- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

volume 63 | suppl. 1
al n. 5 2017

SIFO bollettino

società
italiana
di farmacia
ospedaliera
e dei servizi farmaceutici
delle aziende sanitarie

Documento Condiviso SIFO-SIFAP

Linee di indirizzo per l'utilizzo dei medicinali a base di cannabinoidi a carico del SSR

bimestrale
settembre-ottobre
Suppl. 1 al n. 5
2017

Il Pensiero Scientifico Editore

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

Bollettino della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera

e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

Direttore
Simona Serao Creazzola

Caporedattori
Barbara Meini, Silvano Giorgi

Comitato Unico di Redazione per l'Editoria SIFO
Lucia Bagnasco, Luigi Bellante, Massimo Boni, Francesco Emanuele Antonio Brera, Maurizio Capuozzo, Serena Dominici, Giulia Dusi, Roberto Frontini, Maria Laura Gallani, Andrea Pasquale, Long Ping, Rafael Saenz, Francesca Saullo, Daniela Scala, Martin Schultz, Paola Stasi, Elena Tenti

Comitato Editoriale SIFO
Maria Grazia Cattaneo, Francesco Cattel, Simona Serao Creazzola (Presidente), Alessandro D'Arpino, Maria Ernestina Faggiano, Marcello Pani, Ignazia Poidomani, Piera Polidori, Barbara Rebesco

Gli articoli che compaiono su questa rivista sono recensiti su
International Pharmaceutical Abstracts (IPA)

BOLLETTINO SIFO SUPPLEMENTO_5/2017

Il Pensiero Scientifico Editore

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

sommario

Bollettino della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera

e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

Volume 63 Suppl. an n. 5 bimestrale settembre-ottobre 2017

1 1. Scopo

1 2. Premessa

2 3. Cannabinoidi: meccanismo d'azione, farmacodinamica, farmacocinetica, effetti collaterali

4 4. Evidenze scientifiche ed impiego ad uso terapeutico dei medicinali cannabinoidi

12 5. Prescrivibilità ed erogabilità dei medicinali a base di cannabis

12 5.1 Indicazioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale previste dal DM 9 novembre 2015

14 5.2 Prescrizione e redazione del piano terapeutico, rnr, scheda raccolta dati, fitosorveglianza

16 5.3 Approvvigionamento, dosaggi, allestimento, dispensazione e adempimenti del farmacista

23 5.3.1 Gestione paziente in ospedale

24 5.3.2 Gestione paziente a domicilio

25 6. Allegati (PT, RNR, Scheda raccolta dati, consenso informato, brochure informativa, scheda fitosorveglianza)

33 7. Bibliografia

BOLLETTINO SIFO SUPPLEMENTO_5/2017

I componenti del Comitato Unico di Redazione per l'Editoria hanno rilasciato dichiarazione di assenza di conflitto di interessi e di astensione dalla valutazione e/o revisione di lavori di cui il componente del CURE sia Autore/CoAutore e/o di Autori appartenenti allo stesso Ente del dichiarante.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

Documento condiviso SIFO-SIFAP

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE

SOCIETÀ ITALIANA FARMACISTI PREPARATORI

Linee di indirizzo per l'utilizzo dei medicinali a base di cannabinoidi a carico del SSR

1. SCOPO

Il DM n. 279 del 9 Novembre 2015 e i successivi recepimenti regionali, in parte ancora in fase di attuazione, hanno creato difformità in merito alle indicazioni terapeutiche dell'uso della cannabis terapeutica, alle modalità di allestimento delle preparazioni, alla registrazione di entrata-uscita della sostanza stupefacente, alle indicazioni di preparazione del decotto. Scopo del presente documento è armonizzare le procedure dei servizi farmaceutici del SSN, utilizzate nella gestione dello stupefacente nel rispetto della norma che regola l'utilizzo della Cannabis, di concerto tra le regioni, regolando il *management* sicuro della cannabis per uso medico. La comunità scientifica non ha ancora chiarito i rischi e i benefici, ancora meno dosaggi ed indicazioni; è pertanto fondamentale e doveroso affrontare questa opzione terapeutica con interesse clinico, senza pregiudizi.

2. PREMESSA

Come riportato nel DM 9 Novembre 2015 "*...gli impieghi di cannabis ad uso medico sono presenti in studi clinici controllati, studi osservazionali, nelle revisioni sistematiche e nelle metanalisi della letteratura internazionale indicizzata. I risultati di questi studi non sono conclusivi sull'efficacia dell'uso medico della cannabis nelle patologie sotto indicate, le evidenze scientifiche sono di qualità moderata o scarsa, con risultati contraddittori e non conclusivi, mancano, inoltre, dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio per la cannabis, tuttavia vi è l'indicazione a proseguire nelle ricerche per ottenere evidenze definitive.* (Lutge 2013; Curtis 2009; Richards 2012; Mills 2007; Velayudhan et al. 2014; Cridge et al. 2013; Borgelt et al. 2013; Grotenhermen and Müller-Vahl 2012; Leung 2011; Kogan et al. 2007; Navari 2013; Farrell et al., 2014; Robson 2014, Whiting et al., 2015, Afsharimani et al., 2015; Finnerup et al., 2015; Hill 2015).
Sarà quindi necessario, dopo un tempo adeguato di uso della cannabis nelle patologie di seguito indicate, riconsiderare gli impieghi suddetti alla luce di trials clinici che in maniera rigorosa evidenzino su un numero significativo di soggetti trattati la reale efficacia della cannabis ad uso medico..." inoltre,

"*... in considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, che dovranno essere aggiornate ogni due anni, si può affermare che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali..."*

Per quanto sopra, si rende necessario un approccio professionale, clinico, che esuli da pregiudizi e da informazioni di facile accesso, ma prive di fondatezza

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

scientifica, consapevoli che solo attraverso la conoscenza, la formazione e il confronto tra i diversi professionisti coinvolti, si può e si deve garantire la sicurezza, la qualità e l'equità di trattamenti, soddisfacendo le richieste, le esigenze e le aspettative del paziente e della sua famiglia e ottimizzando le risorse nella certezza di consegnare al "paziente giusto", il "farmaco" giusto.

3. CANNABINOIDI: MECCANISMO DI AZIONE, FARMACODINAMICA, FARMACOCINETICA, EFFETTI COLLATERALI

I cannabinoidi o cannabinoli sono sostanze chimiche accomunate dalla capacità di interagire con i recettori cannabinoidi e possono essere di tre tipi:

- endocannabinoidi, derivati dell'ac. arachidonico, come l'*anadamide*, prodotti nell'organismo. Questo sistema di neurotrasmettitori è coinvolto in diverse funzioni del nostro organismo, quali appetito, spasticità muscolare, memoria, analgesia, azione vasodilatatoria, proprietà anticonvulsivanti, regolazione della risposta immunitaria e infiammatoria.
- cannabinoidi sintetici, sono molecole analoghe ai cannabinoidi naturali, ma di natura sintetica, progettate e sintetizzate in laboratorio con l'obiettivo di individuare molecole che conservino alcune proprietà del THC, senza gli effetti psicotropi. Tra questi, sono attualmente in commercio un derivato sintetico del delta-9-tetraidroacannabinolo *nabilone,* nome commerciale *Cesamet* è una variante sterochimica del delta-9-tetraidroacannabinolo il *dronabinol*, commercializzato negli USA come *Marinol* e disponibile anche nell'Unione Europea come farmaco generico. Entrambi sono registrati per il trattamento della nausea e vomito nei pazienti in chemioterapia antitumorale e non sono in commercio in Italia.
- fitocannabinoidi, le centinaia di composti chimici presenti nella *C. sativa*. Ad oggi ne sono stati identificati una settantina di cui i due principali per gli effetti terapeutici sono il THC (tetraidrocannabinolo), l'unico riconosciuto ad azione stupefacente, responsabile degli effetti psicotropi e il CBD (cannabidiolo), l'altra molecola attiva che non solo è utile per alleviare spasmi e dolori muscolari, ma sembra avere proprietà protettive antipsicotiche a controbilanciare alcuni degli effetti collaterali del THC, prolungandone la durata. Altri cannabinoidi con effetti terapeutici includono il cannabigerolo (CBG), che ha effetti antiinfiammatori e la tetraidrocannabivarina (THCV) in fase di studio per l'epilessia e il Morbo di Parkinson.

In Italia il primo farmaco approvato, a base di cannabinoidi, è stato il *Sativex*® (G.U. del 30 Aprile 2003), uno spray oromucosale, composto dai due principi attivi THC e CBD, titolati, estratti dalla pianta *C. sativa*, per il controllo della spasticità nella Sclerosi Multipla quando altri trattamenti non hanno dato beneficio o si sono verificati effetti collaterali. In regime di concedibilità per le prescrizioni dei Centri Ospedalieri autorizzati: presso la farmacia ospedaliera della ASL o dell'AOU; a carico del paziente per le prescrizioni dei Medici Specialisti Neurologi: presso le farmacie aperte al pubblico.
Sono inoltre reperibili alcuni tipi di sostanze attive di origine vegetale costituite da infiorescenze di cannabis: le infiorescenze di cannabis di produzione nazionale Cannabis FM2 (THC 5%-8% e CBD 7,5-12%) prodotta dallo Stabilimento Chimico farmaceutico di Firenze e le infiorescenze di cannabis che vengono importate in Italia provenienti dall'Office of medicinal cannabis olandese in diverse varietà vegetali: la varietà Bedrocan (THC 19%-22% e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

CBD<1%), la varietà Bedrobinol (THC 12% e CBD <1%), la varietà Bediol (THC 6% e CBD 7,5%), la varietà Bedrolite (THC < 0,4% e CBD 9%) e la varietà Bedica (THC 13,5% e CBD <1%). A tutt'oggi sono stati identificati due tipi di recettori cannabinoidi, recettori CB1 e CB2. La attivazione dei recettori CB1 produce effetti sulla circolazione e la psiche simili a quelli causati dalla ingestione di cannabis, cosa che non avviene con la stimolazione dei recettori CB2. I recettori CB1 si trovano principalmente sulle cellule nervose di encefalo, midollo spinale e sistema nervoso periferico, ma sono presenti anche in alcuni organi e tessuti periferici tra cui ghiandole endocrine, ghiandole salivari, leucociti, milza, cuore e parte dell'apparato riproduttivo, urinario e gastrointestinale. Molti recettori CB1 sono espressi sulle terminazioni nervose centrali e periferiche ed inibiscono il rilascio di diversi neurotrasmettitori (acetilcolina, noradrenalina, dopamina, 5-idrossitriptamina, glutammato, acidogammaaminobutirrico, colecistochinine) producendo numerosi effetti sistemici.
I recettori CB1 sono espressi particolarmente nelle regioni dell'encefalo che sono responsabili del movimento (gangli basali, cervelletto), dei processi mnestici (ippocampo, corteccia cerebrale) e della modulazione del dolore (alcune zone del midollo spinale, la sostanza grigia periacquiduttale), mentre la loro espressione a livello del tronco encefalico è bassa, il che può spiegare la mancanza di mortalità acuta cannabis-correlata. Il bulbo spinale controlla, tra le altre cose, la respirazione e la circolazione. I recettori CB2 sono presenti principalmente nelle cellule immunocompetenti, tra cui i leucociti, la milza e le tonsille. Una delle funzioni dei recettori CB nel sistema immunitario è la modulazione del rilascio di citochine, che sono responsabili delle risposte infiammatorie e della regolazione del sistema immunitario.
L'assorbimento è determinato dalla via di somministrazione.
Quando inalata dal polmone la sostanza passa nel sangue e in 15' massimo al cervello e si ha la manifestazione degli effetti psichici e fisici.
L'assunzione per via orale rende meno prevedibile il tempo di raggiungimento del circolo ematico e la sua concentrazione. Gli effetti psicoattivi si hanno dopo 30-90 min con effetto massimo raggiunto due-tre ore più tardi. Gli effetti durano quattro o otto ore. L'assorbimento del dronabinolo per via orale è del 25-30% rispetto alla via inalatoria, ciò soprattutto per l'effetto del metabolismo di primo passaggio epatico.
Dopo l'assorbimento le sostanze cannabinoidi si distribuiscono in tutto l'organismo. La concentrazione più precoce avviene negli organi a maggior irrorazione sanguigna come cervello, polmoni, cuore e reni. Una quota di principio attivo, di natura lipofila, si deposita nel tessuto adiposo e i suoi metaboliti si legano alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di 10 l/kg di peso corporeo.
Nel fegato gli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 del citocromo P450 convertono il dronabinolo in 11-idrossi-THC, metabolita biologicamente attivo, il quale viene poi convertito in 9-carbossi-THC biologicamente inattivo e in altri metaboliti.
L'emivita di eliminazione dei metaboliti attivi è di 25-36 ore e sono presenti nelle urine anche settimane dopo l'ultima assunzione.

