



P.za della Vittoria, 15 – terzo piano
16121 - Genova
Tel. 010/5484162 - Fax 010/5484147
C.F. 95113490106 – P.IVA 01784930990
ars@regione.liguria.it
ars@pecarsliguria.it

DETERMINAZIONE DEL COMMISSARIO STRAORDINARIO

n. 29 del 10.03.2016

Oggetto: Raccomandazioni per la prescrizione e gestione delle preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi a carico del SSR ligure.

Il Commissario Straordinario

VISTO il D.P.R. 9.10.1990 n. 309 di approvazione del Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, e successive modifiche e integrazioni.

VISTI:

- il D.L. 17 febbraio 1998 n. 23, convertito in legge 8 aprile 1998 n. 94 che disciplina all'art. 5 l'impiego delle preparazioni magistrali per indicazioni "off label";
- la L. 15.03.2010 n. 38 riguardante l'accesso alle cure palliative e alle terapie del dolore;
- il D.L. 20/03/2014 n. 36 convertito con modificazioni nella L. 16.05.2014 n. 79 che ha apportato alcune modifiche al Testo Unico degli stupefacenti (DPR 309/90) e in particolare la tabella dei medicinali sezione << B >> che ricomprende i medicinali di origine vegetale a base di cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi gli estratti e le tinte);
- il D.L. vo 24 aprile 2006 n. 219 e successive modifiche e integrazioni di attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

VISTI:

- il D.M. 31 gennaio 2006, pubblicato sulla G.U. n.161 del 14 marzo 2006, di modificazione del D.M. 11 febbraio 1997, recante: «Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero»;
- Il D.M. 9 novembre 2015 ad oggetto: "Funzioni di organismo statale per la cannabis previsto dagli art. 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961 come modificata nel 1972", pubblicato sulla G.U. n. 279 del 30.11.2015, che disciplina la produzione nazionale della cannabis e specifica le modalità di impiego, la prescrizione, l'allestimento, la dispensazione e il monitoraggio delle preparazioni magistrali a base di cannabis;

RICHIAMATA la L.R. 7.12.2006 n. 41 e successive modifiche e integrazioni e in particolare l'art. 62 bis, con il quale, tra l'altro, si dispone che:

- *"l'Agenzia sanitaria svolga funzioni di supporto e di consulenza tecnica all'organizzazione regionale "(c. 1 lettera a);*
- *"la Regione si avvalga dell'Agenzia affinché quest'ultima svolga incarichi di studio, ricerche, istruttoria di progetti e servizi di controllo utili alle strutture regionali per l'esercizio delle funzioni di governo clinico, valutazione dei bisogni sanitari e sociosanitari, delle tecnologie sanitarie e del rischio clinico, di prevenzione, di epidemiologia, di accreditamento delle strutture e di ricerca"(c. 2, lettera a);*
- *"l'Agenzia, nei confronti delle Aziende Sanitarie e degli Enti del SSR, per quanto attiene alle materie di cui al c. 2 lettera a) del medesimo art. 62- bis, emani atti di indirizzo " (c.3, lettera a);*

VISTA la L.R. n. 26 del 3.08.2012 ad oggetto: "Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche", pubblicata sul BURL n. 13 del 7.08.2012, come modificata dalla legge 28/2013;

RICHIAMATE le norme di buona preparazione dei medicinali (NBP);

RILEVATO che la Regione Liguria, nell'ambito delle proprie competenze legislative, ha emanato disposizioni generali al fine di consentire l'impiego terapeutico dei medicinali e delle preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi da parte degli operatori e delle strutture del SSR;

TENUTO CONTO che a tutt'oggi a causa della scarsa produzione di studi controllati con i preparati a base di cannabinoidi gli operatori sanitari non possono essere guidati nella pratica clinica da rigorose evidenze scientifiche;

VALUTATA la necessità di definire un protocollo attuativo condiviso tra gli operatori del settore, al fine disciplinare ed uniformare l'applicazione della normativa sopra indicata su tutto il territorio regionale;

CONSIDERATO altresì che, nelle more della piena disponibilità delle sostanze e delle preparazioni di origine vegetale a base di *"cannabis"* di produzione nazionale, è necessario stabilire l'utilizzo a carico del SSR delle preparazioni galeniche a base di cannabinoidi di importazione, con particolare riferimento a quelle contenenti il medicinale *"Bedrocan"*;

DATTO ATTO della formazione di un gruppo di lavoro costituito dai componenti delle reti regionali della terapia del dolore e delle cure palliative e dai farmacisti operanti presso i servizi farmaceutici regionali che, con il coordinamento dell'Agenzia Sanitaria Regionale, ha elaborato un documento condiviso sulle indicazioni, procedure di gestione ed erogazione dei preparati galenici magistrali;

VISTE le *"Raccomandazioni per la prescrizione e gestione della preparazione galenica magistrale a base di cannabinoidi a carico del SSR Ligure"* elaborato e proposto dal su indicato gruppo di lavoro di cui si allega copia al presente provvedimento (allegato 1) per formarne parte integrante e sostanziale;

RAVVISATA la necessità di provvedere ad approvare il documento in questione in quanto si configura come un efficace strumento di indirizzo volto a garantire l'appropriatezza d'uso delle terapie farmacologiche e a razionalizzare l'impiego delle risorse disponibili;

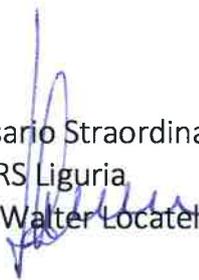
DETERMINA

per quanto espresso in premessa, che si intende qui integralmente richiamata:

1. di approvare il documento: *"Raccomandazioni per la prescrizione e gestione della preparazione galenica magistrale a base di cannabinoidi a carico del SSR ligure"* (allegato 1), quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, elaborato, con il coordinamento dell'ARS, dal gruppo di lavoro costituito dai componenti delle reti regionali della terapia del dolore e delle cure palliative e dai farmacisti dei servizi farmaceutici regionali, quale strumento di indirizzo regionale volto a garantire l'appropriatezza d'uso delle terapie farmacologiche e a razionalizzare l'impiego delle risorse disponibili;
2. di stabilire, al fine di garantire l'appropriatezza e la sicurezza d'uso delle preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi, che:
 - a. il centro prescrittore acquisisca formalmente il consenso informato e l'impegno ad aderire alle condizioni di cura dell'assistito;
 - b. venga effettuato da parte dei competenti servizi aziendali il monitoraggio dei trattamenti per la valutazione:
 - i. dell'efficacia terapeutica;
 - ii. della sicurezza attraverso la raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse secondo le procedure previste dalla normativa vigente in materia;
3. di riservarsi di aggiornare il documento di cui all'allegato 1 con cadenza annuale o comunque dopo un periodo ragionevolmente adeguato a valutare e/o rivalutare gli impieghi a scopo terapeutico della *"cannabis"* alla luce dei dati che si renderanno disponibili;

4. di trasmettere il presente documento al Dipartimento regionale Salute e Servizi sociali, alle Aziende, Enti e Istituti di ricerca a carattere scientifico del SSR affinché provvedano a darne ampia diffusione a tutti gli operatori sanitari interessati;
5. di pubblicare Il presente provvedimento sul sito web istituzionale dell'Agenzia Sanitaria Regionale della Liguria: www.arsliguria.it;
6. di dare atto che il presente provvedimento non comporta oneri a carico dell'ARS;
7. di dare atto che il presente provvedimento è composto da n. 4 pagine e da n. 1 allegato di n. 33 pagine.

Il Commissario Straordinario
ARS Liguria
(Dott. G. Walter Locatelli)



**RACCOMANDAZIONI PER LA
PRESCRIZIONE E GESTIONE
DELLA PREPARAZIONE GALENICA MAGISTRALE A BASE DI
CANNABINOIDI A CARICO DEL SSR LIGURE**

Documento basato sul consenso delle reti di:

- ✦ cure palliative*
- ✦ farmaceutica*
- ✦ terapia del dolore*

*Redazione a cura di:
Monica Bonfiglio - Terapia del dolore - ASL 4*

Coordinamento a cura di ARS

SCOPI E METODI DEL DOCUMENTO

Con Legge Regionale n. 26/2012, modificata dalla Legge Regionale n. 28/2013, è stata resa possibile, in Liguria, l'erogazione a carico del SSR delle preparazioni galeniche a base di Cannabis sativa (*C. sativa*).

