

CANNABIS FLOS



AVVERTENZA:

Il presente documento ha il solo scopo di fornire ai professionisti sanitari (Medici e Farmacisti) un compendio delle informazioni più significative in merito alla Cannabis Flos.

Questo documento non costituisce e non sostituisce il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o l'eventuale foglietto illustrativo, né costituisce fonte di legittimazione in merito agli impieghi terapeutici della Cannabis Flos.

Le informazioni contenute nella seguente monografia sono, allo stato attuale delle nostre conoscenze, accurate e corrette e derivate dai riferimenti normativi e dalla bibliografia indicata. Tuttavia, esse sono riportate senza alcuna garanzia riguardo a possibili errori contenuti nella letteratura di provenienza.

Non si assumono responsabilità per ciò che attiene alla loro applicazione né per eventuali applicazioni e/o usi impropri.

1-Informazioni scientifiche

1.1-PRODOTTI DISPONIBILI

Nella tabella sono riportate le tipologie di prodotti vegetali derivati dalle infiorescenze essiccate della Cannabis con i relativi contenuti in Delta-9-tetraidrocannabinolo (dronabinolo, o THC) e Cannabidiolo (CBD)

DERIVATO VEGETALE	VARIETA'	DRONABINOLO (THC)	CANNABIDILOLO (CBD)
Cannabis Flos 19%	BEDROCAN	19% c.a	<1%
Cannabis Flos 12%	BEDROBINOL	12% c.a	<1%
Cannabis Flos 6%	BEDIOL	6% c.a	7,5% c.a

1.2-POSSIBILI IMPIEGHI TERAPEUTICI ^[1-2-5-8-9]

I derivati della cannabis sono stati studiati nella terapia di numerose patologie, tra le quali le più importanti sono:

- spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale)
- nausea e vomito (da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, epatite C)
- dolore cronico
- sindrome di "Gilles de la Tourette"
- stimolazione dell'appetito in pazienti affetti da cancro o HIV
- glaucoma resistente

1.3-POSOLOGIA E SOMMINISTRAZIONE ^[1-2-5-9-13-22]

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

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. I derivati della Cannabis possono essere somministrati per via orale o inalatoria^[1].

La via orale prevede la preparazione di una tisana da assumere una o più volte durante la giornata, oppure l'assunzione di un estratto (oleoso o alcolico) preparato in farmacia.

La via inalatoria prevede l'utilizzo di speciali apparecchi riscaldatori/vaporizzatori ed una serie di inalazioni.

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%).

1.4-INTERAZIONI ^[1]

La Cannabis può dare effetti cumulativi se assunta contemporaneamente ad alcool, benzodiazepine o 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 e isoniazide. Questi farmaci, che hanno azione inibente sugli enzimi sopra citati, possono aumentare la biodisponibilità dei cannabinoidi.

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

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

1.5-AVVERTENZE E CONTROINDICAZIONI ^[1-2-11-12-21]

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 degli occhi, secchezza delle fauci, debolezza muscolare.

Generalmente dopo alcuni giorni o settimane si sviluppa una tolleranza che permette di aumentare gradualmente la dose.

Si sconsiglia la somministrazione di Cannabis:

- in pazienti cardiopatici o con disturbi cardio-polmonari per il rischio di comparsa di tachicardia e/o ipertensione.
- In pazienti con insufficienza epatica e/o renale ed in pazienti affetti da epatite C
- In pazienti con problemi psichiatrici (in particolare schizofrenia) o con storia di abuso di sostanze psicotrope o alcol
- In pazienti che hanno già mostrato sintomi di intolleranza alla cannabis e/o ai cannabinoidi

Si ricorda che è vietato di assumere Cannabis quando occorre mettersi alla guida di automobili o macchinari.

L'uso della Cannabis è generalmente controindicato in caso di: gravidanza, allattamento e nei minori di 18 anni.

1.6-OVERDOSE ^[1-11-12]

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

È 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 caso di tachicardia si può somministrare un betabloccante. Nei casi più gravi si raccomanda il trasporto del paziente presso una struttura ospedaliera.

1.7-MODALITA' DI PRESCRIZIONE ^[4-14-15-16-22]

In una nota pubblicata sul sito del Ministero della Salute si specifica che: *“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.*

Le preparazioni magistrali di sostanze vegetali a base di cannabis come il Bedrocan, possono essere allestite dietro presentazione di prescrizione medica non ripetibile.