"... il medico curante deve sempre tenere conto del rapporto rischio/beneficio nell'uso medico della cannabis considerando che le principali controindicazioni riguardano: adolescenti e giovani adulti a causa di alterazioni mentali che sono maggiori durante il completamento dello sviluppo cerebrale; individui con disturbi cardio-polmonari severi in quanto l'uso di cannabis può provocare ipotensione,ma anche ipertensione, sincope e tachicardia; individui con grave insufficienza epatica, renale e soggetti con epatite C cronica a causa di un aumentato rischio di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

sviluppare o peggiorare una steatosi epatica; individui con una storia personale di disordini psichiatrici e/o una storia familiare di schizofrenia in quanto la cannabis può provocare crisi psicotiche; individui con una storia pregressa di tossicodipendenza e/o abuso di sostanze psicotrope e/o alcool; individui con disturbi maniaco depressivi; individui in terapia con farmaci ipnotico sedativi, antidepressivi o in generale psicoattivi in quanto la cannabis può generare effetti additivi o sinergici; 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..."; inoltre:

"... la cannabis è una tra le sostanze psicotrope d'abuso più utilizzate. Essa può indurre dipendenza complessa, può provocare un danno cognitivo di memoria, cambiamenti di umore e percezioni alterate; può promuovere psicosi. Infatti, la cannabis oltre a possedere un effetto antalgico, è in grado di modulare, in senso additivo, il sistema cerebrale della gratificazione e della ricompensa di qualsiasi individuo ....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. Nell'ambito delle attività del Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS), il monitoraggio della sicurezza sarà 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..."

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE ED IMPIEGO AD USO TERAPEUTICO DEI MEDICINALI CANNABINOIDI

Gli impieghi della cannabis ad uso medico sono presenti in studi clinici controllati, studi osservazionali, nelle revisioni sistematiche e nelle meta-analisi della letteratura internazionale indicizzata. I risultati di questi studi non sono conclusivi sull'efficacia della cannabis ad uso medico, le evidenze scientifiche sono di qualità moderata, con risultati a volte contraddittori e non esaustivi. Mancano, inoltre, dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio per l'impiego della cannabis ad uso terapeutico. In considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, si può affermare che l'uso medico della cannabis può rappresentare un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitino di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali. La valutazione qualitativa delle evidenze è stata condotta utilizzando la metodologia dell'*Evidence Based Medicine* (EBM) e dell'*Health Technology Assessment* (HTA) attribuendo a ogni studio un livello di qualità "alto", "moderato", "basso" o "molto basso" considerando i diversi aspetti metodologici (disegno dello studio,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

presenza/assenza di difetti nella conduzione, eterogeneità, trasferibilità e precisione nei risultati).[5-8]
Si sottolinea che non ci sono studi in merito all'uso della cannabis in pediatria.
Sempre nel DM si precisa che... *"Il medico curante deve sempre tenere conto del rapporto rischio/beneficio nell'uso medico della cannabis considerando che le principali controindicazioni riguardano: adolescenti e giovani adulti a causa di alterazioni mentali che sono maggiori durante il completamento dello sviluppo cerebrale; individui con disturbi cardio-polmonari severi in quanto l'uso di cannabis può provocare ipotensione ma anche ipertensione, sincope e tachicardia; 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; individui con una storia personale di disordini psichiatrici e/o una storia familiare di schizofrenia in quanto la cannabis può provocare crisi psicotiche; individui con una storia pregressa di tossicodipendenza e/o abuso di sostanze psicotrope e/o alcol; individui con disturbi maniaco depressivi; individui in terapia con farmaci ipnotico sedativi, antidepressivi o in generale psicoattivi in quanto la cannabis può generare effetti additivi o sinergici; 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..."*

Esaminando le singole aree terapeutiche è possibile affermare quanto riportato di seguito:

a) Analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla

Giudizio. Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore correlato a spasticità nei pazienti con sclerosi multipla sono complessivamente di qualità moderata in quanto gli studi presentano alcuni *bias* metodologici.
Tali medicinali dovrebbero essere riservati esclusivamente a pazienti che non rispondono o che sono intolleranti alle terapie convenzionali ad oggi disponibili in commercio, come terapia "add-on".

Revisioni sistematiche/metanalisi/RCT

Il Guideline Development Subcommittee dell'American Academy of Neurology ha prodotto nel 2014 una revisione sistematica di 34 studi allo scopo di valutare l'efficacia dei cannabinoidi in pazienti affetti con condizioni neurologiche.[9] Nella spasticità associata a sclerosi multipla gli estratti orali di cannabinoidi sono ritenuti efficaci, nabiximolo e dronabinolo probabilmente efficaci nella riduzione delle misurazioni di esito riferite dal paziente. Nel dolore centrale o spasmi dolorosi (compreso dolore da spasticità, escluso il dolore neuropatico) l'estratto orale è ritenuto efficace mentre nabiximolo e dronabinolo sono ritenuti essere probabilmente efficaci. In generale, gli Autori concludono che i rischi e i benefici dell'impiego di cannabinoidi in questa tipologia di pazienti debbano essere attentamente ponderati caso per caso.
La revisione di Koppel riporta 13 studi che hanno valutato l'efficacia dei cannabinoidi nel trattamento del dolore centrale o degli spasmi dolorosi. Tra questi viene citato lo studio CAMS (Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to Multiple Sclerosis) il quale ha valutato i possibili benefici dei cannabinoidi sulla spasticità e su altri sintomi.[10]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

Lo studio ha arruolato 630 pazienti con sclerosi multipla stabile che presentavano spasticità (di cui 419 associata a dolore) i quali sono stati randomizzati a ricevere estratti orali di cannabis, dronabinolo o placebo. Dopo 15 settimane non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati con cannabinoidi e quelli del gruppo placebo in termini di spasticità, misurata mediante i punteggi della scala Ashworth (endpoint primario di efficacia). È stato, tuttavia, riscontrato un miglioramento della mobilità e nell'analgesia. In particolare, a 15 settimane una riduzione del dolore è stata osservata nel 50% dei pazienti del braccio dronabinolo, nel 46% di quelli del braccio estratti orali di cannabis e nel 30% del braccio che ha ricevuto placebo (p=0.002). Lo studio di estensione ha incluso 356 pazienti con dolore e 438 con spasmi muscolari.[11] A 12 mesi un miglioramento del dolore è stato riportato nel 28% dei pazienti del braccio dronabinolo, nel 31% di quelli del braccio estratti orali di cannabis e nel 23% del braccio che ha ricevuto placebo (p=0.002).

b) Analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesioni del midollo spinale

Giudizio. Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore correlato a spasticità nei pazienti con lesioni del midollo spinale sono complessivamente di qualità bassa in quanto sono disponibili pochi studi verso placebo, su casistica limitata e follow-up breve. Tali medicinali dovrebbero essere riservati esclusivamente a pazienti che non rispondono o che sono intolleranti alle terapie convenzionali ad oggi disponibili in commercio, come terapia "add-on". Le evidenze nei pazienti affetti da lesioni al midollo spinale derivano principalmente da uno studio su 25 pazienti in tre fasi ciascuna della durata di 6 settimane (prima fase in aperto con impiego di THC orale su 22 pazienti, seconda fase in aperto con THC emisuccinato rettale su 8 pazienti, terza fase in doppio cieco con impiego di THC orale vs placebo su 13 pazienti), il quale ha dimostrato una significativa riduzione della spasticità dal basale misurata con la Modified Ashworth Scale (MAS) nelle tre fasi di trattamento.[12] Nei pazienti che hanno ricevuto THC è stata riscontrata una riduzione significativa nell'intensità del dolore al giorno 1 della prima fase rispetto al basale (p=0.047) ma non sono state riscontrate variazioni significative rispetto al placebo ai giorni 8 e 43 della terza fase. Un ulteriore RCT pilota in doppio cieco, cross-over, condotto su 12 pazienti con spasticità da lesioni spinali, ha dimostrato un miglioramento significativo del punteggio Ashworth nel braccio trattato con nabilone rispetto a quello trattato con placebo.[13]

c) Analgesia nel dolore neuropatico cronico, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate

Giudizio. Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore neuropatico cronico resistente alle terapie convenzionali sono complessivamente di qualità moderata. Diverse pubblicazioni presentano *bias* riferiti al disegno dello studio (studi controllati vs placebo), casistica limitata, eterogeneità in termini di tipologia dei cannabinoidi utilizzati, breve follow-up e drop-out correlati alla comparsa di eventi avversi. Tutti gli Autori concordano sulla necessità di effettuare studi di maggiori dimensioni e durata per definire chiaramente la loro efficacia e sicurezza a lungo termine. L'impiego dei cannabinoidi può essere preso in considerazione in pazienti con dolore cronico moderato-severo, non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Revisioni sistematiche/metanalisi/RCT

Una revisione sistematica, pubblicata nel 2011, ha incluso 18 RCT, condotti a partire dal 2003, per un totale di 766 pazienti con dolore cronico non oncologico di varia natura, compreso quello di origine neuropatica.[14] 15 studi hanno dimostrato un effetto analgesico dei cannabinoidi (cannabis fumata, estratto oromucosale, nabilone, dronabinolo) statisticamente significativo rispetto al placebo. Secondo gli Autori gli effetti del trattamento sono risultati comunque di entità modesta con eventi avversi generalmente lievi e ben tollerati (vertigini, sonnolenza, cefalea, fatigue).

Nel 2015 è stato pubblicato un aggiornamento di questa revisione, che ha incluso gli studi pubblicati nel periodo 2010-2014 e che ha considerato 11 RCT per un totale di 1.185 pazienti affetti da dolore cronico non oncologico.[15] In 7 studi i cannabinoidi hanno mostrato un effetto analgesico migliore rispetto al controllo con effetti indesiderati di grado da lieve a moderato. I risultati sono da considerarsi in linea con quelli della revisione precedente: l'entità del beneficio apportato nella riduzione del dolore dei cannabinoidi è modesta ed equiparabile a quella di altri medicinali disponibili per il trattamento del dolore. Gli Autori riconoscono come limite principale la breve durata degli studi, la bassa numerosità dei pazienti inclusi e la modesta entità dell'effetto e concludono sulla necessità di condurre studi di maggiori dimensioni con adeguato follow up per definire l'efficacia e la sicurezza, specialmente a lungo termine.

Una revisione sistematica, pubblicata nel 2015, ha analizzato i benefici e gli eventi avversi che a seguito dell'impiego terapeutico di cannabinoidi.[16] Nella revisione sono stati selezionati RCT che hanno valutato l'uso di cannabinoidi per diverse indicazioni terapeutiche tra cui l'analgesia nel dolore cronico. Complessivamente sono stati selezionati 28 studi (27 verso placebo e uno verso amitriptilina) condotti su un totale di 2.454 pazienti con dolore cronico di diversa origine. Il numero medio di pazienti che ha ottenuto una riduzione del dolore di almeno il 30% è stato tendenzialmente maggiore nei bracci trattati con cannabinoidi rispetto al placebo (37% vs 31%; OR: 1.41 [95% CI, 0.99-2.00]; 8 studi di cui 7 con nabiximolo e uno con THC fumato). Le condizioni valutate erano dolore neuropatico di diversa origine (OR: 1.38 [95% CI, 0.93-2.03]; 6 studi) e dolore oncologico (OR: 1.41 [95% CI, 0.99-2.00]; 2 studi). Nabiximolo, rispetto al placebo, è stato associato a una maggiore riduzione media alla scala di valutazione numerica del dolore Numerical Rating Scale NRS 0-10 punti (WMD: -0.46 [95% CI, -0.80 to -0.11]; 6 studi) , brief pain inventory-short form, severity composite index (WMD: –0.17 [95% CI, –0.50 to 0.16]; 3 studi), scala del dolore neuropatico (WMD: –3.89 [95% CI, –7.32 to –0.47]; 5 studi).