I preparati a base di cannabinoidi sono stati usati fin dall'antichità per gli effetti psicotropi ma è recentemente, con la scoperta dei recettori endogeni, che si sono ipotizzate importanti proprietà terapeutiche che meritano di essere studiate, soprattutto per quanto riguarda l'applicazione in terapia del dolore.

Per promuovere maggior chiarezza nei rapporti fra i servizi, operatori e pazienti, la Rete regionale di terapia del dolore, con il supporto delle cure palliative e delle farmacie ospedaliere liguri, ha lavorato alla redazione di un documento condiviso sulle indicazioni, procedure di gestione ed erogazione del preparato galenico.

Poiché la comunità scientifica non ha ancora chiarito i rischi ed i benefici e ancora meno dosaggi ed indicazioni, è stato fondamentale affrontare questa nuova opzione terapeutica senza pregiudizi e con interesse clinico speculativo.

Il gruppo di lavoro ha stabilito che in Liguria, per la prescrizione della terapia con preparati magistrali di *C. sativa* a carico del SSR, l'utente deve far riferimento al Centro di medicina del dolore e cure palliative dell'ASL di appartenenza come unica struttura abilitata; nell'area metropolitana di Genova le farmacie delle Aziende ed Enti ospedalieri possono erogare i medicinali prescritti dagli specialisti afferenti alle stesse Aziende.

Per i pazienti sotto i 25 anni la prescrizione è demandata all'IRCSS Gaslini, sulla base delle considerazioni espresse oltre (v. pagg. 15-16).

Inoltre è stata inserita la documentazione per la registrazione dei casi arruolati e la creazione un database utile alla discussione e alla valutazione scientifica.

Descrizione del contesto

In considerazione della difficoltà di essere guidati nella pratica clinica da rigorose evidenze scientifiche, a causa della scarsa produzione di studi controllati, la metodologia di lavoro è stata quella di conferenza di consenso fra i diversi gruppi: algologi-palliativisti e farmacologi liguri.

Questo documento rappresenta un indirizzo condiviso e disciplina sotto il profilo organizzativo e procedurale l'utilizzo delle preparazioni galeniche a base di cannabinoidi, in particolare a base di "*Bedrocan* ", quale ausilio terapeutico a carico del servizio sanitario regionale ligure.

È stata eseguita anche la revisione critica sugli aspetti giuridici del consenso informato dal referente medico legale.

Costituzione del gruppo di lavoro

Alla redazione di questo documento hanno partecipato i componenti della rete regionale di terapia del dolore, della rete di cure palliative e delle farmacie ospedaliere liguri al fine di:

- assicurare una valutazione quanto più possibile completa dei benefici e degli effetti avversi di questa terapia
- garantire una più corretta integrazione della dimensione organizzativa, gestionale ed economica

Esplicitazione delle criticità

Il gruppo di lavoro si è proposto di elaborare uno strumento da utilizzare come base per operare scelte sull'organizzazione del proprio servizio aziendale, con particolare riferimento all'interazione con la farmacia ospedaliera responsabile dell'allestimento della preparazione galenica.

Obiettivo: proporre uno strumento di lavoro quotidiano in grado di promuovere la chiarezza nei rapporti fra servizi, operatori e pazienti, di facile contestualizzazione nelle diverse realtà operative.

Scopo

Definire:

- elezione del paziente;
- acquisizione del consenso informato e dell'impegno ad aderire alle condizioni di cura;
- gestione del Piano terapeutico e monitoraggio per la valutazione dell'efficacia terapeutica e della sicurezza della prescrizione;
- modalità di dispensazione.

Metodologia

Il gruppo di lavoro ha preso in esame la letteratura più aggiornata in merito all'utilizzo terapeutico della *C. sativa* e ha elaborato 'ex novo' un percorso operativo sperimentale condiviso sull'utilizzo del preparato galenico a base di "Bedrocan", in virtù delle esperienze già effettuate in Regione con tale specifico preparato.

Le pubblicazioni scientifiche di riferimento sono state identificate sia su segnalazione dei partecipanti, sia tramite ricerca su banche dati bibliografiche (Pubmed ecc.), e aggiornate al 2015.

La prima riunione del gruppo di lavoro si è svolta nella sede regionale ARS Liguria a dicembre 2014. In quella occasione si è decisa l'elaborazione del documento comune che partiva dalla bozza operativa dell'ASL4 Chiavarese e la cui implementazione è stata mutuata attraverso l'esperienza personale dei partecipanti al gruppo di lavoro, in considerazione delle implicazioni organizzative specifiche delle diverse realtà aziendali liguri.

Si è stabilito che la procedura avesse carattere sperimentale e si è previsto monitoraggio semestrale nel primo anno di applicazione; la revisione è prevista annualmente.

Responsabilità

Centri di medicina del dolore e/o cure palliative individuati dall'ASL di competenza	Presenza in carico dell'assistito Corretta applicazione della procedura.
Farmacia ospedaliera	Acquisto, preparazione magistrale e distribuzione all'assistito Corretta applicazione della procedura.
SC Farmaceutica	Rapporti con il Ministero della Salute -Vigilanza
Medico specialista	Valutazione evoluzione della patologia di base
Rete regionale terapia del dolore e cure palliative	Condivisione, discussione periodica e valutazione scientifica dei dati registrati (nel primo anno con incontri trimestrali)

Indicatori applicabili per il monitoraggio

Indicatori	Frequenza di elaborazione	Standard di riferimento	Standard atteso
N° di pazienti che interrompono la terapia/N° di pazienti trattati	annuale	Non esiste, si fara' riferimento allo storico	
N° di pazienti con beneficio/N° di pazienti trattati con dose giornaliera >18mg/die THC	annuale	Non esiste, si fara' riferimento allo storico	
N° di pazienti con beneficio/N° di pazienti trattati con dose giornaliera <=18mg/die THC	annuale	Non esiste, si fara' riferimento allo storico	

Normativa di riferimento

- Il D.P.R. 9.10.1990 n. 309 di approvazione del Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, e successive modifiche e integrazioni;
- Il D.L. 17 febbraio 1998 n. 23, convertito in legge 8 aprile 1998 n. 94 che disciplina l'impiego delle preparazioni magistrali per indicazioni " off label (art. 5);
- La legge 15.03.2010 n. 38 riguardante l'accesso alle cure palliative e alle terapie del dolore;
- Il D.L. 20/03/2014 n. 36 convertito con modificazioni nella L. 16.05.2014 n. 79.

- il D.L.vo 24 aprile 2006 n. 219 e successive modifiche e integrazioni di attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;
- il D.M. 31 gennaio 2006, pubblicato sulla G.U. n.161 del 14 marzo 2006, di modificazione del D.M. 11 febbraio 1997, recante: «Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero».
- Il decreto del Ministero della Salute 23/01/2013 con il quale sono state aggiornate le tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni, per l'inserimento nella Tabella II, Sezione B, dei medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture).
- Il decreto ministeriale 9 novembre 2015 ad oggetto: “Funzioni di organismo statale per la cannabis previsto dagli art. 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961 come modificata nel 1972”, pubblicato sulla G.U. n. 279 del 30.11.2015, che disciplina la produzione nazionale e specifica le modalità di impiego, la prescrizione, l'allestimento, la dispensazione e il monitoraggio delle preparazioni magistrali a base di cannabis.
- L.R. n. 26 del 3.08.2012 ad oggetto: “ Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche”, pubblicata sul BURL n. 13 del 7.08.2012, come modificata dalla legge n. 28 del 9/08/2013
- Circolare Regione Liguria protocollo n. 209213 del 9/12/2013

Premessa¹

I cannabinoidi o cannabinoli sono sostanze chimiche accomunate dalla capacità di interagire con i recettori cannabinoidi e si possono presentare sotto tre forme :

- *Endocannabinoidi*, derivati dell'acido arachidonico come l'*anadamide* prodotto nell'organismo come altri neurotrasmettitori endogeni. 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. E' grazie alla scoperta dei recettori endogeni per i cannabinoidi che la ricerca farmaceutica ha prodotto i derivati sintetici e la medicina sta rivalutando i preparati galenici ottenuti da parti della pianta di *C. sativa*.