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. Tali prodotti, denominati Bedrocan, Bediol, Bedrobinol e Bedica sono regolarmente in commercio secondo quanto previsto dalle Convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti, in quanto oggetto di specifica autorizzazione dell’International Narcotics Control Board, INCB, ma sono sprovvisti di autorizzazione all’immissione in commercio ai sensi delle direttive comunitarie in materia di medicinali ad uso umano. Non esistono quindi indicazioni terapeutiche autorizzate per tali sostanze vegetali, ai sensi delle direttive citate.

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.”

Nella medesima nota si chiarisce che i prodotti a base di infiorescenze di cannabis non siano assimilabili alle specialità medicinali in commercio (in particolare il Sativex®). Perciò non sono applicabili le limitazioni alla prescrizione imposte alle specialità stese

In base a questo si desume che:

1. Tutti i medici, indipendentemente dalla loro specializzazione, possono prescrivere preparazioni magistrali a base di Cannabis Flos.
2. Le prescrizioni possono essere effettuate solo per impieghi che siano documentati nella letteratura scientifica internazionale accreditata.
3. È necessario, da parte del Medico, acquisire il consenso informato del Paziente e la ricetta dovrà essere compilata rispettando i formalismi stabiliti dall’articolo 5 della legge 94/98.

Di seguito riportiamo un fac-simile di una prescrizione magistrale per cartine redatta rispettando le indicazioni dell'articolo 5 della legge 94/98

Dott. FRANCESCO ROSSI

Medico Chirurgo

Ambulatorio: Roma, via Garibaldi 24

Telefoni. 333-456789 – 06-2345678

DATA: / /

Pz: Codice numerico / alfanumerico

R/Cannabis Flos 19% (Bedrocan)

una cartina da mg

(oppure una busta filtro da mg)

Di tali n°.....

S/ (la posologia non è obbligatoria)

n.... cartina/e *(oppure busta/e filtro)* al giorno da assumersi:

in infusione per via orale *(oppure vaporizzata per via inalatoria)*

Motivazione della prescrizione (non indicare la diagnosi)

(es: specialità medicinale corrispondente non in commercio, oppure per paziente che non risponde alle terapie con farmaci autorizzati oppure per paziente che necessita di somministrazione orale/inalatoria)

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma (per esteso)

Di seguito riportiamo un fac-simile di una prescrizione magistrale per estratto oleoso redatta rispettando le indicazioni dell'articolo 5 della legge 94/98

Dott. FRANCESCO ROSSI

Medico Chirurgo

Ambulatorio: Roma, via Garibaldi 24

Telefoni. 333-456789 – 06-2345678

DATA: / /

Pz: Codice numerico / alfanumerico

R/Cannabis Flos 19% (Bedrocan) 5g
Olio di Oliva 50ml

Fai una estrazione oleosa secondo metodica indicata in articolo scientifico pubblicato da *Luigi L. Romano e Arno Hazekamp, 2013 - Protocollo 5*

S/*(la posologia non è obbligatoria)*

Assumere ... gocce pure (o diluite) ... volte al giorno per via orale.

Motivazione della prescrizione *(non indicare la diagnosi)*

(es: specialità medicinale corrispondente non in commercio, oppure per paziente che non risponde alle terapie con farmaci autorizzati oppure per paziente che necessita di somministrazione orale/inalatoria)

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma (per esteso)

2-Gestione del prodotto in Farmacia

2.1-RIFERIMENTI NORMATIVI ^[3-4-5-6-7-14-15-17]

Con il DM 23/01/2013 (Gazz. Uff. n. 33 del 08/02/2013) "Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni. Inserimento nella Tabella II, Sezione B, dei medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture)" il Ministero della Salute ha classificato i derivati vegetali della Cannabis nella Tabella II sez. B, rendendoli perciò disponibili per l'uso terapeutico e allestibili in preparazioni magistrali da parte del Farmacista.

La legge 08/04/1998, n. 94. "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria" definisce le modalità di compilazione della ricetta.

Il DL n. 36 del 20/03/2014 ha modificato le tabelle degli stupefacenti: la precedente "Tabella I" è stata suddivisa nelle "Tabelle I-II-III-IV", mentre la precedente "Tabella II" è stata rinominata "Tabella dei medicinali" e suddivisa nelle sezioni A-B-C-D-E.

Questa modifica non comporta alcuna variazione nella prescrivibilità dei derivati della Cannabis.