Una revisione sistematica, pubblicata nel 2015, ha esaminato 13 RCT (controllati vs placebo) pubblicati fra il 2003 e il 2013, che hanno valutato l'uso dei cannabinoidi per la riduzione dell'intensità del dolore cronico non oncologico come end point primario di efficacia.[17] La maggior parte di questi studi ha valutato l'impiego di cannabinoidi come terapia "add-on" e ha suggerito un possibile ruolo dei cannabinoidi nell'indurre un'analgesia efficace nel dolore neuropatico cronico refrattario ad altri trattamenti, pur riconoscendo la necessità di ulteriori studi di qualità alta per definire sia la durata del trattamento sia la migliore formulazione farmaceutica da utilizzare. A questo proposito, gli Autori ritengono che le nuove metodiche di somministrazione siano più sicure rispetto alla cannabis fumata; in particolare, lo spray oromucosale consentirebbe di ottenere livelli ematici più consistenti e una corretta titolazione per raggiungere livelli efficaci di analgesia, riducendo in tal modo il rischio di effetti indesiderati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

La quasi totalità degli studi nel dolore neuropatico cronico è stata condotta verso placebo e/o verso cannabinoidi a differente dosaggio o formulazione. L'unico studio verso comparator attivo è uno studio randomizzato, con disegno cross-over, in doppio cieco, della durata di tre mesi, pubblicato sul BMJ nel 2008. In questo studio nabilone è stato confrontato con diidrocodeina, un oppiode debole di classe II (scala OMS) impiegato nel trattamento del dolore cronico che gli Autori hanno ritenuto un buon comparator .[18] Lo studio, condotto su un totale di 96 pazienti affetti da dolore neuropatico cronico secondario a diverse situazioni cliniche, ha confrontato l'efficacia analgesica dei due medicinali: dopo sei settimane di trattamento, diidrocodeina ha mostrato una efficacia analgesica nel punteggio medio di riduzione del dolore della scala visuale analogica significativamente maggiore rispetto al nabilone. Considerando clinicamente rilevante una riduzione di 10 millimetri, 3 pazienti del braccio trattato con nabilone hanno raggiunto una risposta clinicamente rilevante vs 12 con diidrocodeina. L'entità della differenza riscontrata secondo gli Autori è lieve e nessuno dei due medicinali si è rivelato particolarmente efficace. Gli Autori stessi riconoscono che lo studio presenta alcuni limiti, tra cui l'elevata percentuale di drop-out (33 pazienti su 96) e l'ampia eterogeneità delle tipologie cliniche della popolazione studiata. Inoltre, solo pochi pazienti erano affetti da dolore neuropatico centrale mentre la metà circa era affetto da dolore post traumatico o post chirurgico che, in base ai dati della letteratura, risulta meno responsivo al trattamento con cannabinoidi.

Linee guida

Le prime linee guida per il trattamento del dolore neuropatico pubblicate dalla Federazione Europea delle Società Neurologiche (EFNS) risalgono al 2006 e, successivamente, sono state aggiornate nel 2010 alla luce delle ulteriori evidenze pubblicate a partire dal 2005.[19] Queste linee guida raccomandano nel dolore neuropatico centrale come prima linea: pregabalin, amitriptilina e gabapentin, come seconda linea tramadolo e seconda/terza linea gli oppioidi forti. I cannabinoidi trovano una loro applicazione nel dolore centrale da sclerosi multipla o nel dolore neuropatico periferico, in caso di fallimento terapeutico di altri trattamenti. In particolare, le linee guida riportano che i cannabinoidi si sono mostrati efficaci nel dolore correlato a sclerosi multipla pur riconoscendo che in uno studio nella fase di estensione in aperto (fino a 3 anni) il 90% dei pazienti aveva manifestato eventi avversi quali vertigini, sedazione, fatigue ed effetti gastrointestinali. Le linee guida dalla Canadian Pain Society, aggiornate nel 2014 a seguito della revisione sistematica degli studi pubblicati, raccomandano come prima linea per trattamento del dolore neuropatico il gabapentin/pregabalin, gli antidepressivi triciclici e gli inibitori della ricaptazione serotonina-noradrenalina[20] e come seconda linea tramadolo e analgesici oppioidi a rilascio controllato (dolore di grado da moderato a severo). Le linee guida raccomandano l'impiego di cannabinoidi come terza linea di trattamento e concludono rilevando come l'impiego di questi farmaci richieda uno stretto monitoraggio della terapia, generalmente più costosa rispetto ad altre alternative.

d) Analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate

Giudizio. Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore oncologico resistente alla terapia con oppioidi sono complessivamente di qualità moderata/bassa. La strategia terapeutica di riferimento nel trattamento del dolore neoplastico è quella proposta dall'OMS che per il dolore moderato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

e severo prevede rispettivamente l'utilizzo di oppioidi deboli e forti nonché di farmaci adiuvanti che, nel contesto del dolore oncologico, possono contribuire all'ottenimento di una adeguata analgesia. Sulla base dei dati di letteratura, l'impiego dei cannabinoidi può essere preso in considerazione in pazienti con dolore cronico moderato severo, non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche che a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Revisioni sistematiche/metanalisi/RCT

Le evidenze derivano principalmente da due RCT condotti su pazienti con neoplasia avanzata e dolore refrattario alla terapia analgesica con oppioidi.[21-23] Sono, tuttavia disponibili sia studi più datati (condotti in un minore numero di pazienti)[24] sia studi di tipo osservazionale.[25]

Nel primo RCT, in doppio cieco, 360 pazienti con cancro avanzato e dolore di grado da moderato a severo, resistente agli oppioidi, sono stati randomizzati a ricevere placebo oppure nabiximolo, come terapia "addon", a basso dosaggio (1-4 spruzzi/die), medio (6-10 spruzzi/die) o alto (11-16 spruzzi/die).[21] Per ciascuno dei 263 pazienti che hanno concluso lo studio sono stati misurati, nelle cinque settimane di trattamento, i parametri relativi al grado di dolore, disturbi del sonno, umore e qualità della vita. L'end-point primario di efficacia era rappresentato dalla risposta analgesica, definendo come risposta positiva una riduzione del dolore medio rilevato negli ultimi tre giorni della 5a settimana ≥ 30% rispetto al dolore medio rilevato al basale (misurazione effettuata con la scala Numerical Rating Scale – NRS 0-10 punti). Lo studio non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i trattati con nabiximolo e quelli con placebo in relazione all'end-point primario di efficacia. Un'ulteriore analisi ha valutato le differenze nella percentuale di pazienti che raggiungevano un miglioramento del dolore di qualsiasi grado (0-100%): la percentuale di soggetti che ha riferito una riduzione del dolore di qualsiasi entità rispetto al basale è risultata superiore nei bracci trattati con nabiximolo rispetto al placebo (p=0.035) con differenze statisticamente significative solo nel gruppo a basso (p=0.008) e medio dosaggio (p=0.039). Gli eventi avversi sono risultati più frequenti nel gruppo che ha ricevuto l'alto dosaggio.

Nel secondo RCT, in doppio cieco, della durata di due settimane, 177 pazienti con neoplasia avanzata e dolore da moderato a severo (punteggio ≥4 su scala NRS) nonostante il trattamento con oppioidi sono stati randomizzati a ricevere, come "add-on", un estratto di THC:CBD, un estratto di THC oppure placebo.[22] 144 soggetti hanno portato a termine lo studio. L'analisi ha rilevato un miglioramento significativo nella riduzione del dolore dal basale, misurato con la scala numerica NRS, nel gruppo THC:CBD rispetto a placebo (-1.37 vs -0.69; p = 0.014). Il gruppo che ha ricevuto solo THC non ha mostrato variazioni significative rispetto a placebo (-1.01 vs -0.69; p = 0.24). Il doppio dei pazienti del braccio THC:CBD ha ottenuto una riduzione > 30% del punteggio NRS dal basale. L'estensione in aperto su 43 pazienti ha concluso che l'impiego a lungo termine di THC:CBD è stato generalmente ben tollerato senza perdita di efficacia per quanto riguarda l'analgesia.[23]

Linee guida

Le Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) per la Terapia del Dolore in Oncologia, aggiornate al 2015, riportano che la strategia terapeutica di riferimento nel trattamento del dolore neoplastico è quella proposta nel 1986 dall'OMS (AnalgesicLadder).[26] Tale scala prevede l'utilizzo di FANS

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

o paracetamolo in presenza di un dolore lieve (farmaci del primo gradino), di "oppioidi deboli" per il dolore lieve-moderato (farmaci del secondo gradino, in associazione o meno a farmaci del primo) e "oppioidi forti" per il dolore moderato-severo (farmaci del terzo gradino, in associazione o meno a farmaci del primo). La stessa linea guida prevede, in tutti i gradini, l'impiego di farmaci adiuvanti che, nel contesto del dolore oncologico, possono contribuire all'ottenimento di una adeguata riduzione del dolore.

e) Effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, resistente ai trattamenti convenzionali

Giudizio. Le evidenze a supporto dell'impiego per questa indicazione terapeutica sono di bassa qualità e provengono, nella quasi totalità dei casi, da studi di piccole dimensioni e con follow-up breve, in cui i cannabinoidi non sono stati confrontati con le migliori alternative attualmente utilizzate nella pratica clinica e raccomandate dalle linee guida nazionali e internazionali. L'unico studio verso un 5-HT3 antagonista nella prevenzione dell'emesi ritardata ha ritenuto comparabile l'efficacia di dronabinolo e ondansetron mentre la terapia combinata non è risultata più efficace delle monoterapie.

Revisioni sistematiche/metanalisi/RCT

La revisione sistematica del JAMA pubblicata nel 2015[16] ha incluso 28 studi sui cannabinoidi (nabilone, dronabinolo, nabiximolo, levonantradolo e THC) nel trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia: 20 verso un solo controllo attivo, 5 verso placebo e 3 verso placebo e un controllo attivo. I comparator utilizzati sono stati proclorperazina (n=15), clorpromazina (n=2), domperidone (n=2), alizapride (n=1), idrossizina (n=1), metoclopramide (n=1) e ondansetron (n=1). 23 studi presentavano un alto rischio di bias mentre per i rimanenti 5 studi il rischio di bias non era ben definito. Tutti gli studi hanno suggerito un beneficio maggiore nei pazienti trattati con cannabinoidi rispetto al controllo, ma non sempre le differenze rilevate sono risultate statisticamente significative. Gli Autori hanno concluso che le evidenze a supporto di questa indicazione sono da ritenersi di bassa qualità.

Lo studio verso ondansetron, pubblicato nel 2007,[27] ha valutato l'efficacia di dronabinolo in monoterapia e in associazione con ondansetron verso il solo ondansetron e verso placebo nella prevenzione dell'emesi ritardata in 64 pazienti che ricevevano un regime chemioterapico moderatamente/altamente emetogeno. L'end-point primario era rappresentato dall'incidenza di risposta totale (TR, definita come l'assenza di vomito e conati, intensità di nausea < 5 mm nella Visual Analog Scale (VAS) e assenza di ricorso a farmaci di salvataggio). La percentuale di TR è stata simile con dronabinolo (54%), ondansetron (58%) e con l'associazione dronabinolo + ondansetron (47%) rispetto al placebo (20%). L'assenza di nausea è stata significativamente maggiore nei gruppi che hanno ricevuto un trattamento attivo [dronabinolo (71%), ondansetron (64%) e dronabinolo + ondansetron (53%)] rispetto al gruppo placebo (15%, $p<0,05$). Le intensità di nausea e vomito/conati sono risultate inferiori nel gruppo dronabinolo. Gli Autori ritengono comparabile l'efficacia di dronabinolo e ondansetron per il trattamento dell'emesi ritardata; la terapia di combinazione non è risultata invece più efficace delle monoterapie. Un limite di questo studio è costituito dalla bassa numerosità dei pazienti arruolati.

Un recente lavoro pubblicato nel 2015 sul Database Cochrane ha incluso 23 RCT, la maggior parte con disegno cross-over, condotti nel periodo 1975-1991, con medicinali a base di estratti di cannabis al fine di valutarne la loro azione antiemetica in pazienti adulti che ricevevano diversi regimi di chemioterapia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

moderatamente o altamente emetogena.[28] Le conclusioni del lavoro evidenziano che, negli studi verso placebo, i pazienti trattati con cannabinoidi presentano rispetto al controllo una significativa riduzione nella frequenza di episodi di emesi (3 studi; 168 pazienti; RR = 5,7; IC 95% 2,6-12,6; qualità delle evidenze bassa) oppure assenza completa di nausea e vomito (3 studi; 288 pazienti; RR=2,9; IC 95% 1,8-4,7; qualità delle evidenze moderata). Negli studi verso proclorperazina non sono state riscontrate differenze significative tra i due bracci nella percentuale di pazienti che ha riportato assenza di nausea (5 studi: 258 partecipanti; RR=RR 1.5; 95% CI 0.67 to 3.2; qualità delle evidenze bassa), assenza di vomito (studi: 209 partecipanti; RR 1.11; 95% CI 0.86 to 1.44; qualità delle evidenze moderata) o completa assenza di nausea e vomito (4 studi; 414 partecipanti; RR 2.0; 95% CI 0.74 to 5.4; qualità delle evidenze bassa). Le evidenze verso metoclopramide, domperidone e clorpromazina sono minori, basate su pochi studi di piccole dimensioni.