- *Cannabinoidi sintetici*, come indicato dal nome, sono molecole analoghe ai cannabinoidi naturali, ma di natura sintetica. Vengono cioè progettate nell'ambito della ricerca scientifica e sintetizzate nei laboratori chimico-farmaceutici con l'obiettivo di individuare molecole che conservino alcune proprietà del THC, privandole però degli effetti psicotropi. Tra questi preparati sono attualmente in commercio un derivato sintetico del delta-9-tetraidroacannabinolo *nabilone*, nome commerciale "*Cesamet*", e una variante stereochimica 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 del vomito nei pazienti in chemioterapia antitumorale e non sono in commercio in Italia.
- *Fitocannabinoidi*, le centinaia di composti chimici presenti nella pianta di *C. sativa*. Ad oggi ne sono stati identificati una settantina di cui i due tipi più rilevanti per gli effetti terapeutici sono il *THC* (*tetraidroacannabinolo*) responsabile degli effetti psicotropi e *CBD* (*cannabidiolo*), l'altra molecola attiva che sembrerebbe avere proprietà protettive antipsicotiche a controbilanciare alcuni degli effetti del THC.

In Italia il primo farmaco a base di cannabinoidi approvato è stato il *Sativex* (determina AIFA pubblicata sulla GU del 30 aprile 2013). È uno spray oromucosale composto dai due principi attivi THC e CBD, estratti dalla pianta *C. sativa*. È soggetto a prescrizione con compilazione delle schede del registro AIFA per il controllo della spasticità nella Sclerosi Multipla quando altri trattamenti non hanno ottenuto beneficio o si sono verificati eccessivi gli effetti collaterali.

Sono inoltre reperibili alcuni tipi di preparati con concentrazioni standardizzate dei principi attivi come "*Bedrocan*" (THC 19% e CBD 1%), "*Bedrobinol*" (THC 12% e CBD minore dell'1%), "*Bediol*" (6% THC e CBD 7,5%), "*Bedrolite*" (THC minore dello 0,4% e CBD 9%) e "*Bedica*" (THC 13,5% e CBD minore dell'1%).

In Regione Liguria viene maggiormente utilizzato a scopo analgesico per le preparazioni galeniche magistrali **Cannabis Flos var. "Bedrocan®"** prodotto da Bedrocan BV su richiesta dell'ufficio della Cannabis medicinale (BMC) del Ministero della salute olandese; utilizza le infiorescenze della Cannabis ottenute dalla pianta femminile di tre specie distinte.

Attuali conoscenze sull'uso terapeutico della cannabis

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha fornito una serie di informazioni sui possibili usi medici di alcuni componenti della cannabis per coadiuvare il trattamento

di alcune patologie o ridurre fastidiosi sintomi correlati a varie malattie (nausea, vomito ecc.). Purtroppo gli studi scientifici in merito agli effetti analgesici della cannabis sugli umani sono disomogenei, con casistiche ridotte e importanti differenze riguardanti i dosaggi e le preparazioni; alcuni si riferiscono alla via inalatoria, altri a quella orale e endovenosa.⁹

A fronte di questa disomogeneità delle sperimentazioni e della pratica clinica, si assiste ad una loro, sempre maggiore, espansione a livello mondiale, con conseguente dimostrazione empirica dell'efficacia terapeutica dei cannabinoidi. A questo proposito, dalle pubblicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), risulta che i medicinali cannabinoidi trovano indicazione nel trattamento della nausea e del vomito in pazienti affetti da neoplasie ed AIDS, sottoposti a cure con farmaci antiblastici e antivirali².

Altri usi terapeutici si stanno studiando in sperimentazioni cliniche sull'uomo e riguardano il trattamento dell'asma e del glaucoma, inoltre, la ricerca ne sta valutando l'attività antidepressiva, anticonvulsivante, antispastica, antitumorale e come stimolanti dell'appetito.

Per quanto riguarda l'utilizzo antalgico l'uso di cannabis terapeutica per il trattamento del dolore oncologico refrattario alle terapie con oppioidi è controverso anche se da alcune sperimentazioni scientifiche risulterebbe utile a ridurre i dosaggi di morfina e i suoi analoghi nei trattamenti cronici. La necessità di aumentare sistematicamente i dosaggi degli analgesici oppiacei può portare alla comparsa di effetti indesiderati, talvolta anche di grave entità, come il blocco intestinale, pertanto la contemporanea somministrazione degli oppiacei con i derivati della cannabis ridurrebbe la probabilità dell'instaurarsi di tali effetti indesiderati.³

Per quanto riguarda l'utilizzo a scopo antalgico ancora molto è da conoscere. Ricerche sperimentali hanno dimostrato che i cannabinoidi agiscono sulla trasmissione nervosa degli stimoli nocicettivi (via ascendente) e sulla via inibitoria di modulazione della trasmissione, sia a livello centrale che periferico. Questo filone di ricerca è importante perché gli stimoli dolorosi prolungati portano ad una serie di cambiamenti biochimici con alterazioni neuronali espresse clinicamente dalla distorsione della sensibilità e persistenza del dolore non controllati da altri analgesici, come per esempio la morfina.¹⁰

Meccanismo d'azione

I cannabinoidi possono modulare l'umore e le trasmissioni nervose (incluso il dolore) inibendo il rilascio di una vasta gamma di neurotrasmettitori sia periferici che centrali (l'acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina, la 5 idrossitriptamina, l'acido gammaaminobutirrico, glutammato, colecistochinine, ecc.) e producendo numerosi

effetti sistemici (Tab.1). Il meccanismo antiemetico, promotore dell'appetito e immunomodulatore non è stato ancora totalmente chiarito.

La pianta di *C. sativa* contiene al suo interno una settantina di principi attivi, l'unico ricosciuto ad azione stupefacente è il THC. Il secondo principio attivo principale, con interessanti proprietà terapeutiche è il cannabidiolo (CBD), un cannabinoide non psicoattivo, quindi privo di effetti sul cervello. Il CBD non solo è utile per alleviare spasmi e dolori muscolari, ma è anche in grado di modulare l'azione del THC a livello cerebrale prolungandone la durata e limitandone gli effetti collaterali, altri cannabinoidi con effetti terapeutici includono il cannabigerolo (CBG), che ha effetti antinfiammatori e la tetraidrocannabinivarina (THCV) in fase di studio per l'epilessia e il M. di Parkinson. L'effetto di modulazione del CBD e di altri cannabinoidi – assenti nelle preparazioni sintetiche – potrebbe spiegare la minore efficacia dei farmaci di sintesi.

Farmacodinamica

Agiscono sui recettori dei cannabinoidi di cui –ad oggi – se ne conoscono 2 tipi CB₁ e CB₂. I primi sono distribuiti nel SNC (sistema nervoso centrale) e gli altri più periferici nel sistema immunitario e nel tratto gastroenterico.

Farmacocinetica

Assorbimento

E' determinato dalla via di somministrazione.

Quando inalata dal polmone, la sostanza passa nel sangue e in 15' massimo al cervello e si ha la massima manifestazione degli effetti psichici e fisici. L'assorbimento per via inalatoria dipende anche dal riscaldamento della sostanza, dal numero di inalazioni e dalla capacità polmonare.

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 minuti con effetto massimo raggiunto due o 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, questo soprattutto per l'effetto del primo passaggio epatico.

