg a 20 mg/die	Da circa 50 mg a circa 100 mg /die
Dolore cronico: dolore neuropatico, artrite, dolore fantasma	Da 10 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 70 mg/die	Da circa 50 mg poi aumentare settimanalmente di circa 15 mg fino a circa 400 mg/die
Fibromialgia	Da 2,5 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 15 mg/die	Da circa 15 mg poi aumentare settimanalmente di circa 15 mg fino a circa 80 mg/die
Terapia combinata con oppioidi	Da 10 mg a 20 mg/die	Da circa 50 mg a circa 100 mg /die
BPCO, asma	3-4 mg 2 volte al dì, prima dei pasti	Circa 15-20 mg 2 volte al dì, prima dei pasti
Malattie infiammatorie intestinali croniche: morbo di Crohn, colite ulcerosa, colon irritabile, enteropatia da glutine	Da 7,5 a 15 mg/die	Da circa 40 mg a circa 80 mg/die
Nausea, vomito da chemioterapia	Singola dose da 5-10 o 20 mg 2 ore prima del trattamento, ripetuta ogni 3-4 ore fino ad un massimo di 40 mg/die	Singola dose da circa 25-50 o 100 mg 2 ore prima del trattamento, ripetuta ogni 3-4 ore fino ad un massimo di circa 210 mg/die
Anoressia, cachessia	Da 2,5 mg a 10 mg due volte al giorno prima dei pasti	Da circa 15 mg a circa 50 mg due volte al giorno prima dei pasti
Incontinenza urinaria, disturbi vescicali	Da 5 mg a 25 mg/die	Da circa 25 mg a circa 130 mg/die

In letteratura la posologia si riferisce generalmente al solo contenuto in mg di THC, pur sapendo che il fitocomplesso comprende altri principi attivi che possono influire sull'effetto farmacologico.

La scelta della via di somministrazione influisce notevolmente sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del prodotto: la via inalatoria comporta un rapido assorbimento dei principi attivi ed una rapida comparsa dell'effetto (circa in 15 minuti). I picchi ematici sono elevati e l'eliminazione rapida. Se assunta oralmente, invece, la cannabis manifesta i suoi effetti dopo 30-90 minuti raggiungendo il massimo dopo due o tre ore. L'effetto si prolunga per altre 4-8 ore. L'eliminazione è graduale.

In entrambi i casi, si consiglia di iniziare con dosaggi bassi e attendere due settimane prima di valutare una variazione della posologia.

Si raccomanda di non "fumare" i prodotti in quanto la combustione determina una notevole perdita di principi attivi (fino al 40%).

Bedrocan e Bedrobinol sono disponibili in forma di punte di fiori secchi (flos).

Bediol è fornito sotto forma di granuli. Tutte le tre varietà possono essere usate per fare il decotto o inalate attraverso il vaporizzatore.

Date le caratteristiche chimico-fisiche dell'HTC, in quanto scarsamente solubile in acqua, è possibile sostituire l'acqua con il latte o con altro veicolo lipofilo.

In questo caso è possibile assumere il liquido anche freddo in quanto il principio attivo non si deposita sulle pareti del contenitore.

12. Effetti collaterali.

E' importante specificare che laddove esistono numerose evidenze sugli effetti avversi dell'uso ricreazionale di cannabis, non ci sono altrettante informazioni nel caso dell'uso medico della cannabis. Nei due casi infatti i dosaggi e le vie di somministrazione possono essere significativamente differenti.

Gli effetti collaterali più comuni, osservati dopo il consumo ricreazionale di cannabis, sono: alterazione

dell'umore, insonnia e tachicardia, crisi paranoiche e di ansia, reazioni psicotiche ed infine la sindrome amotivazionale. Quest'ultima consiste in apatia, mancanza di motivazioni, letargia, peggioramento della memoria e della concentrazione e stato di giudizio alterato.

L'uso della cannabis in associazione con bevande alcoliche intensifica gli effetti avversi sopra menzionati.