Linee guida

Le Linee guida italiane AIOM 2015[29] non considerano i cannabinoidi tra le possibili opzioni terapeutiche e raccomandano invece positivamente l'impiego di diverse altre strategie.

f) Effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da HIV/AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard

Giudizio. Per questa condizione clinica, non sono attualmente pubblicati dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio e va riconosciuto che esistono già in commercio valide alternative terapeutiche.

Revisioni sistematiche/metanalisi/RCT

Relativamente all'HIV/AIDS, la revisione Cochrane pubblicata nel 2013[30] che ha analizzato 7 RCT con l'obiettivo di valutare l'efficacia dei cannabinoidi in termini di variazioni di peso corporeo e stimolazione dell'appetito in pazienti con HIV, evidenza risultati contrastanti. Gli Autori concludono che, ad oggi, sono assenti solidi dati a supporto del profilo di efficacia e sicurezza per questa indicazione, opinione condivisa anche dalla revisione sistematica pubblicata su JAMA.[16]
Tra i limiti principali si evidenzia la bassa numerosità e il breve follow-up.
Infine, è opportuno sottolineare che per la sindrome anoressia/cachessia da AIDS esistono già in commercio valide alternative terapeutiche, tra cui megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato.
Un RCT in doppio cieco con disegno crossover ha valutato l'efficacia di dronabinolo verso placebo su 25 pazienti affette da anoressia nervosa da almeno 5 anni, in aggiunta alla terapia di base.[31] Le pazienti hanno ricevuto dronabinolo o placebo per 4 settimane, al quale è seguito un periodo di wash out e successivamente il cross-over. Nel corso della terapia con dronabinolo le pazienti hanno evidenziato un incremento di 0,73 kg ($p<0,01$) rispetto al placebo senza manifestare importanti effetti indesiderati.

Linee guida

Le linee guida AIOM, aggiornate al 2015, hanno valutato le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi nella cachessia neoplastica e confermano la raccomandazione negativa forte (grado di evidenza A) già espressa nelle versioni precedenti.[32] Le linee guida evidenziano che due studi randomizzati di fase III hanno dimostrato l'inefficacia di tale farmaco nel migliorare il peso corporeo, l'appetito e la qualità di vita. In particolare, il primo studio[33] ha reclutato 243 pazienti affetti da neoplasie in stadio avanzato e perdita di peso di cui 164

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

hanno completato il trattamento: l'analisi "intention-to-treat" non ha dimostrato differenze significative tra i bracci trattati con estratti di cannabis, THC e placebo in relazione a parametri come il miglioramento dell'appetito o della qualità di vita. Il secondo studio[34] ha randomizzato 469 pazienti affetti da neoplasia in stadio avanzato a ricevere dronabinolo vs megestrolo acetato vs l'associazione dei due farmaci. Una percentuale maggiore di pazienti nel braccio megestrolo acetato ha riportato un miglioramento dell'appetito (75% vs 49%; p=.0001) e di aumento di peso≥10% dal basale (11% vs 3%; p=0.02) rispetto al dronabinolo. Nei pazienti che hanno ricevuto l'associazione dei due farmaci non è stato evidenziato un beneficio aggiuntivo rispetto al solo megestrolo.

g) Effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali
Giudizio. Per questa patologia, non esistono dati a supporto di un favorevole rischio/beneficio per i cannabinoidi in pazienti resistenti alle terapie convenzionali. Solo uno studio condotto in 6 pazienti con disegno cross-over, incluso nella revisione JAMA 2015[16] ha confrontato THC 5 mg, cannabidiolo (20 mg), cannabidiolo (40 mg) spray oromucosale con placebo mostrando una riduzione temporanea della pressione intraoculare con THC.[35-36] Tuttavia questo studio non è stato condotto in pazienti resistenti a terapie convenzionali.

h) Riduzione dei movimenti involontari del corpo e della faccia nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard
Giudizio. Per questa condizione clinica, ad oggi non esistono dati a supporto di un favorevole rischio/beneficio per i cannabinoidi.
La revisione sistematica pubblicata sulla rivista JAMA 2015[16] ha incluso due piccoli studi controllati verso placebo condotti in 12 e 24 pazienti. I dati sono suggestivi di un miglioramento delle manifestazioni ticcose ma i risultati sono fortemente inficiati dalla bassa numerosità campionaria.[37-40]
In considerazione di quanto riportato sopra, si rendono necessari trial clinici (cannabis verso Sativex®, piuttosto che cannabis verso placebo) al fine di valutare in modo scientifico, per quali indicazioni, con quali dosaggi, attraverso quale via di somministrazione è raccomandabile, o no, l'uso della cannabis terapeutica.

5. PRESCRIVIBILITÀ ED EROGABILITÀ DEI MEDICINALI A BASE DI CANNABIS

5.1 INDICAZIONI A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE PREVISTE DAL DM 9 NOVEMBRE 2015

Il DM 9 Novembre 2015 prevede che l'impiego di cannabis ad uso medico riguardi:

- l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali (Lynch 2015; Koppel et al. 2014; Corey-Bloom et al. 2012; Rog et al. 2007; Ibegdu et al., 2012 Giacoppo et al. 2014; Aggarwal et al., 2007);
- l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace (Lucas 2012; Aggarwal 2009; Ellis et al. 2009; Abrams et al., 2009; Eisenberg et al. 2014; Wilsey et al., 2013);
- l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali (Tramèr et al. 2001; Smith 2011; Cinti, 2009);

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

- l'effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard (Beal et al, 1995; Beal et al. 1997; Carter et al. 2004; Haney et al. 2007);
- l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali (Tomida et al 2004; Tomida et al, 2006);
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard (Müller-Vahl, 2013).

Al punto 3 (Appropriatezza prescrittiva e modalità di dispensazione) dell'allegato tecnico, stabilisce che la rimborsabilità a carico del SSN è subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni o Province autonome.
Ad oggi la situazione nazionale è questa:

- n.10 Regioni (Umbria, Marche, Liguria, Campania, Lombardia, Toscana, Sicilia, Basilicata, Piemonte, Valle D'Aosta), hanno autorizzato tutte le indicazioni Ministeriali, contrariamente a due di queste Regioni(Liguria e Lombardia) che hanno escluso la rimborsabilità per l'impiego nel glaucoma;
- n.1 Regione (Emilia Romagna) ha dato autorizzazione alla rimborsabilità per:
  - Riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o intolleranza ad altri cannabinoidi in paziente affetti da sclerosi multipla con punteggio su scala NRS≥ 5;
  - Riduzione del dolore neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali e punteggio su scala NRS ≥ 5;
- n.1 Regione (Puglia) ha ulteriormente esteso le indicazioni (ADHD, Parkinson atipici, epilessia, autismo, disturbi del comportamento associati a demenza);
- n.1 Regione (FVG) ha autorizzato la rimborsabilità per:
  - Analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore resistente a terapie convenzionali (SM e malattie neurodegenerative);
  - Riduzione movimenti involontari nella Sindrome di Gilles de la Tourette;
  - Analgesia nel dolore cronico neuropatico, diagnosticato e quantificato, attraverso l'uso di specifiche scale cliniche, in caso di fallimento delle terapie convenzionali;
  - Riduzione del dolore oncologico, limitatamente al dolore oncologico terminale, in caso di fallimento della terapia analgesica convenzionale.
- n. 1Regione (Veneto) ha autorizzato la rimborsabilità per:
  - Analgesia nel dolore cronico moderato/severo correlato a spasticità in pazienti con sclerosi multipla o lesione del midollo spinale che non rispondono/non tollerano le terapie convenzionali;
  - Analgesia nel dolore neuropatico cronico moderato/severo non adeguatamente controllato dalle terapie tradizionali;
  - Analgesia nel paziente oncologico con dolore moderato/severo non adeguatamente controllato dalle migliori terapie esistenti

Malattia rara

- n. 2 Regioni (Lazio e Provincia di Trento) hanno autorizzato la rimborsabilità per:
  - Analgesia dolore associato a sclerosi multipla o da lesioni midollari resistente alle terapie convenzionali;
  - Dolore neuropaticocronico in caso di fallimento di terapia convenzionale (no Lazio);
  - Dolore oncologico terminale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

- n.3 Regioni (Calabria, Sardegna e Molise) non hanno ancora il recepimento regionale.
- n.1 Regione (Abruzzo) ha autorizzato la rimborsabilità per:
  - Riduzione del dolore associato a spasticità (sclerosi Multipla, lesioni del midollo spinale) con punteggio scala NRS>=5;
  - Riduzione del dolore cronico (con esclusione del dolore nella fibromi algia) con punteggio NRS>=6;
  - Riduzione movimenti involontari in Sindrome di Gilles e Tourette.

Dal DM 9 Novembre 2015 "*In considerazione delle evidenze scientifichefino ad ora prodotte, che dovranno essere aggiornate ogni due anni, si può affermare che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali*".
Per quanto riportato nel Decreto, in considerazione anche dell'art.8 del Testo base delle Commissioni riunite del 26 Luglio 2017,si propone un tavolo di lavoro permanente (rappresentanti regionali SIFO/SIFAP e delle diverse società scientifiche coinvolte nell'uso terapeutico della cannabis, ISS, rappresentanti specialisti per ogni indicazione...), che periodicamente, con semplice metodo osservazionale, sulla base delle risposte dei pazienti in terapia, aggiorni le evidenze scientifiche riferite sia agli effetti terapeutici che agli effetti collaterali, valutando l'eventuale modifica delle indicazioni rimborsabili dal SSN, e fissi, sulla base di tali evidenze, un *range* di dosaggio per ogni indicazione.

5.2 PRESCRIZIONE E REDAZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO

"...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.) che dispone di 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."

Ad oggi, solo una parte delle Regioni, ha deliberato i Centri Autorizzati alla prescrizione con i relativi specialisti. Nel dettaglio:
- n.2 Regioni (Friuli Venezia Giulia-Lazio): Neurologia, Terapia del dolore, Centri cure palliative;
- n.1 Regione (Liguria): Anestesia/Rianimazione, Terapia del dolore, Cure Palliative;
- n.1 Regione (Veneto): Neurologo, Reumatologo, Terapia del dolore, Cure Palliative;
- n.1 Regione (Puglia): Neurologo, Oncologo, Medicina Interna, Anestesia e Rianimazione, Terapia intensiva e del dolore;
- n.1 Regione (Abruzzo): Terapia del dolore, Cure Palliative, Neurologo (Centri di riferimento SM), Oculista (Centri riferimento glaucoma);
- n.1 Regione (Campania): Neurologia, Terapia del dolore, Oculistica, Oncologia;
- n. 1 Regione (Valle d'Aosta): Terapia del dolore;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

- n. 3 Regioni (Molise, Sardegna e Calabria) non ancora deliberato;
- n.1 Regione (Provincia di Trento): Neurologia, Oncologia, Anestesia e Cure Palliative;
- n. 9 Regioni(Umbria, Marche, Emilia Romagna, Lombardia, Sicilia, Basilicata, Toscana, Piemonte, provincia di Trento): non specificato in delibera.

In considerazione delle diverse indicazioni terapeutiche previste da DM 9 Novembre 2015, si propone che la dispensazione della cannabis, al fine dell'erogazione a carico del SSR,per gli impieghi previsti dall'Allegato al DM 9 novembre 2015, preveda la redazione di un Piano Terapeutico della durata massima di 90 giorni, rinnovabile, da parte di uno specialista, dipendente o convenzionato del SSN, previa acquisizione del consenso informato del paziente secondo quanto previsto dalla normativa nazionale vigente, stabilendo come Centri Autorizzati alla Prescrizione:

- l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali – Neurologo/Reumatologo previa consulenza dellaTerapia Antalgica/Anestesia e Rianimazione;
- l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace - Terapia Antalgica/Anestesia e Rianimazione/Cure Palliative (dolore oncologico);
- l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali –Oncologo/Terapia del Dolore;
- l'effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard-Oncologo/Terapista del Dolore;
- l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali – Oculista;
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard-Neurologo.