Distribuzione

Dopo l'assorbimento, le sostanze cannabinoidi sono distribuite in tutto l'organismo. La concentrazione più precoce avviene negli organi maggiormente irrorati come cervello, polmoni, cuore e reni. Una quota di dronabinolo si deposita nel grasso e i suoi metaboliti si legano alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è 10 Lt/Kg di peso corporeo.

Eliminazione

Nel fegato gli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 del citocromo P450 convertono il dronabinolo a 11-idrossi-THC (11-OH-THC), metabolita biologicamente attivo.

L'11-OH-THC viene poi convertito in 9-carbossi-THC (THC-COOH), biologicamente inattivo e in altri metaboliti.

L'emivita di eliminazione del dronabinolo e del 11-OH-THC è di 25-36 ore.

I metaboliti del dronabinolo sono presenti nelle urine anche settimane dopo l'ultima assunzione.

Effetti collaterali

Acuti

Gli effetti collaterali psichici conosciuti sono sedazione, euforia ("high"), disforia, paura di morire, sensazione di perdere il controllo, diminuzione della memoria, alterata percezione del tempo, depressione, allucinazioni. Nel caso di forti effetti di questo tipo la persona colpita va portata in un posto tranquillo e rassicurata che non sta succedendo niente di grave e che presto questi effetti passeranno. La cognizione e la performance psicomotoria sono indebolite. Una discreta riduzione di performance psicomotoria può essere osservata fino a 24 ore dopo la somministrazione di THC.

Effetti collaterali fisici frequenti sono secchezza delle fauci, disturbi del movimento, debolezza muscolare, cattiva articolazione della parola, aumento della frequenza cardiaca, diminuzione della pressione arteriosa in posizione eretta, anche con capogiri. In posizione orizzontale, la pressione arteriosa può essere leggermente aumentata. Rari effetti collaterali sono nausea e cefalea. Tutti gli effetti collaterali acuti sono dipendenti dalla dose e in genere scompaiono entro alcune ore o da 1 a 3 giorni senza trattamenti specifici.

A lungo termine

E' descritto lo sviluppo di tolleranza per molti degli effetti, tra cui gli effetti psichici, le alterazioni psicomotorie, gli effetti su cuore e circolazione, gli effetti sul sistema endocrino, la pressione endo-oculare, e gli effetti antiemetici. La tolleranza può apparire entro alcune settimane con dosi ripetute, in misura diversa per i diversi effetti.

La cannabis ha potenzialmente la capacità di determinare dipendenza (addiction)-tab.2. Da dati epidemiologici emerge che circa il 10% dei consumatori abituali ne diventano dipendenti (meno che per l'alcool 15%, la nicotina 32% e gli oppioidi 23%)².

Il decorso di una psicosi può essere influenzato sfavorevolmente. In persone vulnerabili, l'esordio di una psicosi può essere accelerato o scatenato⁵

I cannabinoidi possono avere effetti complessi sugli ormoni sessuali maschili e femminili, di scarsa rilevanza con dosi terapeutiche. Occasionalmente sono stati descritti cicli mestruali senza ovulazione e riduzione della produzione di sperma.²⁰ In studi su animali, alte dosi di THC sopprimono diversi aspetti del sistema immunitario. Anche a basse dosi, sono stati riscontrati effetti sia immunosoppressivi che immunostimolanti.

Tab.1 Effetti sistemici

Cardiovascolari :

- tachicardia, ipotensione,
- riduzione della funzionalità cardiaca : LVED,EF Stroke index

CNS :

- deficit cognitivi: percezione ,memoria, tempo di reazione, ordinazione

Polmonari:

- broncodilatazione

Gastrointestinali

- riduzione della motilità, rallentamento dello svuotamento gastrico

Muscoloscheletrici

- riduzione di forza muscolare

Endocrini

- nell'uso cronico riduzione della produzione di testosterone e sperma

Altri

- riduzione della pressione endooculare, arrossamento congiuntivale (via inalatoria)

Overdose

Una overdose può causare depressione o sentimenti di paura o anche panico, sintomi che spariscono spontaneamente in poche ore. La gestione dell'overdose prevede l'uso di benzodiazepine (diazepam e.v.) e beta bloccanti (propranololo e.v.) per la tachicardia.

Effetti avversi

Un nuovo documento, elaborato dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con il Ministero della Salute e con l'AIFA, propone come strumento di monitoraggio controllo e analisi delle reazioni avverse ai prodotti a base di cannabis una scheda, che si può scaricare in pdf all'indirizzo: http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda_fito.pdf

Tab.2 Criteri diagnostici per la dipendenza da sostanze - secondo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*

Dipendenza = modalità patologica d'uso di sostanza che conduce a menomazione o a disagio clinicamente significativi, come manifestato da tre o più delle condizioni seguenti, che ricorrono in qualunque momento dello stesso periodo di 12 mesi:

tolleranza, così definita

- il bisogno di dosi notevolmente più elevate della sostanza per raggiungere l'intossicazione o l'effetto desiderato
- un effetto notevolmente diminuito con l'uso continuativo della stessa quantità della sostanza

astinenza, come manifestata da ciascuno dei seguenti sintomi

- comparsa della caratteristica sindrome astinenziale sostanza-specifica
- la stessa sostanza o una strettamente correlata è assunta per attenuare o evitare i sintomi di astinenza
- la sostanza è spesso assunta in quantità maggiori o per periodi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto
- desiderio persistente e tentativi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso della sostanza
- una grande quantità di tempo viene spesa in attività necessarie a procurarsi la sostanza ad assumerla o a riprendersi dai suoi effetti
- interruzione o riduzione di importanti attività sociali, lavorative o ricreative a causa dell'uso della sostanza
- uso continuativo della sostanza nonostante la consapevolezza di avere un problema persistente o ricorrente, di natura fisica o psicologica, verosimilmente causato o esacerbato dalla sostanza

Indicazioni per la prescrivibilità dei preparati galenici

Come principio generale il gruppo di lavoro ha concordato che l'uso del preparato galenico a base di cannabinoidi va riservato ai casi in cui non si possa ricorrere ad altre soluzioni terapeutiche in commercio perché inefficaci oppure si vuole sfruttare la sinergia con esse per contenerne gli effetti collaterali, riducendone il dosaggio (Tab.3).

Tab. 3 Indicazioni alla terapia con preparati galenici di C. sativa

1. nausea e vomito e dolore, in corso di chemio e radioterapia refrattari alle terapie in commercio
2. riduzione dell'appetito e del peso corporeo nei pazienti HIV/AIDS
3. dolore muscolare da spasticità nei pazienti mielolesi, con patologie neurologiche o con fibromialgia refrattari ad altre terapie in commercio
4. la fatigue, e il peggioramento dell'umore nel paziente oncologico ed "end- stage"
5. dolore cronico già trattato con analgesici in commercio al fine di ridurre il dosaggio e contenerne gli effetti collaterali (per es. gli oppioidi)
6. dolore cronico moderato-severo refrattario a terapie farmacologiche in commercio

1. Nel paziente oncologico il controllo del vomito indotto da chemioterapia (CINV) resta per alcuni casi ancora un problema.¹² Nonostante farmaci come gli inibitori del re-uptake della serotonina e gli inibitori della neurochinina-1 abbiano ridotto il tasso di emesi acuta, in molti casi non sono in grado di ridurre e prevenire la nausea o gestire la CINV tardiva e la CINV episodica acuta.
2. Servono studi con più casistica e a lungo termine poiché la forza dei lavori in letteratura è debole per dimostrare l'efficacia e la sicurezza della cannabis e dei cannabinoidi nei pazienti HIV/AIDS.²
3. Nelle patologie neurodegenerative accompagnate da spasticità (rigidità muscolare), crampi muscolari dolorosi, dolore alle estremità, tremori, disfunzione vescicale, ecc. le terapie in commercio per controllare questi sintomi possono presentare importanti effetti collaterali. Nei due studi più

importanti su questa popolazione di malati condotti in Gran Bretagna, gli autori osservano un miglioramento oggettivo della mobilità, un miglioramento soggettivo della spasticità, dolore, qualità del sonno e condizioni generali. Osservano inoltre una riduzione dei ricoveri a fronte di una bassa incidenza di effetti collaterali con una dose massima giornaliera di THC 25 mg ^{13,14}