Il medico curante deve sempre tenere conto del rapporto rischio/beneficio nell'uso medico della cannabis considerando che le principali controindicazioni riguardano:

1. adolescenti e giovani adulti a causa di alterazioni mentali che sono maggiori durante il completamento dello sviluppo cerebrale;
2. individui con disturbi cardio-polmonari severi in quanto l'uso di cannabis può provocare ipotensione ma anche ipertensione, sincope e tachicardia;
3. individui con grave insufficienza epatica, renale e soggetti con epatite C cronica a causa di un aumentato rischio di sviluppare o peggiorare una steatosi epatica;
4. individui con una storia personale di disturbi psichiatrici e/o una storia familiare di schizofrenia in quanto la cannabis può provocare crisi psicotiche;
5. individui con una storia pregressa di tossicodipendenza e/o abuso di sostanze psicotrope e/o alcol;
6. individui con disturbi maniaco depressivi;
7. individui in terapia con farmaci ipnotici, sedativi, antidepressivi o in generale psicoattivi in quanto la cannabis può generare effetti additivi o sinergici;
8. donne che stanno pianificando una gravidanza o sono in gravidanza o in allattamento.

Oltre agli effetti avversi sopra menzionati, è importante sottolineare che la cannabis è una sostanza immunomodulante ed il suo uso cronico altera l'omeostasi del sistema immunitario.

13. Interazioni

La Cannabis può dare effetti cumulativi se assunta contemporaneamente ad alcool, benzodiazepine od oppiacei. Se assunta oralmente si ha un effetto di primo passaggio che può interferire con i farmaci metabolizzati dagli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 del sistema del citocromo P450 tra i quali: antibiotici macrolidi, antimicotici, calcio-antagonisti, inibitori della proteasi HIV, amiodarone ed isoniazide. Questi farmaci, che hanno una azione inibente sugli enzimi sopracitati, possono aumentare la biodisponibilità dei cannabinoidi.

Hanno effetto accelerante della metabolizzazione dei cannabinoidi, e di conseguenza ne diminuiscono la biodisponibilità i farmaci quali: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, troglitazone ed iperico.

La cannabis può interferire con i farmaci che si legano alle proteine plasmatiche.

14. Avvertenze e controindicazioni

Gli utilizzatori inesperti possono essere spaventati dagli effetti psicologici della Cannabis: si consiglia di effettuare la prima somministrazione del farmaco in un ambiente controllato, alla presenza di un medico o di altra persona che possa prestare assistenza.

Gli effetti collaterali più comuni sono: euforia, tachicardia, ipotensione ortostatica, cefalea, vertigini, bruciore e rossore agli occhi, secchezza delle fauci, debolezza muscolare.

Si sconsiglia di somministrare alte dosi di Cannabis a pazienti cardiopatici per il rischio di comparsa di tachicardie. Generalmente dopo alcuni giorni o settimane si sviluppa una tolleranza che permette di aumentare gradualmente la dose.

Si ricorda che è vietato assumere Cannabis occorre mettersi alla guida di automobili, moto od altri macchinari.

L'uso della Cannabis è generalmente controindicato in caso di: gravidanza, allattamento, malattie psicotiche e nei bambini.

14.1 Rischio di dipendenza, avvertenze ed informazioni

La cannabis e' una tra le sostanze psicotrope d'abuso piu' utilizzate. Essa puo' indurre dipendenza complessa, puo' provocare un danno cognitivo di memoria, cambiamenti di umore e percezioni alterate; puo' promuovere psicosi.

Infatti, la cannabis oltre a possedere un effetto antalgico, e' in grado di modulare, in senso additivo, il sistema cerebrale della gratificazione e della ricompensa di qualsiasi individuo (Roy A Wise and George F Koob: The Development and Maintenance of Drug Addiction. Neuropsychopharmacology (2014) 39, 254-262).

Questi effetti possono essere «valutati» e vissuti dal soggetto in diversi modi: in alcuni casi non rivestono un'importanza rilevante e non determinano alcuna alterazione dell'equilibrio psichico e comportamentale del soggetto; in altri, invece, possono rappresentare la base per l'inizio di un misuso di cannabis e dell'instaurazione progressiva di uno stato di dipendenza complessa.