2.1-MODALITA' DI ACQUISTO ^[3-5-6-7-19-20]

Le materie prime possono essere acquistate solo da FARMACIE TERRITORIALI ed OSPEDALIERE, e non da intermediari (grossisti, distributori ecc.) e solo per l'allestimento di preparazioni magistrali da parte del Farmacista su prescrizione del medico.

Il prodotto può essere dispensato esclusivamente in forma e dose di medicamento.

Per richiedere il prodotto, il Farmacista dovrà compilare l'apposito buono acquisto per stupefacenti. Il buono acquisto dovrà essere compilato inserendo

- nella parte sostanza: **CANNABIS FLOS + titolo %** e, tra parentesi, la varietà richiesta: *Bedrocan, Bediol oppure Bedrobinol*, ad es: **CANNABIS FLOS 19% (BEDROCAN)**
- nella parte relativa alla quantità: **i grammi della confezione ed il numero di confezioni di interesse** del Farmacista, ad esempio: per grammi cinque indicare 1 x 5g, per grammi dieci indicare 2 x 5g, grammi cento (2X50g) oppure grammi duecentocinquanta (250g)

La sostanza attiva e quella base hanno un rapporto di conversione 1:1, quindi ad esempio 50 g di Cannabis Flos (Bedrocan) corrispondono a 50 g di Cannabis Flos.

La confezione fornita non potrà in alcun modo essere ceduta tal quale ad altri ma il Farmacista dovrà allestire una preparazione magistrale etichettata come previsto dalla normativa vigente.

Il Farmacista dovrà registrare il prodotto acquistato su una specifica pagina del Registro degli Stupefacenti indicando la quantità acquistata.

Per ogni varietà di prodotto occorre intestare una diversa pagina del registro.

Il buono acquisto può essere inviato ad ACEF utilizzando una delle seguenti modalità:

- in forma cartacea, inviando tre copie firmate in originale a mezzo posta con raccomandata a.r. oppure tramite corriere o altro mezzo idoneo
- in formato elettronico, come file con firma digitale, a mezzo di Posta Elettronica Certificata all'indirizzo **buoniacquisto@pec.acef.it**

2.1-MODALITA' DI DISPENSAZIONE ^[3-4-14-15-16-18]

Il Farmacista può allestire una preparazione magistrale a base di Cannabis solo dietro presentazione di Ricetta Medica Non Ripetibile.

Al momento della dispensazione il Farmacista dovrà apporre

- il timbro della farmacia
- la data
- il prezzo praticato
- la sua firma

In etichetta, oltre alle normali indicazioni, deve essere riportata la dicitura:

"Soggetto alla disciplina del DPR 309/90 e succ. modifiche, Tabella dei Medicinali, sez. B"

È opportuno sottolineare che i Cannabinoidi, sia naturali che sintetici, sono inclusi nell'elenco delle sostanze proibite della normativa anti-doping.

In etichetta deve perciò essere riportata anche la dicitura:

"Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping".

Il Farmacista non può dispensare la preparazione a minori di 18 anni o persona manifestamente inferma di mente.

Occorre conservare la ricetta per 2 anni dalla data dell'ultima registrazione sul registro degli stupefacenti.

La ricetta deve essere redatta conformemente all'art. 5 della L. 94/98, cioè il medico deve riportare sulla ricetta un codice numerico/alfanumerico anziché il nome e cognome del paziente stesso e indicare le motivazioni particolari per cui ricorre alla prescrizione magistrale.

Entro un mese il farmacista dovrà inviare copia della ricetta alla ASL o all'azienda ospedaliera di appartenenza.

Si ricorda che il farmacista non è tenuto a conoscere o appurare la patologia per la quale il preparato magistrale sia stato prescritto né ha la facoltà di verificare l'appropriatezza della prescrizione.

3-Modalità di impiego

3.1-MODALITA' DI ASSUNZIONE ^[1-2-13]

I metodi di somministrazione raccomandati sono due: orale ed inalatorio. Gli effetti farmacologici sono più rapidi ed intensi, ma meno prolungati, se la somministrazione avviene per inalazione. Entrambe le metodologie prevedono il riscaldamento della Cannabis, operazione fondamentale per l'attivazione dei cannabinoidi contenuti nei derivati vegetali.