4. La “fatigue” non solo del paziente oncologico ma anche nel paziente “end stage”. Vi è ormai una comprovata evidenza che la sofferenza globale dei malati cronici terminali non affetti da cancro è sovrapponibile a quella dei malati neoplastici.¹⁹ Anche nei malati cronici non oncologici con malattie in fase di rapida progressione risulta eticamente doveroso e clinicamente appropriato evitare terapie sproporzionate per eccesso, avviando un tempestivo approccio palliativo con l’obiettivo di migliorare la qualità della vita residua del malato
5. Negli studi sperimentali è dimostrata l’azione sinergica sul dolore di cannabinoidi e oppiacei ^{15,16}
6. L’unico lavoro in letteratura che abbia dimostrato una equivalenza analgesica con un oppioide è del 1975 di Noyes, che osservava la corrispondenza di analgesia fra 10 e 20 mg di THC orale e 60 e 120 mg di codeina. ¹⁸

Modalità di somministrazione e dosaggio

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

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

Perciò il medico dovrà valutare caso per caso decidendo il dosaggio più opportuno. Rispetto all’assunzione per via inalatoria, quella orale rende più difficile la titolazione del farmaco per due motivi:

1. il sequestro del farmaco nel grasso ne permette un rilascio lento e variabile;

2. il passaggio enteroepatico dove il THC è metabolizzato porta ad una concentrazione in circolo del principio attivo non prevedibile soprattutto se il paziente ha in corso altre terapie farmacologiche.⁶

Nella scheda tecnica del produttore, il Ministero della salute olandese raccomanda di iniziare con la dose più bassa possibile⁷, senza però indicare specificatamente quale sia.

In letteratura i dosaggi utilizzati nelle sperimentazioni possono variare notevolmente in base principalmente alla patologia indagata ed al tipo di materia prima utilizzata (pianta secca, estratti fluidi, THC puro ecc).

Ad oggi perciò non esiste un protocollo codificato di impiego.

E' fondamentale ricordare che i cannabinoidi sono liposolubili e si accumulano nel tessuto adiposo che li rilascia lentamente. Questo fa sì che le prime somministrazioni possano sembrare inefficaci, tuttavia il successivo rilascio di principi attivi da parte del tessuto adiposo innalza la frazione attiva circolante.

E' consigliabile iniziare con dosaggi bassi e somministrarli per due settimane prima di prendere in considerazione l'aumento del dosaggio.

Nei trials clinici, una volta raggiunto il dosaggio terapeutico, non è stata osservata la necessità di aumentare ulteriormente la dose di farmaco per mantenerne l'efficacia terapeutica.

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 e alti dosaggi maggiori di 18 mg THC/die. ¹¹

Indizio utile per determinare la dose massima tollerata è la *manifestazione* di effetti collaterali: alla loro comparsa è necessario ridurre gradualmente il dosaggio somministrato.

Il nostro gruppo di lavoro ha stabilito che il farmaco va titolato con dosi crescenti e che **2 g/die di "Bedrocan" (19% THC = 380 mg/die) è il dosaggio massimo erogabile a carico del SSR.**

Tale riferimento potrà essere riconsiderato alla luce dei dati ottenuti durante il periodo di osservazione che seguirà l'emissione del presente documento.

L'infiorescenza di cannabis, per poter rilasciare il proprio principio attivo, deve essere riscaldata a 90°C, a questo scopo viene preparata in forma di the' o più precisamente di decotto. Il "Bedrocan 19%" è la varietà più adatta per la preparazione del decotto.
(22)

Nel 2006 il Bureau voor medical cannabis del Ministero della Salute olandese ha definito un protocollo standard per la preparazione del decotto:

- aggiungere 1 g di cannabis a 1 Lt di acqua bollente e lasciare a fuoco lento per 15 minuti. Filtrare le parti mediante un comune setaccio da thè. Può essere consumato subito o conservato in frigo per 5 giorni.

Al posto dell'acqua può essere usato come solvente il latte intero, con le stesse modalità.

Un lavoro ⁽²³⁾ del 2007 di A. Hazecamp e coll. Ha evidenziato con buona significatività statistica che:

- per quanto riguarda il principio attivo, non c'è differenza significativa tra il preparato di 1 L o di 250 ml
- variando il tempo di ebollizione da 10 a 30 minuti è stato registrato un aumento del THC tempo dipendente senza formazione di prodotti di degradazione
- l'aggiunta di panna per caffè in polvere è risultata un'alternativa facile e sicura per la conservazione a breve termine

VIA ORALE

Bere una tazza/die (0,250 Lt), calda, preferibilmente alla sera. Va ricordato che scegliendo questa via di somministrazione si impiegheranno due settimane prima di raggiungere il massimo effetto, e solo allora se non si è ottenuto beneficio si potrà prescrivere un'altra tazza (0,250 Lt) da bere anche al mattino.

La biodisponibilità di THC è del 5-20% e del CBD del 13-19%: il picco ematico di concentrazione è raggiunto in 1-3 ore dall'assunzione.

VIA INALATORIA (vaporizzatore)

Sconsigliato il fumo per le conseguenze dannose sul polmone: alterazioni delle membrane mucose e riduzione della resistenza alle infezioni. Per limitare il danno provocato dai prodotti di combustione può essere utilizzato il vaporizzatore.

Le somministrazioni vanno ripetute 1-2 volte al giorno aspettando 5-15 minuti fra un'inalazione e l'altra. Se si sceglie questa via, va posta molta attenzione al dosaggio se si passa da un preparato ad altro con diverse percentuali dei principi attivi. Per arrivare allo steady state del dronabinolo occorreranno due settimane

Controindicazioni

Sconsigliato l'uso in pazienti con disturbi psicotici (per es schizofrenia) e nei pazienti etilisti .

Nei pazienti con aritmie cardiache o angina pectoris, cardiopatia grave si può incrementare il dosaggio lentamente, sulla base degli effetti cardiaci.

Da evitare l'uso in gravidanza e durante l'allattamento .

Da evitare negli adolescenti, fino a 25 anni: il THC può interferire con la formazione delle connessioni assinali fra neuroni in aree del cervello che controllano funzioni come l'attenzione , apprendimento, consapevolezza e memoria. ⁸

Possono costituire eccezione i pazienti pediatrici con grave lesione neurologica e/o in cure palliative.

Presa in carico del paziente da parte del centro di medicina del dolore

Il paziente che afferisce all'ambulatorio di medicina del dolore potrà essere inviato dal MMG o dallo specialista.

Se non presente, verrà richiesta una valutazione specialistica aggiornata della patologia di base.

Il piano analgesico sarà deciso dal medico algologo sulla base dei riscontri clinici ottenuti con le terapie convenzionali e del consulto con i colleghi curanti dopo aver vagliato tutte le altre opzioni terapeutiche .

Il medico algologo e il paziente devono essere aperti a una valutazione critica dell'argomento, ed il paziente dovrà essere edotto in modo esaustivo sulle diverse possibilità terapeutiche. A ulteriore tutela e garanzia si impone l'obbligo della firma sia del consenso informato che dell'impegno ad aderire da parte del paziente alle condizioni di cura .

Requisiti per la prescrizione

La procedura fa riferimento alle strutture di terapia antalgica e di cure palliative pubbliche.

Il paziente deve aver completato il percorso diagnostico-terapeutico specialistico relativo alla sua patologia di base (documentazione aggiornata).

La prescrizione di cannabis sarà fatta quando altre terapie farmacologiche hanno fallito o hanno prodotto importanti effetti collaterali non gestibili diversamente.

Casi selezionati possono essere i bambini e adolescenti con grave lesione neurologica e/o in cure palliative senza altre opportunità terapeutiche , fermo restando il rapporto rischio/beneficio ovviamente favorevole al paziente.