Quando si impiega la cannabis per uso medico, alle dosi terapeutiche raccomandate, solitamente inferiori a quelle per uso ricreativo, e non si utilizzano dosaggi sub terapeutici, si riduce il rischio di dipendenza complessa. (Niikura K. Et Al: Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central μ -opioid and dopaminergic transmission. Trends in Pharmacological Sciences,(2010) 31, 7, 299-305; Patient information of the Dutch Office of Medicinal Cannabis at <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/Patientinformation/>).

Si ritiene, pertanto, opportuno che il medico prescrittore valuti attentamente in ogni soggetto eleggibile al trattamento, il dosaggio della sostanza utile nel caso specifico, tenendo conto anche delle aree problematiche correlabili ad un eventuale rischio di dipendenza complessa da cannabis del soggetto.

I soggetti in terapia, inoltre, dovrebbero essere esentati dalla guida di veicoli o dallo svolgimento di lavori che richiedono allerta mentale e coordinazione fisica per almeno 24 ore dopo l'ultima somministrazione con cannabis per uso medico.

14.2 Sistema di fitosorveglianza.

Nell'ambito delle attivita' del Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale coordinato dall'Istituto superiore di sanita' (ISS), il monitoraggio della sicurezza sara' effettuato attraverso la raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione delle preparazioni magistrali a base di cannabis, secondo le procedure del sistema di fitosorveglianza, informando l'Ufficio centrale stupefacenti della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della salute.

Gli operatori sanitari che osservino una sospetta reazione avversa forniscono tempestiva comunicazione all'ISS (entro 2 giorni lavorativi) della reazione attraverso la scheda di segnalazione (Allegato «B»), reperibile sui siti dell'ISS, Ministero della salute e AIFA.

Nell'ambito delle attivita' di sorveglianza si prevede:

la raccolta e registrazione delle schede di segnalazione in un database dedicato e riservato presso l'Istituto superiore di sanita'. Le schede saranno registrate in forma anonima e consultabili solo dagli esperti di tossicologia, di farmacologia e di preparazioni magistrali del comitato scientifico del sistema di fitosorveglianza, che avranno accesso al sistema tramite specifiche credenziali;

la valutazione clinica di tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse (gravi e non gravi) da parte di esperti di tossicologia, di farmacologia e di preparazioni magistrali del comitato scientifico del sistema di fitosorveglianza;

nel caso di reazioni gravi, sara' acquisito il follow-up clinico del paziente;

nel caso di reazioni gravi, l'acquisizione dei prodotti assunti dai pazienti, tramite i Carabinieri NAS secondo le normali procedure del Ministero della salute, per le analisi di laboratorio per la determinazione e dosaggio dei principi attivi, che saranno effettuate presso l'ISS;

il ritorno dell'informazione al segnalatore sulle valutazioni effettuate per via elettronica (mail) da parte dell'ISS.

Ai fini epidemiologici le Regioni e le Province autonome dovranno fornire all'ISS annualmente (trimestralmente per i primi 24 mesi) i dati aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di cannabis. A tal fine, anche in collaborazione con l'ISS, le Regioni e le Province autonome dovranno predisporre una Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati. Questi dati costituiranno i denominatori dei tassi di segnalazione di reazioni avverse e permetteranno di evidenziare eventuali differenze di sicurezza a livello regionale.

Una relazione semestrale con le attività della fitosorveglianza sarà elaborata a cura dell'ISS e pubblicata sui siti del Ministero della salute e dell'ISS.

Le Aziende sanitarie locali provvederanno alla raccolta delle prescrizioni, compilate come previsto dall'art. 5, comma 3 della legge n. 94/1998, integrate con i dati richiesti a fini statistici (cfr par. 3 Appropriately prescrittiva). A tale scopo i medici all'atto della prescrizione delle preparazioni magistrali a base di cannabis dovranno riportare nella Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati i dati relativi a età, sesso, posologia in peso di cannabis ed esigenze di trattamento sulla ricetta, nonché gli esiti del trattamento nella patologia trattata.