Il D.M. 9 novembre 2015 dispone, tra l'altro, che contestualmente alla prescrizione di preparati magistrali a base di cannabinoidi erogati, sia a carico del SSR che a carico dei cittadini, nell'ambito delle attività di sorveglianza venga garantito uno specifico monitoraggio epidemiologico. Pertanto, a tal fine, i medici redigono la prescrizione secondo quanto previsto dalla normativa vigente (legge n. 94/1998) e la integrano ai fini statistici, compilando la scheda prevista dal citato decreto. Tale scheda (con i dati opportunamente in anonimo) viene inoltrata:

- per le prescrizioni a carico del SSR alla Farmacia Ospedaliera, quando l'allestimento della preparazione magistrale è gestito a livello ospedaliero, ovvero al Servizio di Farmacia territorialmente competente in tutti gli altri casi;
- per le prescrizioni non a carico del SSR tale scheda va sempre inviata alla Farmacia Ospedaliera/Territoriale competente. Le schede per la raccolta dati sono trasmesse trimestralmente dalle Farmacie Ospedaliere al Servizio farmaceutico regionale, che provvede a trasmettere, all'Istituto Superiore di Sanità, i dati, aggregati per età e sesso, dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di cannabis.

Al fine di consentire, inoltre, un puntuale monitoraggio dei consumi sul territorio regionale dei farmaci cannabinoidi importati o acquistati ai sensi del DM

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

9 novembre 2015 (art. 6 ter, comma 1c) e delle indicazioni terapeutiche di utilizzo, le Farmacie Ospedaliere aziendali provvederanno a trasmettere al Servizio Farmaceutico Regionale di riferimento i dati di consumo delle preparazioni magistrali erogati sia con onere a carico del SSR, che a carico del cittadino.
Il medico specialista, dovrebbe pertanto:

- redigere il Piano terapeutico (ed eventualmente la prima prescrizione/richiesta di allestimento) indicando il codice alfanumerico assegnato al paziente, inserito nel proprio registro pazienti, la dose prescritta e la posologia, la data di rilascio, la durata del trattamento, che in ogni caso non può essere superiore a tre mesi, nonché la firma e il timbro;
- far firmare al paziente il consenso informato (che va acquisito per tutte le prescrizioni con e senza oneri per il SSN), e la dichiarazione di impegno ad aderire alle condizioni di cura; vedi Allegati
- completare, a fini statistici, la Scheda raccolta dati dei pazienti trattati con cannabis e inviarla alla Farmacia Ospedaliera territorialmente competente;
- stabilire i follow up necessari per il monitoraggio del paziente (più ravvicinati in fase di titolazione del dosaggio, fino ad un massimo di ogni tre mesi per il rinnovo del PT);
- redigere la richiesta di permesso d'importazione,se necessario.

Il piano terapeutico, in originale, dovrebbe essere consegnato alla Farmacia Ospedaliera della Asl di Residenza del paziente per il successivo allestimento/dispensazione del preparato galenico magistrale. Una copia del Piano Terapeutico sarà conservata dallo specialista che ha disposto la prescrizione, un'altra copia sarà inviata al MMG per le successive prescrizioni.
Il MMG, sulla base della durata del Piano terapeutico specialistico, compilerà una RNR,redatta in conformità alla normativa in materia, riportando il codice alfanumerico del paziente riportato sul PT, dose e posologia della sostanza prescritta per un fabbisogno terapeutico della durata massima di 30 giorni di terapia. Al momento del ritiro, il paziente dovrà presentarsi con la ricetta RNR redatta dal MMG sulla base della copia del piano terapeutico Al fine di facilitare il paziente, lo specialista stesso può redigere la RNR per la prima prescrizione o dopo follow up del paziente, previa comunicazione della nuova terapia/nuova posologia al MMG.

5.3 APPROVIGIONAMENTO, DOSAGGI, ALLESTIMENTO, DISPENSAZIONE,MOVIMENTAZIONE REGISTRO STUPEFACENTI

Approvvigionamento

L'acquisto della materia prima, necessaria per l'allestimento, può avvenire attraverso due differenti modalità:

- importando la materia prima tramite Ministero della Salute olandese Bureau voor Medicinale Cannabis
- acquistando le materie prime in Italia da un grossista autorizzato all'importazione o da un produttore autorizzato (Stabilimento Chimico Farmaceutico, al momento per la sola cannabis FM2).

Nel **primo** caso, il medico fa pervenire in originale la ricetta non ripetibile alla Farmacia preparatrice con la richiesta di importazione opportunamente compilata.
Il Farmacista invia al Ministero della Salute-Ufficio Centrale Stupefacenti (UCS)-la copia della ricetta medica e la richiesta di importazione, nella quale devono essere riportate le seguenti informazioni:

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

- denominazione ed indirizzo della struttura sanitaria richiedente l'importazione;
- denominazione ed indirizzo della ditta estera presso il quale il medicinale è acquistato;
- dogana d'ingresso del medicinale nel territorio nazionale;
- denominazione, forma farmaceutica e quantità del medicinale;
- dichiarazione del medico curante relativa alla mancanza di alternative terapeutiche disponibili nel territorio italiano, da riportare nella richiesta di autorizzazione, in quanto condizione essenziale per il rilascio dell'autorizzazione.

La richiesta si presenta tramite PEC con le seguenti modalità:

- indirizzo di PEC: dgfdm@postacert.sanita.it ;
- la richiesta può essere inviata anche tramite fax al numero 0659943226

Quanto tempo è richiesto per ottenere l'autorizzazione ?

- 30 giorni dalla data di arrivo della richiesta;
- Tale termine viene sospeso in caso di richiesta di documentazione integrativa da parte dell'UCS.

In conformità con quanto previsto dall'art. 3 del DM 11.02.1997, l'UCS rilascia l'autorizzazione per l'importazione e invia al farmacista il nulla osta di autorizzazione all'acquisto in 3 copie originali. Il farmacista contatta il Ministero della Salute olandese-Bureau voor Medicinale Cannabis e ordina il farmaco prescritto inviando 2 copie in originale dell'autorizzazione ministeriale e 1 copia della ricetta medica. Il Ministero della salute olandese, recepita la richiesta, inoltra un contratto in duplice copia corredato di fattura. Il contratto viene firmato dal farmacista richiedente oppure, nel caso di una struttura pubblica, dal responsabile acquisizione beni e servizi dell'azienda di appartenenza, che provvederà all'espletamento delle pratiche burocratiche connesse all'acquisto.
All'arrivo del principio attivo in laboratorio, il farmacista notifica al Ministero della Salute l'avvenuta consegna.
Nel **secondo** caso: il medico fa pervenire in Farmacia la ricetta non ripetibile in originale.
Il farmacista compila il Buono Acquisto in 4 copie, delle quali una copia rimane al farmacista e 3 copie vanno inviate alla ditta fornitrice. Contestualmente, nella struttura d'appartenenza vengono avviate le pratiche burocratiche per il pagamento. La ditta fornitrice, ricevuto il pagamento (pratica questa molto semplice per le farmacie territoriali che si rivolgono al fornitore abituale), invia quanto richiesto unitamente alla bolla di consegna e a una copia del Buono Acquisto. In ogni caso, a seguito sia di importazione della materia prima sia di acquisto in Italia, il farmacista deve:

- prendere in carico la materia prima (riportata nella Tabella dei medicinali, Sezione B) sul *registro di entrata e uscita degli stupefacenti* entro le 48 ore successive all'arrivo della sostanza;
- inserire i documenti definiti nel processo in un apposito raccoglitore dedicato;
- nulla vieta di custodire il principio attivo in un apposito armadio chiuso a chiave, benché tale obbligo sia vigente solo per le sostanze presenti nella Tabella dei medicinali, Sezione A (FU XII Ed. Tabella N. 3 Nota 3 pag. 1344).

Nelle more della piena disponibilità di sostanze attive di origine vegetale a base di cannabis prodotte dallo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze, l'Ufficio Centrale Stupefacenti del Ministero della Salute ha confermato sul proprio sito che continuerà ad autorizzare l'importazione di cannabis

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

per l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali (alla data del presente provvedimento gli unici prodotti che possono essere impiegati sono quelli esportati dall'Office for Medicinal Cannabis del Ministero della salute, del welfare e dello sport olandese).

Dosaggi

Come riportato nel DM 9 Novembre 2015 "*...per assicurare la continuità terapeutica per ogni paziente in trattamento, sarà possibile utilizzare le preparazioni messe a disposizione con due diverse modalità di assunzione: per via orale o per via inalatoria. In entrambi i casi è consigliabile iniziare da dosaggi minimi su indicazione del medico, per poi eventualmente regolare tali dosaggi in funzione sia dell'effetto farmacologico che di eventuali effetti collaterali avversi..*"
Nella scheda tecnica del produttore, il Ministero della salute olandese raccomanda di iniziare con la dose più bassa possibile, senza però indicare quale sia.
È fondamentale ricordare che i cannabinoidi sono lipofili 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 consigliabile iniziare con dosaggi bassi e somministrarli almeno per due settimane prima di prendere in considerazione l'aumento del dosaggio.
Una review di 165 studi, nell'intento di confrontare i diversi protocolli terapeutici con THC ha definito tre dosaggi:

- dosaggi bassi inferiori a 7 mg THC/die;
- dosaggi medi fra 7 e 18 mg THC/die;
- dosaggi alti maggiori di 18 mg di THC/die.

Nei *trials* clinici, una volta raggiunto il dosaggio, non è stata osservata la necessità di aumentare ulteriormente la dose di farmaco per mantenere l'efficacia terapeutica.
Indizio utile per determinare la dose massima tollerata è la manifestazione di effetti collaterali: alla loro comparsa è necessario ridurre gradualmente il dosaggio somministrato.

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 5 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 25 mg/die	Da circa 25 mg poi aumentare settimanalmente di circa 15 mg fino a circa 130 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

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

Nelle more di una standardizzazione dei dosaggi, assolutamente necessaria per rendere omogenea la gestione della cannabis, si riporta una tabella di riferimento con i *range* di dosaggio utilizzati nelle diverse indicazioni. Si ricorda che il farmaco va titolato a dosi crescenti, pertanto l'eventuale incremento posologico non dovrà comunque superare i 25 mg di sostanza/die.
Indicazioni terapeutiche di alcuni dosaggi di THC.[42]
Al fine di standardizzare nel più breve tempo possibile i dosaggi e le diverse tipologie di Cannabis disponibili, si rende necessaria la programmazione di incontri di aggiornamento, con le diverse figure professionali coinvolte per ogni indicazione terapeutica (specialisti, società scientifiche di riferimento) che attraverso una rivalutazione degli studi presenti in letteratura, integrati con gli effetti terapeutici e non osservati nella pratica clinica (studi osservazionali dall'applicazione del DM 9 Novembre 2015), consentano di procedere nello stabilire quale tipologia di infiorescenza e quale dosaggio/die sia da impiegare in ciascuna indicazione ministeriale.
Come già applicato dalla Regione Liguria, si propone di fissare a 2g/die di sostanza il dosaggio massimo erogabile a carico del SSN. Il DM del 9 novembre 2015 prevede, altresì, che il farmacista consegni al paziente (o alla persona che ritira la preparazione magistrale -comunque non minorenne né manifestamente inferma di mente) copia della ricetta timbrata e firmata, per dimostrare la liceità del possesso.
Infine, il DM prevede per gli operatori sanitari la comunicazione entro 2 giorni lavorativi all'Istituto Superiore di sanità (ISS) di tutte le sospette reazioni avverse tramite l'apposita "Scheda di segnalazione per preparazioni magistrali a base di cannabis" (di cui all'Allegato B dell'Allegato Tecnico al DM 9 novembre 2015.