Modulistica

Qualora si decida di impostare la terapia con cannabis il medico algologo/palliativista:

- ottiene copia firmata dal paziente (o dal tutore legale) del **consenso informato** (Modulo A) consegnando la scheda informativa (Modulo B);
- ottiene copia firmata dal paziente (o dal tutore legale) della dichiarazione di impegno ad aderire alle condizioni di cura (Modulo C);
- compila la **scheda personale** del paziente (Modulo D), lo iscrive nel **registro pazienti** del Centro prescrittore (Modulo E) come da numerazione continua e crescente.

Il medico consegna all'assistito il **modulo di prescrizione** (Modulo F), per l'approvvigionamento gratuito e in forma anonima, presso la farmacia ospedaliera a cui afferisce il centro prescrittore.

Il registro dei pazienti arruolati con la corrispondenza fra codice numerico e nome viene conservato dal centro di Medicina del Dolore così come la scheda personale aggiornata ad ogni visita di controllo per la nuova prescrizione

Prescrizione

La prescrizione deve essere redatta su apposito modulo riportante i dati richiesti dalla normativa vigente per la ricetta non ripetibile (Legge 94/1998).

Dovrà pertanto essere previsto quanto segue:

- per quanto riguarda i dati anagrafici, deve essere riportato un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in possesso del medico che consenta, in caso di richiesta, di risalire all'identità del paziente trattato.
- devono essere riportate le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla preparazione
- deve essere riportata la dichiarazione che è stato acquisito il consenso informato.

La prescrizione viene essere consegnata all'assistito che si recherà presso la Farmacia ospedaliera per l'allestimento e la successiva consegna del farmaco.

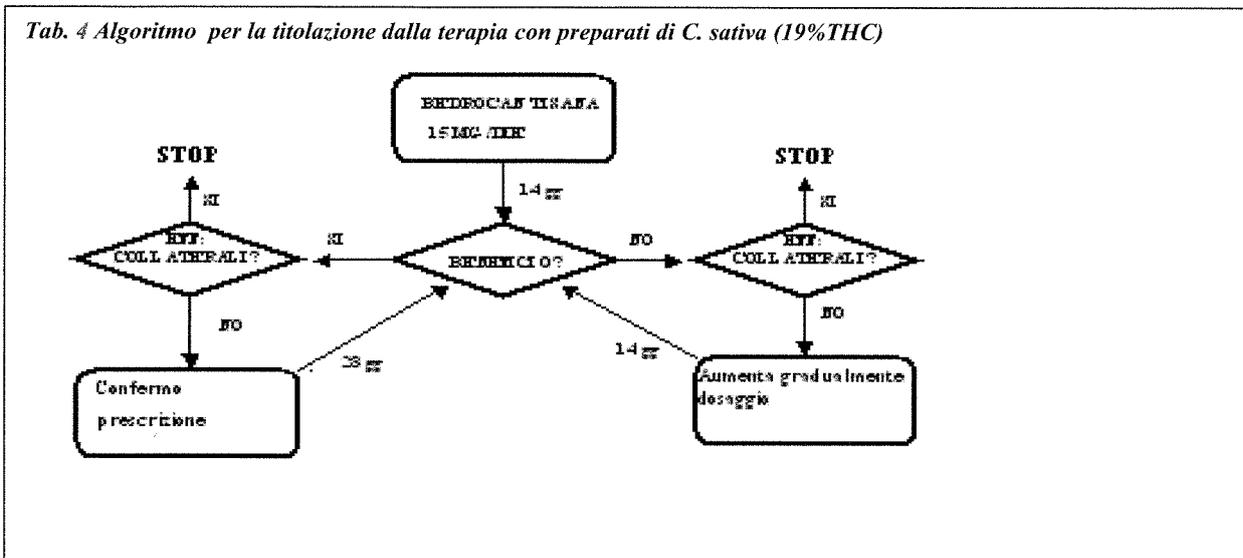
La durata della prescrizione segue quanto normato della legge 94/1998, dove si precisa che la durata è di 30 giorni in quanto ricetta RNR.

Posologia

La tabella 4 riporta alcune indicazioni su possibili dosaggi di partenza per la titolazione del farmaco "Bedrocan" (THC al 19%) sul paziente, con incrementi settimanali preferibilmente di 15 mg/die di "Bedrocan" fino ad un massimo di 2 g/die di "Bedrocan".

Tali dosaggi sono da ritenersi massimi anche ai fini dell'erogabilità del preparato galenico da parte del SSR.

Tab. 4 Algoritmo per la titolazione dalla terapia con preparati di *C. sativa* (19%THC)



Si definiscono formulazioni standard (dose banding)

Tabella 5, esemplificativa per formulazioni e corrispondenza con principio attivo

Tab. 5
Bedrocan (19%THC) grammi corrispondenza con
THC in milligrammi

Bedrocan grammi	THC milligrammi
0,015	2,8
0,03	5,7
0,05	9,5
0,08	15,2
0,1	19
0,13	24,7

Follow up

Si stabiliranno visite di controllo cadenzate secondo le modalità ritenute più opportune da ciascun centro (più ravvicinate in fase di titolazione e poi a cadenza mensile in fase di mantenimento) - un modello già collaudato in alcune ASL regionali prevede la titolazione ogni 7-15 giorni e il mantenimento ogni mese.

Sospensione della terapia

Si sospenderà la terapia se:

- Inefficace (essendo una sostanza liposolubile è consigliato attendere almeno quindici giorni per valutarne l'effetto)
- Effetti collaterali presenti (andrà sempre fatta una valutazione rischio/beneficio non esistendo EBM in merito)
- Non aderenza alle prescrizioni o a alla dichiarazione di impegno da parte del paziente

Sicurezza

In assenza di studi di sicurezza il paziente verrà rivalutato periodicamente registrando i dati clinici nelle scheda del paziente.

Preparazione

A seguito dell'acquisizione della ricetta, la Farmacia ospedaliera provvederà ad allestire la preparazione seguendo le istruzioni operative interne.

Provvederà inoltre ad effettuare le operazioni di registrazione previste dalla normativa vigente (DPR 309/1990 e successive modifiche ed integrazioni) .

Adempimenti successivi a carico delle farmacie

Con cadenza mensile, copia delle prescrizioni acquisite dalla Farmacia ospedaliera, dovranno essere trasmesse alla U.O. Farmaceutica territoriale di competenza per il successivo inoltro al Ministero della Salute.

Tutte le Aziende ed Enti Sanitari della Regione sono tenuti a rendicontare i consumi nei Flussi Ministeriali secondo quanto dettagliato nelle specifiche della Farmaceutica Erogazione Diretta e Farmaceutica Erogazione Ospedaliera

In particolare i codici utilizzabili per la rendicontazione sono di seguito riportati:

DESCRIZIONE	CODICE FORMULA
BEDROCAN 19% FLOS 54 MG	G00254007
BEDROCAN 19% FLOS 90 MG	G00254008
BEDROCAN 19% FLOS 25 MG	G00254002
BEDROCAN 19% FLOS 50 MG	G00254003
BEDROCAN 19% FLOS 100 MG	G00254004
BEDROCAN 19% FLOS 200 MG	G00254005
BEDROCAN 19% FLOS 15 MG	G00254009
BEDROCAN 19% FLOS 20 MG	G00254010
BEDROCAN 19% FLOS 30 MG	G00254011
BEDROCAN 19% FLOS 40 MG	G00254012
BEDROCAN 19% FLOS 60 MG	G00254013
BEDROCAN 19% FLOS 70 MG	G00254014
BEDROCAN 19% FLOS 80 MG	G00254015
CANNABIS FLOS. 0,56 G	G00254006
CANNABIS FLOS. 0,33 G	G00254001