La trasmissione dei dati, in forma anonima, in conformità con il Codice in materia di protezione dei dati personali (cfr. decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196) e come prevista dal comma 4 dell'art. 5 della legge n. 94/1998, deve essere fatta a cura delle ASL che provvederanno ad inviarli al Ministero della salute (Ufficio II della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) e in copia, all'ISS, per il monitoraggio delle prescrizioni e alle Regioni e alle Province autonome per la raccolta dei dati aggregati da fornire all'ISS.

SCHEDA DI SEGNALAZIONE PER PREPARAZIONI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE

1. INIZIALI

2. ETÀ

3. SESSO

4. PESO CORPOREO

5. ORIGINE ETNICA

6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA NO SI ____ settimana

ALLATTAMENTO NO SI

7. DATA INSORGENZA REAZIONE

8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI 11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE?

NO SI

12. E' STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA?

NO SI QUALE? _____

9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI: 13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE

OSPEDALIZZAZIONE

INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE

PERICOLO DI VITA

MORTE

14. ESITO

RISOLUZIONE COMPLETA

RISOLUZIONE CON POSTUMI

REAZIONE PERSISTENTE

MORTE

10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE
 CERTA PROBABILE POSSIBILE DUBBIA SCONOSCIUTA

INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

15. PRODOTTO SOSPETTO

(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)

15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO

- GALENICO
 PRODOTTO ERBORISTICO
 INTEGRATORE
 ALIMENTO
 ALTRO: _____

15-b PRODUTTORE

16. DOSAGGIO / DIE

17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE

18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____

19. RIPRESA DELL'USO

- SI
 NO

RICOMPARSA DEI SINTOMI

- SI
 NO

20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO

21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO

22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI *(specificare)*

23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI

INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE

24. QUALIFICA

25. DATI DEL SEGNALATORE

NOME E COGNOME

- MEDICO DI MEDICINA GENERALE
 FARMACISTA INDIRIZZO
 MEDICO OSPEDALIERO
 ALTRO TEL. FAX
 SPECIALISTA E-MAIL

26. DATA DI COMPILAZIONE

27. FIRMA

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

15. Overdose

Il sovradosaggio della cannabis può determinare depressione o sentimenti di paura e panico.

E' possibile che il paziente perda conoscenza. Generalmente i sintomi scompaiono spontaneamente nel giro di poche ore, comunque la sintomatologia può essere attenuata mediante la somministrazione di benzodiazepine. In casi più gravi e quando non si è certi che il malore sia causato da una sola sostanza, si consiglia il trasporto del paziente presso una struttura ospedaliera.

16. Bibliografia

Medical Cannabis: Information for Health Care Professionals , Version date: October 2011, Ministry of Health, Welfare and Sports, Office of medical Cannabis P.O. BOX 16144 NL-2500 BC The Hague- The Netherlands; DPR 9 ottobre 1990, n. 309: Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi casi di tossicodipendenza (Suppl. ordinario GUI n.255 del 31 ottobre 1990), Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XXII ed. e aggiornamenti: Tabelle e Norme di Buona Preparazione DM 23/01/2013 (GUI n. 33 del 08/02/2013), Newsletter ARTHA Settembre 2011, Newsletter ARTHA Gennaio 2012, Newsletter ARTHA Febbraio 2012, Newsletter ARTHA Giugno 2012, Abstract poster A. Ambreck, R.Ferrari, E. Filisetti- Farmacia Ambreck-