Allestimento

Forme farmaceutiche per via orale (capsule, cartine, filtri, olio)

Per ciascuna delle forme farmaceutiche elencate, la frammentazione della cannabis rappresenta una operazione idonea per aumentarne la superficie a contatto con il solvente, favorendo in tal modo l'estrazione e la decarbossilazione.
Nel caso di cartine, filtrie olio si può procedere ad una semplice triturazione con dispositivi manuali, mentre nel caso delle capsule è necessario polverizzare con apparecchiature meccaniche che consentano di introdurre la polvere negli opercoli.
Il Farmacista allestisce, nel Laboratorio di Galenica Clinica, dietro prescrizione medica (PT/ RNR), in osservanza delle Norme di Buona Preparazione (NBP).
In riferimento al dosaggio prescritto, si pesano le infiorescenze di cannabis e si allestiscono le cartine o le bustine filtro. La pesata prevede l'utilizzo della bilancia analitica sensibile alla terza cifra decimale e l'operatore, addetto alla manipolazione, indossa abbigliamento idoneo.
La preparazione viene registrata sul foglio di lavorazione riportando i dati previsti, quali numero e data di preparazione, sostanza e quantità utilizzata, data limite di validità non oltre sei mesi, ecc. ed eventualmente nome del fornitore. Si effettua controllo di qualità dell'uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dosi uniche pesando un numero idoneo di cartine o bustine filtro, dividendo il peso ottenuto per il numero delle cartine, in tal modo ottenendo il peso medio; ripesando singolarmente le cartine prescelte, tutte devono avere un peso incluso nel *range* **peso medio +10%**.
Le cartine o le bustine filtro vengono quindi confezionate in idonei contenitori chiusi ed etichettati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

L'etichetta deve riportare i dati desunti dal foglio di lavorazione. Le farmacie territoriali che applicano le procedure semplificate previste dal DM 11 novembre 1993 sono esentate dal redigere il foglio di lavorazione, ma sono tenute alla compilazione dell'etichetta in due esemplari, di cui uno da allegare alla ricetta debitamente firmata dall'operatore; quale che siano le procedure adottate dalla farmacia di comunità l'etichetta deve riportare nome e dosaggio della sostanza, numero e data di preparazione, numero di cartine o filtri consegnati, data limite di validità, posologia, le idonee indicazioni anche ai fini della conservazione, la dicitura "soggetto alla disciplina del DPR 309/90 Sez. B" e la seguente frase relativa alla normativa doping "Per chi svolge attività sportiva l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping" oltre a alla dicitura "controindicato per la guida di veicoli".
Validità non oltre sei mesi (secondo NBP).

Olio (vedi procedura allegata Prontuario Galenico Sifo-Sifap)
La stabilità dell'estratto oleoso, per l'instabilità dei principi attivi, è di 30 giorni a temperatura 2-8 gradi. L'Istituto Superiore di Sanità ha recentemente condotto uno studio sulla valutazione della concentrazione e la stabilità dei principi attivi della cannabis nel decotto e nell'olio.[43] L'estrazione oleosa, permette un'estrazione di cannabinoidi, soprattutto di THC, decisamente maggiore rispetto all'estrazione in acqua. Inoltre il preriscaldamento permette una maggior decarbossilazione dei composti acidi, con maggior estrazione di cannabinoidi e maggior perdita della frazione terpenica, migliorando pertanto l'azione terapeutica.[44]

Preparazione per via inalatoria
Le inflorescenze di cannabis vanno poste direttamente nell'apparecchio vaporizzatore specifico, denominato Volcano® che ha un costo rilevante. La somministrazione per via inalatoria ha un periodo di latenza più breve rispetto alla via orale e il suo effetto è sicuramente più intenso di quello ottenibile con il decotto. Si consiglia l'assunzione per via inalatoria quando la somministrazione per via orale non ha prodotto gli effetti terapeutici previsti.

Dispensazione al paziente
Al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis per uso terapeutico, copia della ricetta, datata e timbrata, si consegna al paziente o alla persona che provvede al ritiro, maggiorenne e manifestamente non infermo di mente. La somministrazione domiciliare della sostanza cannabinoide avviene, secondo prescrizione medica, per assunzione orale del decotto preparato con modalità riportate nell'informativa sotto riportata consegnata al paziente alla prima dispensazione o per assunzione inalatoria.
Per la preparazione del decotto, fare riferimento alla tabella riportata nella Circolare Ministeriale 22.02.2017 "Trasmissione del documento recante raccomandazioni ai medici prescrittori di Cannabis FM-2",[45] oltre a quanto già riportato nell'allegato tecnico del DM 9/11/2015.

Registro entrata-uscita stupefacenti
Entro 48 ore dal ricevimento della sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis, il farmacista ne registra la movimentazione in entrata sul registro entrata-uscita stupefacenti in farmacia (DPR 309/90);se non ricaricata la preparazione su foglio apposito del registro stupefacenti, entro 48 ore dalla consegna a paziente, il farmacista, registra la movimentazione in uscita. Nel caso di ricevimento di farmaco estero compila e firma i moduli di avvenuto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

Prontuario Galenico SIFO-SIFAP

estrazione oleosa di infiorescenze femminili di cannabis

Anagrafe ministeriale: ***580f55de9aa2b***
Risk score: ***40***
Tipo: magistrale
Forma farmaceutica: soluzione oleosa
Indicazioni d'uso:

	si	no
Uso in pediatria		X

Composizione quali-quantitativa:

50 mL di estrazione oleosa di infiorescenze femminili di cannabis contengono:

olio di oliva	*ml 50*
infiorescenze femminili di cannabis	*g 5*

Indice di rischio basso a cui corrisponde un sistema di qualità riferito all'applicazione del DM 18/11/2003 con area di lavoro separata o non separabile da altro locale o, comunque, procedure integrali delle NBP

Condizione di preparazione:

	si	no
Preparazione sterile		X
Cappa biologica a flusso laminare orizzontale		X
Cappa a flusso verticale per farmaci oncologici		X
Cappa a flusso laminare verticale		X
Cappa per polveri		X
Cappa chimica	X	
Sterilizzazione nel contenitore finale		X

Attrezzatura:

	si	no
Vetreria di laboratorio standard	X	
Pipette tarate		X
Siringhe	X	
Sistemi chiusi		X
Filtro di carta	X	
Filtro millipore		X
Miscelatore planetario	X	
Turboemulsore	X	

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

Riscaldamento si [X] no [ ]

Modus operandi:

PROCEDURA: Estrazione oleosa di infiorescenze femminili di Cannabis

1. Pesare 5 g di Cannabis flos varietà Bedrocan® (o mantenere il rapporto 1 g : 10 mL).
2. Misurare 50 mL di olio di oliva FU (o mantenere il rapporto 1 g : 10 mL). In considerazione del sistema filtrante che sarà successivamente utilizzato si può separare un'aliquota, pari al 10% per il lavaggio finale di becher e filtro utilizzatI per l'estrazione a caldo. Trasferire in un becher.
3. Sminuzzare finemente le infiorescenze con l'aiuto di spatola metallica o bacchetta di vetro o a mano con guanti in lattice non talcati, senza setacciare.
4. Distribuire uniformemente le infiorescenze in un unico strato (altezza max 1 cm) all'interno di un contenitore di vetro pirex opportunamente chiuso.
5. Inserire in stufa a secco, non ventilata, con sensibilità +/- 1 °C e con possibilità di lettura dall'esterno, alla temperatura di 115 °C per 40 minuti.
6. Estrarre il contenitore e lasciare raffreddare per almeno 10 minuti, mantenendo il contenitore chiuso.
7. Trasferire le infiorescenze di Cannabis nell'olio di oliva FU a temperatura ambiente e frantumare finemente mediante un turboemulsore o miscelatore meccanico, con rotore da taglio idoneo secondo le indicazioni del manuale d'uso, per almeno 3 minuti; verificare che la testa del miscelatore non presenti alcun residuo dopo averla lasciata 'gocciolare' per almeno 10 minuti o comunque fino completo gocciolamento.
8. ESTRAZIONE Porre il becher, sotto agitazione continua, a bagno maria preriscaldato alla temperatura di 100 °C. Il becher deve essere immerso nel liquido di riscaldamento almeno 2 cm sopra il livello dell'olio contenuto, mantenendo costanti il livello e la temperatura del liquido di riscaldamento (100 °C) per tutto il periodo di estrazione, pari a 40 minuti.
9. FILTRAZIONE Recuperare immediatamente l'olio fino a 50 mL +/- 10% nel contenitore finale graduato ed ambrato. Impiegare possibilmente un torchio meccanico, in mancanza filtrare mediante:

- colino e 2 garze di cotone incrociate (sottoporre a 2/3 lavaggi successivi con l'aliquota di olio precedentemente separata e portata alla stessa temperatura);
- siringa e filtro Sartorius® per oli (sottoporre a 2/3 lavaggi successivi con l'aliquota di olio precedentemente separata e portata alla stessa temperatura);
- pompa a vuoto;
- centrifuga e filtrazione.

Per migliorare la resa della filtrazione si sottolinea l'importanza di filtrare senza lasciar raffreddare la sospensione oleosa e di spremere il residuo rimasto della droga a frazioni successive.

10. Aggiungere alfa-tocoferolo 0,05% V/V e agitare con una bacchetta di vetro.
11. Prelevare un campione da 0,5 mL e inviare in siringhe da insulina al laboratorio di analisi.
12. Etichettare secondo FU; Sostanza soggetta DPR309/90 tabella dei medicinali sez. B; Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping; Controindicato per la guida di veicoli; Tenere lontano dalla portata dei bambini, non disperdere nell'ambiente.
13. Data limite di utilizzazione: 30 giorni
14. Conservare al riparo dalla luce, in frigorifero.

Sul registro Stupefacenti riportare in nota contestualmente all'operazione di scarico: "campione 0,5 mL inviato per analisi".

La sostanza attiva vegetale dopo l'estrazione, deve essere ricaricata su apposita pagina del registro e distrutta a seguito delle procedure di constatazione da parte della ASL competenti per territorio, come per i medicinali scaduti ed inutilizzabili.

Recentemente il Ministero della Salute ha previsto la possibilità di non ricaricare il residuo di lavorazione: 'La sostanza attiva vegetale, dopo l'estrazione, deve essere accantonata e smaltita come i medicinali inutilizzabili' http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo

Tale pratica è possibile solo dopo aver opportunamente degradato il THC residuo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

Confezionamento primario: Flacone vetro ambrato
Etichetta: Secondo FU; vedi punto 12.
Durata della preparazione: 30 giorni
Condizioni di conservazione: Conservare al riparo dalla luce, in frigorifero.
Avvertenze per l'uso:
Frasi di rischio:

Controlli di qualità da eseguire:

obbligatorieta' della titolazione secondo D.M. 9 Novembre 2015

Stabilità della preparazione:

Preparazione storica	si ☐	no ☒
Studi di stabilità disponibili	si ☐	no ☒

Bibliografia di riferimento:

Strutture richiedenti: medico di medicina generale.
Autore della preparazione: gruppo di lavoro SIFAP

ricevimento che verranno inviati dalla farmacia all'Ufficio per la Cannabis olandese e al Ministero della Salute. Il farmaco e tutta la documentazione deve essere archiviata nella cassaforte della farmacia ospedaliera. Allo stesso modo le preparazioni galeniche derivanti dalla ripartizione del farmaco, possono essere conservate in cassaforte e devono movimentate sul registro carico scarico (Tabella Medicinali Sezione B-DL. 20 marzo 2014, n.36).