BIBLIOGRAFIA

1. Mayo Clinic Proc February 2012.87(2):172-186 www.mayoclinicproceedings.org
2. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS (Review). The Cochrane Collaboration 2013
3. Mohamed Ben Amar: Cannabinoids in medicine: a review of their therapeutic potential" *Journal of Ethnopharmacology* 105 (2006)1-25
4. Sandra P. Welch, Billy R. Martin The pharmacology of marijuana. In principles of addiction medicine 249-260
5. C. Henquet et al: Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis and psychotic symptoms in young people *BMJ* 2005 330:11
6. Kumar Hn et AL Pharmacological actions and therapeutics of cannabis and cannabinoids *Anaesthesia* 200156c1059-1061
7. Ministry of Health, Welfare and Sports Office Medicinal Cannabis P.O.Box 16144 2500 BC The Hague The Netherlands
8. Nora D. et Al "Adverse health effects of marijuana use" *NEJM*2014;370 2219-27
9. J.M. Walker, S.M. Huang "Cannabinoid analgesia " *Pharmacology & Therapeutics* 95 (2002) 127-135
10. J.M. Walker et Al The neurobiology of cannabinoid analgesia *Life Sciences* V, ol. 65, Nos. 627,p p. 665413.1999
11. Zuurman L et Al Biomarkers for effects of cannabis and THC in healthy volunteers *British Journal of clinical pharmacology* 2008 67:1 5-21
12. Todaro B " Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 68:2575
13. Zajicek et al « Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study multicenter randomised placebo controlled trial 2003 the *Lancet* 362,1517-1526
14. Fox et AL « The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis *neurology* 62 1105.11092004
15. Iversen 2003Cannabis and the brain *Brain* 126, 1252.1270
16. Lynch and Clark 2003"Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non cancer pain *Journal of pain and symptom Management* 25, 496-498
17. Maldonado and Valverde 2003Participation of the opioid system in cannabinoid-induced antiception and emotional-like responses *European Neuropsychopharmacology* 13,401-410
18. Noyes 1975 The analgesic proprieties of delta-9-tetrahydrocannabinol e codeine *clinical pharmacology and therapeutics* 18, 84-89
19. GR Gristina et al 2014 Il percorso clinico e assistenziale nelle insufficienze croniche d'organo "end stage" *Recenti Prog Med* 105;9-24
20. Declan W. Et al 2003 "Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology" *Support Care Cancer* 11:137-143
21. The college of family physicians of Canada " Authorizing Dried Cannabis for Chronic Pain and Anxiety " September 2014
22. F. Firenzuoli Cannabis "erba medica "EDRA Edizioni 2015
23. Hazecamp A. et Al "Cannabis tea revised: a systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea 2007 *J. Ethnopharmacology*

FAC-SIMILE MODULISTICA

Modulo A

CONSENSO INFORMATO PER LA TERAPIA CON PREPARATO GALENICO A BASE DI THC 19%

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

- **principi attivi prescritti**
- **dosaggio**
- **modalità di somministrazione**
- **durata del trattamento**
- **implicazioni medico legali dovute all'assunzione di sostanze psicotrope durante l'utilizzo di macchinari (per esempio guida di autovettura)**

ed ai potenziali effetti collaterali ed avversi, come da nota informativa che mi viene consegnata, 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 copia della scheda informativa e sottoscrivo il modulo 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 _____

**NOTA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE IN TERAPIA CON
PREPARATO GALENICO A BASE DI THC 19%**

(da consegnare al paziente per la sottoscrizione del consenso informato)

Cos'è una sostanza psicotropa?

Le sostanze psicotrope sono medicinali a base di principi attivi ottenuti per sintesi chimica oppure per estrazione da piante conosciute fin dall'antichità, che agiscono sulle funzioni psichiche. L'attività farmacologica, quindi le indicazioni, sono differenti a seconda della classe del medicinale; le sostanze più note sono la morfina e gli oppiacei, potenti analgesici utilizzati nel trattamento degli stati dolorosi, le benzodiazepine ad attività ansiolitica ed ipnotica, i barbiturici utilizzati nel campo dell'anestesia e come anticonvulsivanti.

L'impatto sulla capacità cognitiva dei derivati della Cannabis sativa ad uso terapeutico e non ricreativo non è ancora totalmente chiarito .

Cos'è il Bedrocan o Cannabis sativa 19% THC ?

Gli unici prodotti che possono essere impiegati per l'allestimento delle preparazioni galeniche sono le sostanze vegetali esportate dall'Office for Medicinal Cannabis del Ministero della salute, del welfare e dello sport olandese. Tali prodotti, denominati "Bedrocan", "Bediol", "Bedrobinol" e "Bedica" sono regolarmente in commercio secondo quanto previsto dalle Convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti, in quanto oggetto di specifica autorizzazione dell'International Narcotics Control Board, INCB, ma sono sprovvisti di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi delle direttive comunitarie in materia di medicinali ad uso umano.

Non esistono quindi indicazioni terapeutiche autorizzate per tali sostanze vegetali, ai sensi delle direttive citate.

Prescrizione e normativa in materia di sicurezza stradale

Le prescrizioni di preparazioni magistrali sono regolamentate dall'articolo 5 del D.L. 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94.

La legge 38/2010 art. 1 tutela il diritto del cittadino ad accedere alla terapia del dolore; tuttavia, in assenza di specifici aggiornamenti normativi, è necessario richiamare quanto tuttora previsto dalle vigenti disposizioni in tema di sicurezza stradale (**Decreto Legislativo n. 285 del 30/04/1992 Nuovo Codice della Strada e**

s.m.i.), in particolare dall'art.119, dedicato ai requisiti di idoneità psico-fisica per conseguire e mantenere la patente di guida e dall' art.187, relativo al reato di "Guida in stato di alterazione psico-fisica per effetto della assunzione di sostanze psicotrope e/o stupefacenti".

La responsabilità di tale reato viene accertata quando esiste la prova sia della assunzione di sostanze stupefacenti o psicotrope, sia dello stato di alterazione psico-fisica, riconducibile alla stessa assunzione.

Al proposito, si riporta quanto disposto nell'"Allegato tecnico per la produzione di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis" al D.M. 9-11-2015: *"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 h dopo l'ultima somministrazione con cannabis per uso medico"*.

Interazioni

La Cannabis può dare effetti cumulativi se assunta contemporaneamente ad alcool, ansiolitici o oppiacei. Hanno effetto accelerante della metabolizzazione dei cannabinoidi, e di conseguenza ne diminuiscono la biodisponibilità, farmaci quali: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, troglitazone ed iperico.

Effetti collaterali

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

Gravidanza e allattamento

L'uso è controindicato in caso di gravidanza e allattamento.

La cannabis può avere effetti tossici sullo sviluppo fetale, la terapia con l'estratto standardizzato richiede l'uso di un valido metodo contraccettivo, che deve essere continuato per almeno tre mesi dopo l'interruzione della stessa. In caso di gravidanza si deve interrompere immediatamente la terapia.

Bambini e adolescenti

L'uso a lungo termine è sconsigliato quando il cervello è in fase di sviluppo, cosa che nell'uomo avviene fino a 21-22 aa., poiché sappiamo che i metaboliti attivi della Cannabis comportano cambiamenti nel cervello degli adolescenti come per esempio la diminuzione della sostanza bianca e l'aumento della grigia .

La cannabis può slatentizzare psicosi.

Tuttavia va fatta eccezione in caso di bambini ed adolescenti senza altre opportunità terapeutiche, fermo restando il rapporto rischio/beneficio ovviamente favorevole al paziente.

Sovradosaggio

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

È possibile che il paziente perda conoscenza. Generalmente i sintomi scompaiono spontaneamente nel giro di poche ore, comunque la sintomatologia può essere attenuata mediante la somministrazione di benzodiazepine. In caso di tachicardia si può somministrare un betabloccante. Nei casi più gravi si raccomanda il trasporto del paziente presso una struttura ospedaliera.

Dipendenza

La dipendenza fisica è presente così come per alcuni farmaci psicoattivi (beta bloccanti , analgesici, antidepressivi, benzodiazepine ecc.) ed è per questo che la prescrizione richiede il controllo medico .

L'inalazione di cannabis con un alto contenuto di dronabinolo aumenta il rischio di effetti collaterali psicologici: si evitano o riducono con la somministrazione orale (decotto).

Posologia e somministrazione

Nella cannabis i cannabinoidi sono presenti in forma inattiva: il riscaldamento li converte in molecole attive per decarbossilazione. Quindi qualunque via di somministrazione richiede prima il riscaldamento.