Milano: "Preparazioni Magistrali di Cannabis Sativa" (Convegno "Il Farmacista preparatore incontra i Medici" - IV Congresso Nazionale SIFAP, Trento 22-23 ottobre 2011), Louisa Degenhardt MPsych (Clin) PhD, Wayne D. Hall Ph.D: *The adverse effects of cannabinoids: implications for use of medical marijuana*; ECMAJ 2008; 178:1685-86, Wang T., Collet JP, Shapiro S., Ware MA., Dep. Of Epidemiology, McGill University, Montreal, Quebec: *Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review*; ECMAJ 2008; 178:1669-77, J.Fischedick, F.Van Der Kooy and R. Verpoorte, Div. Pharmacognosy, Section of Metabolomics, Institute of Biology, Leiden University: *Cannabinoid receptor 1 binding activity and quantitative analysis of Cannabis Sativa L. Smoke and Vapor*; Chem. Pharm. Bull.58 (2) 201-207 (2010), Determinazione AIFA n. 387 del 09/04/2013 (GU n. 100 del 30/04/2013), DPR n. 94 del 08/04/1998 (GU n. 86 del 14/04/1998), Nota pubblicata il 04/12/2013 sul sito del Ministero della Salute www.salute.gov.it, Centro studi STORZ & BICKEL GMBH & CO. KG.Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;13;68:515-521. Aggarwal SK, Carter GT, et al. Characteristic of patients with chronic pain access treatment with medical cannabis in Washington States. *J. Opioid Manag* 2008;5:257-286 Aggarwal SK, Kyashna-Tocha M, Carter GT. Dosing medical marijuana: rational guidelines on trial in Washington State. *MedGen Med*. 2007 Sep 11;9:52. Afsharimani B, Kindl K, Good P, Hardy J. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence? *Support Care Cancer*. 2015;23:1473-81 Beal JE1, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. J Pain Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS *J Symptom Manage*. 1995 Feb;10(2):89-97 Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, Morales JO, Murphy R, Powderly W, Plasse TF, Mosdell KW, Shepard KV Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage*. 1997;14:7-14 Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013;33:195-209. Carter GT, Weydt P, Kyashna-Tocha M, Abrams DI. Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing. *IDrugs*. 2004;7:464-470. Cinti S. Medical marijuana in HIV-positive patients: what do we know? *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2009 ;8:342-346 Corey-Bloom J1, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, Gouaux B. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ*. 2012;184:1143-1150. Cridge BJ, Rosengren RJ. Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management. *Cancer Manag Res*. 2013;5:301-13. Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 (4):CD006565. Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28:216-225. Ellis RJ1, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:672-680. Farrell M, Buchbinder R, Hall W. Should doctors prescribe cannabinoids? *BMJ*. 2014 Apr 23;348:g2737. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 ;14:162-73. Giacoppo S, Mandolino G, Galuppo M, Bramanti P, Mazzon E. Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases. *Molecules*. 2014;19:18781-18816. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:495-501. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:327-360. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;5: 545-554. Health Canada. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Ottawa: Health Canada; 2013. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA*. 2015; 313:2474-83. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007;4:1770-1804 Ibegbu AO, Mullaney I, Fyfe L, McBean D. Therapeutic Potentials and uses of Cannabinoid Agonists in Health and Disease Conditions. *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2012; 3: 76-88. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:413-30. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy and safety of

medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:1556-63. Leung L. Cannabis and its derivatives: review of medical use. *J Am Board Fam Med*. 2011;(4):452-462. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;4: CD005175. Lynch M E, Clark AJ. Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:496-8. Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17:431-43. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;1:CD005029. Müller-Vahl KR. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol*. 2013;27:119-124. Niikura K. Et Al: Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central μ -opioid and dopaminergic transmission. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2010; 31,7,299-305. Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents. *Drugs*. 2013;73:249-62. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153:199-215. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008921. Robson PJ. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal*. 2014;6:24-30. Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther*. 2007;29:2068-2079. Roy A Wise and George F Koob: The Development and Maintenance of Drug Addiction. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39, 254-262. Smith LA, Jess CE. Cannabinoids for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 11: CD009464. Tomida I, Pertwee RG, AAzuara-Blanco A Cannabinoids and glaucoma *Br J Ophthalmol* 2004;88:708-713 Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study *J Glaucoma*. 2006;15:349-353. Velayudhan L, Van Diepen E, Marudkar M, Hands O, Suribhatla S, Prettyman R, Murray J, Baillon S, Bhattacharyya S. Therapeutic potential of cannabinoids in neurodegenerative disorders: a selective review. *Curr Pharm Des*. 2014;20:2218-2230. Wilsey B1, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013;14:136-148. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:2456-73.

(1) Cfr. Riferimenti bibliografici di revisioni e studi sull'uso medico della cannabis in Bibliografia.