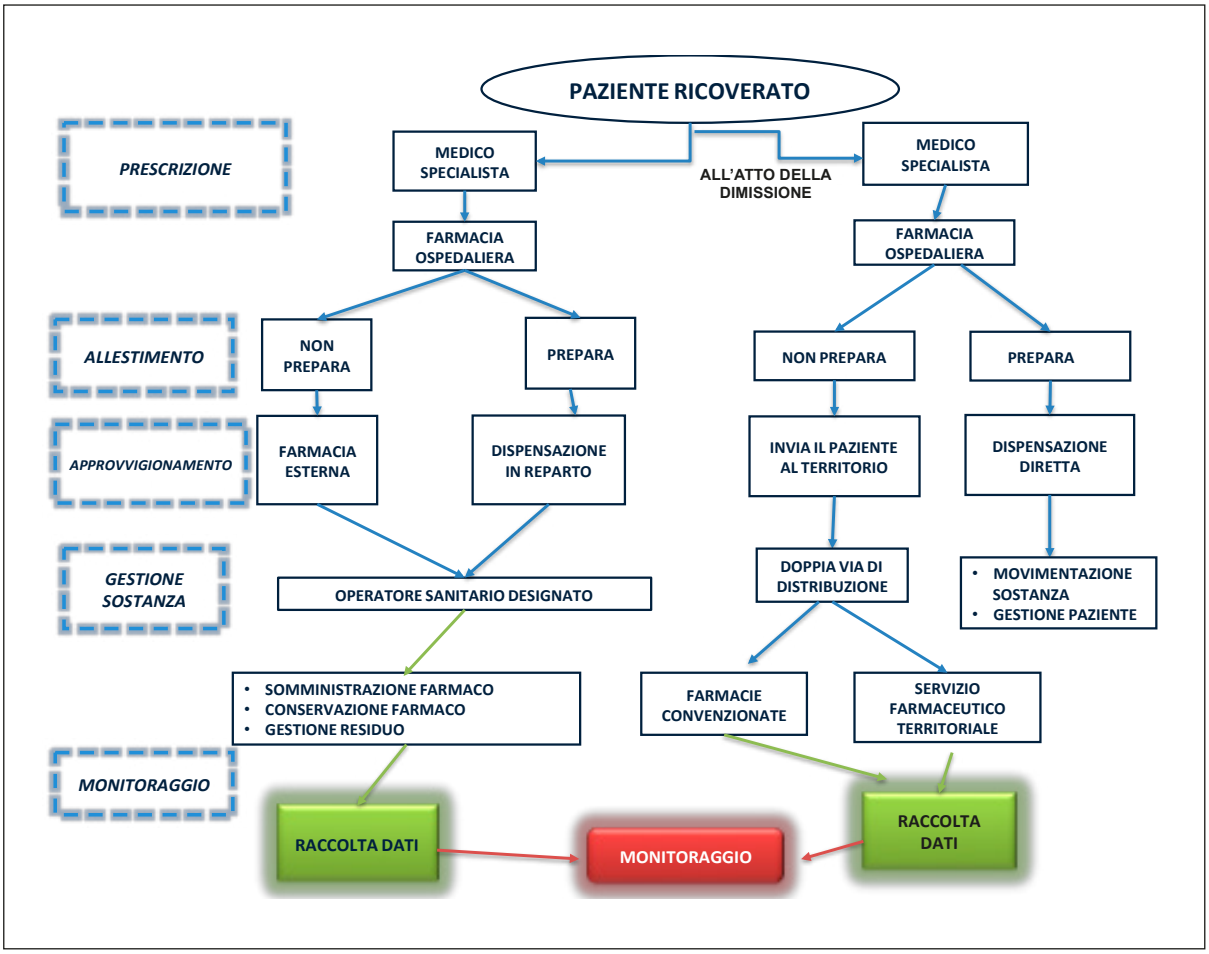
5.3.1 GESTIONE DEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO

Una volta giunta la preparazione galenica richiesta al reparto, sarà cura dell'operatore sanitario designato, procedere alla movimentazione del farmaco sul registro carico e scarico stupefacenti delle unità operative; la preparazione del decotto, invece, verrà gestita dal personale infermieristico di reparto, in una zona designata, che seguirà pedissequamente la procedura esecutiva, allegata alla forma farmaceutica, dal farmacista preparatore; il decotto dovrà essere consumato in modo estemporaneo e, nell'impossibilità, andrà debitamente conservato a temperatura controllata (2°-8° C); L'eventuale quota di farmaco residuante dalla preparazione del decotto o dalla mancata assunzione da parte del paziente verrà smaltita secondo le modalità operative in essere per i rifiuti speciali con un relativo codice identificativo. Lo stesso dicasi per la forma farmaceutica dell'estratto in olio o altri solventi. Nel caso di somministrazione per via inalatoria, sarà necessario poter disporre di un apposito reparto dotato della strumentazione necessaria per effettuare la terapia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

5.3.2 GESTIONE DEL PAZIENTE SUL TERRITORIO

Nell'ambito della dispensazione territoriale, sia da parte del servizio farmaceutico che della farmacia di comunità, le indicazioni relative alle modalità di assunzione dei farmaci cannabinoidi verranno fornite al paziente dal farmacista designato alla dispensazione, secondo le modalità indicate dal medico, o, in assenza, riportando le indicazioni pubblicate su letteratura scientifica accreditata. Può risultare utile allegare al prodotto una scheda riassuntiva delle caratteristiche del farmaco, onde fornire un servizio più accurato. Per quanto riguarda il residuo, si evidenzia inoltre che la pagina del Ministero della salute relativa alla cannabis, recentemente, ha subito questa modifica da "*La sostanza attiva vegetale dopo l'estrazione, deve essere distrutta a seguito delle procedure di constatazione da parte delle ASL competenti per territorio, come per i medicinali scaduti ed inutilizzabili*" a "*La sostanza attiva vegetale, dopo l'estrazione, deve essere accantonata e smaltita come i medicinali inutilizzabili*". Tale nuovo orientamento ha la finalità di semplificare le operazioni di smaltimento evitando che la farmacia debba registrare il residuo in entrata su pagina dedicata del registro stupefacenti. Nell'ipotesi che la pianta esausta possa ancora contenere una certa percentuale di THC si consiglia un'opportuna inattivazione del residuo derivante dall'estrazione in olio. In attesa di dimostrare quale possa essere il metodo più idoneo, si può ragionevolmente ritenere che aggiungendo al residuo un detergente aggressivo per la pulizia domestica lo renda definitivamente "inutilizzabile".



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

6. ALLEGATI

MOD. A – CONSENSO INFORMATO PER LA TERAPIA CON PREPARATO GALENICO A BASE DI *CANNABIS TERAPEUTICA*

Io sottoscritto/a _____ nato/a a _____ e residente a _____ in Via _____ n. _____ telefono _____

dichiaro di essere stato correttamente informato dal Dr./Dr.ssa _____ in merito alla terapia a cui verrò sottoposto/a, con particolare riferimento a:

- ***Principi attivi prescritti***
- ***Dosaggio***
- ***Modalità di somministrazione***
- ***Durata del trattamento***
- ***Implicazioni medico legali dovute all'assunzione di sostanze psicotrope durante l'utilizzo di macchinari (per esempio guida autovettura)***

ed ai potenziali effetti collaterali ed avversi, ed esprimo liberamente il mio consenso al trattamento.

La necessità di ricorrere alla specialità medicinale sopraindicata è dovuta alla mancanza di valida alternativa terapeutica, avendo il sottoscritto praticato, senza benefici, le alternative disponibili in commercio sul territorio nazionale.

Ricevo e sottoscrivo la dichiarazione di impegno ad aderire alle condizioni di cura.

Data _____

Firma del paziente _____

Timbro e firma del medico prescrittore _____

Recapito a cui fare riferimento in caso di emergenza _____

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

MOD. B - PIANO TERAPEUTICO

per la prescrizione di *Cannabis Terapeutica* a carico del Servizio Sanitario Regionale

Data _____

Il sottoscritto Dr. _____ Specialista in _____ presso la S.C. _____ chiede, sotto la propria responsabilità e dopo aver ottenuto il consenso informato, che venga allestita per il paziente:

CODICE NUMERICO/ALFANUMERICO _____

CODICE FISCALE _____

DATA DI NASCITA ___/___/_____

ASL DI APPARTENENZA _____

DIAGNOSI (cfr. indicazioni DM 09.11.2015) _____

_____

la seguente preparazione

□Cannabis flos (THC 5-8% - CBD 7,5-12%) a) FM2 b) Bediol *

□Cannabis flos (THC 19% - CBD <1%)

□Cannabis flos (THC 12% - CBD <1%)

□Cannabis flos (THC <0,4% - CBD 9%)

□ Cannabis flos (THC 14% - CBD <1%)

Forma farmaceutica richiesta

- Estratto in olio di oliva al 10% (5g/50ml) _____ml/mese
- cartine/buste filtro/capsule apribili da mg_____di cannabis, n.totali**/mese** = _____

Quantità totale mg o ml**/mese** = _____

Assunzione per via:

□Orale□ Inalatoria

Posologia:

- assumere n°____capsule/cartine/busta filtro_____volte al giorno per via orale/inalatoria (barrare in caso di dosaggio per 5 giorni)
- assumere n°___gocce_____volte al giorno per via orale

DURATA DEL TRATTAMENTO: 90 GIORNI

Timbro e firma (per esteso)

_____

**se non specificato per i nuovi pazienti l'erogazione a carico del SSR sarà con Cannabis FM2*

Al collega di medicina generale: la prescrizione a carico del SSR può essere continuata sulla base di tale Piano Terapeutico trimestrale. Al termine dei 90 giorni di trattamento il paziente dovrà essere rinviato alla nostra struttura per l'eventuale conferma della prosecuzione della terapia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

MOD. C – DICHIARAZIONE DI IMPEGNO AD ADERIRE ALLE CONDIZIONI DI CURA

Poiché riteniamo un impegno molto serio l'impostazione e la supervisione della terapia con Cannabis a scopo terapeutico, le chiediamo di leggere attentamente, comprendere e sottoscrivere questo modulo.

1. Ho compreso le informazioni che mi sono state fornite ed ho chiesto al Dr. _____ di procedere alla prescrizione per l'erogazione a carico del SSN della Cannabis a scopo terapeutico
2. Mi impegno a non consumare altra Cannabis terapeutica oltre il dosaggio prescritto ed a rispettare le cadenze per il rifornimento
3. Mi impegno a non distribuire la Cannabis terapeutica ad altre persone, sia per uso personale che per vendita: sono consapevole che la rivendita di Cannabis terapeutica è un'attività illegale
4. Sono consapevole che l'uso di Cannabis in chi ha il cervello ancora in fase di crescita, può slatentizzare psicosi; pertanto farò in modo che nessuna persona sotto i 25 anni abbia accesso alla mia Cannabis
5. Mi impegno a conservare la Cannabis in modo sicuro
6. Sono consapevole che assumere Cannabis con altre sostanze, soprattutto sedativi, può essere pericoloso e può causare morte; non userò sostanze illegali (cocaina, eroina) o farmaci psicotropi (analgesici, ansiolitici, …) che non mi siano stati prescritti
7. Non assumerò farmaci prescritti da altri medici se non ne sarà prima edotto il medico prescrittore di Cannabis
8. Mi impegno a sottopormi ad esami di laboratorio, compreso l'esame tossicologico delle urine, visite specialistiche o accertamenti clinici ogni volta che il medico prescrittore lo riterrà opportuno
9. Sono consapevole che in Italia l'uso di Cannabis è illegale ed è stata approvata dal nostro governo solo per uso terapeutico e che ogni illecito riconducibile all'uso non terapeutico di Cannabis è perseguibile ai sensi di legge
10. Sono consapevole che il mio medico prescrittore non può conoscere tutti i rischi associai a questa terapia
11. Mi assumo la responsabilità di ogni rischio connesso alla terapia con Cannabis incluso alterazioni dello stato mentale e ogni altro effetto collaterale che, ad ogni modo, mi impegno a riferire al mio prescrittore
12. Sono consapevole che i cannabinoidi non si devono assumere in gravidanza ed allattamento; mi impegno ad informare il medico prescrittore in caso di gravidanza
13. Sono consapevole che fumare sostanze come Cannabis è dannoso alla salute:eviterò di fumare cannabis ed eviterò di miscelarla con tabacco; mi impegno a consumare Cannabis solo per via orale o con il vaporizzatore
14. Sono consapevole che il medico prescrittore può decidere di interrompere la prescrizione se ritiene che il mio stato mentale sia compromesso od i rischi superino il beneficio
15. Mi impegno ad evitare la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari pericolosi per almeno 24 ore dall'assunzione di Cannabis ed anche di più se percepisco effetti negativi della terapia sulle mie capacità di guida
16. Mi impegno a seguire attentamente ogni impegno elencato sopra e sottoscrivere questo modulo è la condizione indispensabile per accedere alla terapia con Cannabis; sono anche consapevole che violando uno qualunque degli impegni assunti il medico prescrittore può interrompere l'autorizzazione all'uso terapeutico di Cannabis
17. Mi impegno a portare in visione al mio medico si medicina generale ed eventualmente ad altro curante questo modulo
18. Autorizzo il medico prescrittore di Cannabis a fornire notizie relative alla terapia in atto ad altri specialisti o ai famigliari, qualora l'assunzione della terapia potesse comportare un concreto rischio per la mia o l'altrui sicurezza nel rispetto delle vigenti norme sulla privacy.