3.2-SOMMINISTRAZIONE PER VIA ORALE ^[1-2-10]

L'assunzione di cannabinoidi per via orale prevede la preparazione di una tisana, da bere una volta al giorno, alla sera. Se dopo due settimane di terapia il risultato non fosse soddisfacente si può aumentare a due tazze al giorno, una al mattino ed una alla sera.

È inoltre possibile assumere estratti (oleosi o alcolici) preparati in farmacia, avendo cura di iniziare sempre con la dose più bassa possibile per poi, in caso di necessità, aumentare molto gradualmente il dosaggio.

3.3-SOMMINISTRAZIONE PER VIA INALATORIA ^[1-2-10]

L'assunzione per inalazione prevede l'utilizzo di un vaporizzatore. Si raccomanda di iniziare con una o due inalazioni al giorno, con un intervallo di 5-15 minuti tra una inalazione e l'altra. Dopo circa 2 settimane si raggiunge una concentrazione costante di principi attivi e si può rivalutare il dosaggio se si dimostrasse insoddisfacente. Le differenze di effetto tra una varietà e l'altra di Cannabis sono molto marcate e devono essere tenute in debita considerazione nel determinare la posologia.

3.4-PREPARAZIONE DELLA TISANA ^[1-2-10]

Per preparare la tisana (o meglio, del decotto) occorre bollire lentamente in acqua, per 15 minuti in un recipiente coperto, la quantità necessaria di prodotto (indicativamente 100 mg ogni 100 ml di acqua). Prima dell'utilizzo, filtrare il residuo dalla tisana e dolcificare a piacere.

Se si desidera consumare la tisana nell'arco della giornata è possibile conservarla in un thermos.

È possibile preparare un quantitativo superiore da consumare nell'arco massimo di 5 giorni. In questo caso è necessario conservare la tisana in frigorifero avendo l'accortezza di aggiungere una sostanza grassa (ad. es. latte in polvere) per mantenere in equilibrio la concentrazione dei principi attivi.

3.5-UTILIZZO DEL VAPORIZZATORE ^[1-2]

La somministrazione per via inalatoria necessita di un vaporizzatore, il modello consigliato dal Ministero della Salute Olandese è il "Volcano"® ma si possono utilizzare anche altri dispositivi avendo cura di leggere le istruzioni d'uso. Infatti gli ingredienti attivi della Cannabis possono essere vaporizzati previo riscaldamento della Cannabis, successivamente possono essere inalati senza che si sviluppi combustione. La temperatura ideale di esercizio del dispositivo è di 180°-195°C, questo permette l'emissione di un vapore è appena visibile (una leggera nebbia).

3.6-PRECAUZIONI E CONSERVAZIONE ^[1-2]

Per le avvertenze, controindicazioni e rischi di overdose v. paragrafi 1.4, 1.5 e 1.6.

Conservare il prodotto al riparo dalla luce dall'umidità, conservandolo a temperatura ambiente (15-25°C).

RIFERIMENTI e BIBLIOGRAFIA

- (1) 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;
- (2) *Medical Cannabis Information for patients*, CIBG, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, February 2011;
- (3) DPR 9 ottobre 1990, n. 309 (e succ. modifiche): *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)
- (4) Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XXII ed. e aggiornamenti: Tabelle e Norme di Buona Preparazione
- (5) DM 23/01/2013 (GUI n. 33 del 08/02/2013)
- (6) Newsletter ARTHA Settembre 2011
- (7) Newsletter ARTHA Gennaio 2012
- (8) Newsletter ARTHA Febbraio 2012
- (9) Newsletter ARTHA Giugno 2012
- (10) 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)
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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).
- (14) Determinazione AIFA n. 387 del 09/04/2013 (GU n. 100 del 30/04/2013)
- (15) DPR n. 94 del 08/04/1998 (GU n. 86 del 14/04/1998)
- (16) Nota pubblicata il 04/12/2013 sul sito del Ministero della Salute www.salute.gov.it
- (17) DL n. 36 del 20.3.2014 (GU n. 67 del 21.3.2014)
- (18) Legge 14/12/2000, n. 376 (e succ. modifiche) "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping"
- (19) DL 82 del 07/03/2005 (GU n. 112 del 16/05/2005)
- (20) DM 18.2.2006 (GU n. 302 del 30.12.2006)
- (21) *Informations for Health Care Professionals*, Health Canada, February 2013
- (22) Luigi L Romano, Arno Hazekamp: *Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine*; Cannabinoids 2013;1(1):1-11