Nome e cognome del paziente _____ Firma _____

Data _____ Timbro e firma del medico prescrittore _____

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

MOD. D – RICETTA NON RIPETIBILE

per la prescrizione di *Cannabis Terapeutica* a carico del Servizio Sanitario Regionale

Data _____

Utilizzatore: (N.B. non indicare nome e cognome)
Cod. numerico/alfanumerico _____

Prescrittore:
Carta intestata con Cognome e nome _____

N° iscrizione all'ordine dei medici° _____

Indirizzo° _____

Telefono° _____

R/

□Cannabis flos (THC 5-8% - CBD 7,5-12%) a) FM2 b) Bediol *

□Cannabis flos (THC 19% - CBD <1%)

□Cannabis flos (THC 12% - CBD <1%)

□Cannabis flos (THC <0,4% - CBD 9%)

□ Cannabis flos (THC 14% - CBD <1%)

F.S.A.

- una busta filtro da milligrammi _____ e di tali n° ____mese buste filtro (□ barrare in caso di dosaggio per 5 giorni)
- una capsula/cartina da milligrammi _____ e di tali n° ____mese capsule/cartine (□ barrare in caso di dosaggio per 5 giorni)
- un flacone da millilitridi estratto in olio di oliva (5g/50ml) _____ mese

Quantità totale cannabis milligrammi/mese _____

S/

- una busta filtro/cartina/capsula apribile_____ volta/e al giorno da assumersi in decozione per via orale(□ barrare in caso di dosaggio per 5 giorni)
- una busta filtro/cartina/capsula apribile _____ volta/e al giorno da assumersi per inalazione
- olio: n. _____di gocce _____ volta/e al giorno per via orale (sub-linguale)

Esigenze particolari che motivano la prescrizione:

_____

Timbro e Firma prescrittore

°dati auspicabili ma non obbligatori
**se non specificato per i nuovi pazienti l'erogazione a carico del SSR sarà con Cannabis FM2*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

Progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di *cannabis*

Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con *cannabis*

Regione _____ ASL _____

MEDICO PRESCRITTORE

Nome _____ Cognome _____

Recapito telefonico _____ Indirizzo mail _____

☐ medico ospedaliero/specialista ☐ MMG

specializzazione *(specificare)* _____

PAZIENTE

Codice alfanumerico _____ Età *(anni)* ☐☐ sesso M F
(ai sensi art.5 comma 3 legge 94/98)

PRESCRIZIONE

☐ Cannabis FM2 ☐ Cannabis FM19 ☐ Importazione *(specificare)* _____

Data inizio terapia ☐☐☐☐☐☐☐☐ Durata terapia *(giorni)* ☐☐

Posologia in peso di cannabis

Dose die _____

N. somministrazioni / die _____

Modalità di assunzione

☐ orale ☐ inalatoria

☐ altro *(specificare titolo e dosaggio)* _____

_____

Esigenza di trattamento

☐ analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali

☐ analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace

☐ effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali

☐ effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard

☐ effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali

☐ riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard

☐ altro *(specificare)* _____

_____

TERAPIA ☐ **Prima prescrizione** ☐ **Prosecuzione terapia** ☐ **Sospensione terapia**

Prosecuzione della terapia ☐ sintomatologia migliorata ☐ sintomatologia stabile

Sospensione della terapia ☐ sintomatologia peggiorata ☐ comparsi effetti indesiderati ☐ sintomatologia stabile

Data sospensione terapia ☐☐☐☐☐☐☐☐

Impiego attuale della cannabis ☐ sostituisce terapia convenzionale ☐ integra terapia convenzionale

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

SEZIONE DA COMPILARE SOLO ALLA PRIMA PRESCRIZIONE

Terapia convenzionale

- ☐ il trattamento precedente non ha prodotto gli effetti desiderati
- ☐ il trattamento precedente ha provocato effetti indesiderati non tollerabili
- ☐ il trattamento necessita di incrementi posologici che potrebbero superare la dose terapeutica
- ☐ altro *(specificare)* _____

Paziente già in trattamento con prodotti a base di cannabis

Prodotto _____

posologia _____

Data dell'ultima assunzione di cannabis |_|_|_|_|_|_|_|_|

Durata del trattamento ☐ < 6 mesi ☐ 6-12 mesi ☐ > 12 mesi

- ☐ il trattamento ha migliorato la sintomatologia
- ☐ il trattamento non ha modificato la sintomatologia
- ☐ il trattamento ha peggiorato la sintomatologia
- ☐ sono comparsi effetti indesiderati

Nel caso in cui si osservi una sospetta reazione avversa, si ricorda di compilare la scheda di segnalazione (Allegato B del DM 9.11.2015) scaricabile dal sito www.epicentro.iss.it/focus/erbe/fitosorveglianza.asp

Osservazioni del medico prescrittore _____

Timbro SSN *(se convenzionato)*

Luogo _____ data |_|_|_|_|_|_|_|_|

Istruzioni per la compilazione

Secondo quanto previsto dal Decreto del Ministero della salute 9 novembre 2015, al momento della prescrizione, il medico compila la Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con *Cannabis* e la invia alla ASL territorialmente competente secondo le indicazioni che le stesse Regioni forniranno.
Il medico prescrive la preparazione magistrale secondo la normativa vigente, con particolare riferimento all'art. 5 della legge 94/98.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

BROCHURE INFORMATIVA PER IL PAZIENTE – MODULO F

(Spazio da compilarsi da parte di ogni Regione in base alla Normativa Regionale vigente)

FARMACIA OSPEDALIERA

…

ORARI e GIORNI

…

SPAZIO RISERVATO ALLA STRUTTURA/ASL

(LOGHI)

BROCHURE INFORMATIVA

Prodotti galenici a base di Cannabis Terapeutica

Parte riservata alla farmacia ospedaliera

Praparati Galenici a base di Cannabis

INDICAZIONI PER LA PREPARAZIONE DEL DECOTTO

Scegliere un pentolino stretto con coperchio e usare sempre lo stesso.

1. Versare ACQUA FREDDA nel contenitore: 250 ml di acqua **per dosi fino a 200 mg**, 500 ml **per dosi da 200 mg a 400 mg**, 750 ml **per dosi da 400 mg a 600 mg** e 1 litro **per dosi uguali o superiori a 1g**

Quantitativi molto ridotti di Cannabis (es. 30 mg, 50 mg, …) richiedono comunque l'utilizzo di almeno 250 ml di acqua

2. Aggiungere la Cannabis *a freddo* e portare ad ebollizione

(per la Cannabis FM2 fermarsi al punto 2, lasciar raffreddare il decotto per circa 15 minuti prima di filtrarlo e consumarlo entro le 24 ore).

3.**Abbassare la fiamma** per mantenere un blando bollore, per circa 15-20 minuti

4. Lasciare intiepidire e dolcificare a piacere

- **Non filtrare le infiorescenze** e ingerirle con il liquido così da assumere le eventuali sostanze attive rimaste nella parte vegetale e non perfettamente estratte con la decozione

- Se si desidera consumare il decotto nell'arco della giornata è possibile conservarlo caldo in un thermos di vetro o metallo **(NO plastica)**

- Riscaldare sempre il decotto prima dell'assunzione

- E' necessario conoscere il volume totale della soluzione per poter sapere da quanti ml è composta la singola dose da prelevare dal thermos, altrimenti si rischia di assumere una quantità maggiore o minore di quella dovuta

Tenere sempre con se anche la copia della ricetta medica, per legittimare il possesso di Cannabis a scopo terapeutico

INDICAZIONI PER L'ASSUNZIONE DELL'OLIO

L'olio deve essere assunto in gocce o in millilitri.

E' consigliata la somministrazione sub-linguale dell'olio (o tra guancia e gengiva), al fine di permettere ai principi attivi di raggiungere il circolo direttamente dai capillari presenti sotto la lingua saltando il metabolismo epatico.

E' possibile mettere le gocce su una mollica di pane, che va tenuta, il più a lungo possibile, sotto la lingua o tra guancia e gengiva e poi deglutita.

Per ottimizzare l'assorbimento, si consiglia di assumere l'olio a **stomaco vuoto** (30 minuti prima o due ore dopo il pasto)

Per evitare l'esposizione al calore, l'olio può essere conservato in frigorifero

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

SCHEDA DI FIBROSORVEGLIANZA – MODULO G

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. ETA'	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	19. RIPRESA DELL' USO
		DAL AL	☐ 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
☐ MEDICO DI MEDICINA GENERALE ☐ FARMACISTA
☐ MEDICO OSPEDALIERO ☐ ALTRO
☐ SPECIALISTA

25. DATI DEL SEGNALATORE
NOME E COGNOME
INDIRIZZO
TEL. FAX
E-MAIL

26. DATA DI COMPILAZIONE

27. FIRMA

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

BIBLIOGRAFIA

1. Decreto ministeriale 9 novembre 2015 Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972.
2. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strenght of recommendations. BMJ 2004;328:1490-8.
3. Guyatt GH, Oxman AD,Vist GE, et al., for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6.
4. Pregno S, Liberati A. Nuovi metodi per produrre raccomandazioni cliniche e per sintetizzare le prove di efficacia. Disponibile http://www.pensiero.it/ ebm/pdf/cap1_ innovazione_assistenza.pdf.
5. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochranehandbook. org.
6. Koppel BS, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. Neurology 2014;82:1556-63.
7. Zajicek JP, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003 8;362(9395):1517-26.
8. Zajicek JP, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1664-9.
9. Hagenbach et al. The treatment of spasticity with delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. Spinal Cord 2007;45:551-62.
10. Pooyania S, et al. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. Arch Psys Med Rehabil 2010; 91:703-7.
11. Lynch ME et al. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. Br J Clin Pharmacol 2011;72(5): 735-44.
12. Lynch ME, et al. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Neuroimmune Pharmacol 2015;10(2):293-301.
13. Whiting PF, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2015;313(24):2456-73.
14. Boychuk DG, et al. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic non malignant neuropathic pain: a systematic review. J Oral Facial Pain Headache 2015;29(1):7-14.
15. Frank B, et al. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. BMJ 2008:1-8.
16. Attal N, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17(9):1113-e88.
17. Moulin D, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag 2014;19(6):328-35.
18. Portenoy RK, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. J Pain 2012;13:438-49.
19. Johnson JR, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. J Pain Symptom Manage 2010;39:167-79.
20. Johnson JR, et al. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer related pain refractory to strong opioid analgesics. J Pain Symptom Manage 2013;46:207-18.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

21. Martin Sanchez E, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. Pain Med 2009;10(8):1353-68.
22. Maida V, et al. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. J Support Oncol 2008;6(3):119-24.
23. Linee guida AIOM per la terapia del dolore in oncologia. Edizione 2015.
24. Meiri E, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. Current Medical Research and Opinion 2007;23(3):533-43.
25. Smith LA, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2015;11: CD009464.
26. Linee guida AIOM per la terapia antiemetica. Edizione 2015.
27. Lutge et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013 (issue 4).
28. Andries A, et al. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial.
29. Linee guida AIOM per il trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica. Edizione 2015.
30. Strasser F, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis In-Cachexia Study -Group. J Clin Oncol 2006;24:3394-400.
31. Jatoi A, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. J Clin Oncol 2002;20:567-73.
32. Tomida I, et al. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. J Glaucoma 2006;15(5):349-53. Int J Eat Disord 2014;47(1):18-23.
33. Tomida I, et al. Cannabinoids and glaucoma. Br J Ophtalmol 2004;88:708-13.
34. Müller Vahl KR, et al. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9THC): no influence on neuropsychological performance. Neuropsychopharmacology 2003;28(2):384-8.
35. Müller-Vahl KR, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. J Clin Psychiatry 2003;64(4):459-65.
36. Müller-Vahl KR, et al. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9- tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. Pharmacopsychiatry 2001;34(1):19-24.
37. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. Pharmacopsychiatry 2002;35(2):57-61.
38. Müller-Vahl KR, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. J Clin Psychiatry 2003;64(4):459-65.
39. Müller-Vahl KR, et al. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. Pharmacopsychiatry 2001;34(1):19-24.
40. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. Pharmacopsychiatry 2002;35(2):57-61.
41. Legge 8 aprile 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.
42. Firenzuoli F, Epifani F, Loiacono I. Cannabis. Erba medica. Norme, preparazioni galeniche, attualità e prospettive di cura, 2015.
43. Pacifici R, Marchei E , Salvatore F, Guandalini L, Busardò FP, Pichini S. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Clin Chem Lab Med 2017.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

44. Romano LL, Hazekamp A. Cannabis oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. Cannabinoids 2013;1:1-11.
45. Circolare Ministeriale 22.02.2017. Trasmissione del documento recante raccomandazioni ai medici prescrittori di Cannabis FM-2.
46. CIBG, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Medicinal Cannabis-Information for patients, 2011.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 02:13:03

Il Pensiero Scientifico Editore