Vaporizzatore

Il vaporizzatore, utilizzato secondo scheda tecnica, permette il riscaldamento senza la combustione. Se dotato di termostato 180°/195°C è possibile riutilizzare la stessa cannabis per 2-3 volte .

Decotto

Versare la dose di cannabis nell'acqua fredda quindi far bollire 15 minuti con coperchio. Aggiungere 15 gr di latte intero (o 1,5 gr di latte in polvere) ogni 100 mg di cannabis. Dolcificare a piacere con zucchero o miele. Non filtrare le infiorescenze e ingerirle con il liquido permette di assumere anche eventuali sostanze attive rimaste nella parte vegetale e non perfettamente estratte con la decozione. Se si vuole consumare la tisana avanzata lo stesso giorno, mantenerla calda in un

thermos di vetro o metallo. Se si prepara per più giorni conservare nel frigo per cinque giorni. Va aggiunta una sostanza grassa per mantenere la concentrazione delle sostanze attive in equilibrio. Riscaldare sempre prima dell'assunzione.

Sport e viaggi

Cannabis è considerata sostanza dopante dal Comitato Olimpico (sez III lista delle sostanze proibite in condizioni particolari)

Se si deve passare la frontiera munirsi del certificato con la prescrizione e informarsi sulle leggi del Paese perché molte nazioni puniscono severamente l'importazione, l'uso o il possesso di cannabis.

Conservazione

Tenere custodite le cartine in un luogo asciutto e lontano dalla portata di altri .

Presenza di cannabinoidi nelle urine/sangue

Le tracce di cannabinoidi possono persistere per diverse settimane dopo la fine della cura.

Interventi chirurgici o altre cure mediche

Considerate le importanti implicazioni neurologiche centrali e periferiche e gli effetti sull'apparato cardiovascolare, la terapia con cannabinoidi va sempre segnalata ai curanti per le opportune gestioni del caso.

Dichiarazione di impegno ad aderire alle condizioni di cura ⁽²¹⁾

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

1. Ho letto e compreso l'informativa che mi è stata consegnata e ho chiesto al Dr. _____ di procedere alla prescrizione per l'erogazione a carico del SSR di "Bedrocan" a scopo terapeutico.
2. Mi impegno a non consumare altra cannabis oltre il dosaggio di "Bedrocan" prescritto e a rispettare le scadenze per il rifornimento
3. Mi impegno a non distribuire "Bedrocan" ad altre persone, sia per uso personale che per vendita. Sono consapevole che la rivendita di cannabis è un'attività illegale
4. Sono consapevole che l'uso di cannabis in chi ha il cervello ancora in fase di crescita, può slantizzare psicosi. Pertanto farò in modo che nessuna persona sotto i 25 anni abbia accesso alla mia cannabis.
5. Mi impegno a conservare il "Bedrocan" 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, ecc.) che non mi siano stati prescritti.
7. Non assumerò farmaci prescritti da altri medici se non ne sarò prima edotto il medico prescrittore di "Bedrocan".
8. Mi impegno a sottopormi ad esami di laboratorio, compreso l'esame tossicologico delle urine, quando richiestomi dal medico
9. Mi impegno a sottopormi al colloquio medico con eventuale visita ogni mese
10. Sono consapevole che in Italia l'uso di cannabis è illegale ed è stata approvata dal nostro governo solo per uso terapeutico
11. Sono consapevole che il mio medico prescrittore non può conoscere tutti i rischi associati a questa terapia
12. Mi impegno a riferire al mio prescrittore ogni effetto collaterale e/o alterazioni del mio stato mentale
13. Mi assumo la responsabilità di ogni rischio connesso alla terapia con cannabis incluso alterazioni dello stato mentale e ogni altro effetto collaterale
14. Sono consapevole che i cannabinoidi non si devono assumere in gravidanza e allattamento; mi impegno ad informare il medico prescrittore in caso di gravidanza
15. Sono consapevole che fumare sostanze come cannabis è dannoso alla salute. Eviterò di fumare cannabis, eviterò di mischiare cannabis con tabacco. Mi impegno a consumare "Bedrocan" solo per via orale o con il vaporizzatore.
16. Sono consapevole che il medico prescrittore può decidere di interrompere la prescrizione se ritiene che il mio stato mentale sia compromesso o i rischi superino il beneficio.
17. Accetto di sottopormi a visite specialistiche o accertamenti clinici ogni volta che il medico prescrittore lo riterrà opportuno.
18. Mi impegno ad evitare la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari pericolosi per almeno 24 ore dall'assunzione di "Bedrocan" e anche di più se percepisco effetti negati della terapia sulle mie capacità di guida
19. Sono consapevole che ogni illecito riconducibile all'uso non terapeutico di "Bedrocan" è perseguibile ai sensi di legge.
20. Seguire attentamente ogni impegno elencato sopra e sottoscrivere questo modulo è la condizione indispensabile per accedere alla terapia con "Bedrocan"; sono anche consapevole che violando uno qualunque degli impegni assunti il medico prescrittore può interrompere l'autorizzazione all'uso terapeutico di "Bedrocan".
21. Mi impegno a portare in visione al mio medico di medicina generale ed eventualmente ad altro curante questo modulo e l'informativa che mi è stata consegnata
22. Autorizzo il medico prescrittore di cannabis a fornire notizie relative alla terapia in atto ad altri specialisti o ai familiari, 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 paziente _____ Firma _____

Data _____ Firma prescrittore _____

Modulo E**REGISTRO PAZIENTI ARRUOLATI: ASL/AO _____**

CODICE PAZIENTE	NOME COGNOME	INDICAZIONE	DATA INIZIO	DATA FINE	DOSAGGIO MAX	NOTE
0001						
0002						
0003						
0004						
0005						
0006						
0007						
0008						
0010						
0011						
0012						
0013						
0014						
0015						
0016						
0017						
0018						
0019						
0020						
0021						
0022						
0023						
0024						
0025						
0026						
0027						
0028						
0029						
0030						
0031						
0032						

PRESCRIZIONE PER LA FARMACIA OSPEDALIERA

Data: _____ validità un mese

Il sottoscritto Dott. _____ specialista _____

Presso la S.C. _____ chiede, sotto la propria responsabilità e dopo aver ottenuto il consenso informato, che venga allestita per il paziente identificato dal seguente CODICE _____ la seguente preparazione:

Cannabis Sativa Inflorescenze titolata al 19% in THC (BEDROCAN)**Cartina da _____ milligrammi****e di tali numero _____ per un totale _____ milligrammi)**

Posologia e modalità di somministrazione: da assumere per via orale come tisana. Una busta al dì in 250 ml di acqua bollente da bere subito o in due somministrazioni nella giornata

Motivazione della Prescrizione:

1. Il controllo della nausea e vomito e dolore in corso di chemio e radioterapia refrattari alle terapie in commercio.
2. L'aumento dell'appetito e del peso corporeo nei pazienti HIV /AIDS.
3. Il controllo del dolore muscolare da spasticità nei pazienti mielolesi, con patologie neurologiche o con fibromialgia refrattari ad altre terapie in commercio.
4. La fatigue, e il miglioramento dell'umore nel paziente oncologico ed "end- stage".
5. La sinergia con analgesici in commercio al fine di ridurre il dosaggio e contenere gli effetti collaterali (per es. gli oppioidi).
6. Il controllo del dolore cronico moderato-severo refrattario a terapie farmacologiche in commercio.

Firma e timbro del medico prescrittore

PARTE RISERVATA ALLA FARMACIA

CONSEGNATE NUMERO _____ CARTINE da _____ grammi (totale _____ g)

Prep.n° _____ Scad. _____

Data consegna: _____

Firma per ricevuta _____ Timbro e firma Farmacista _____

RESO DI CARTINE NON UTILIZZATE N°..... data.....

perché il paziente:

- NON RISPONDE
 NON TOLLERA
 DECEDE

Firma di chi consegna**Timbro e firma Farmacista****Firma del medico prescrittore**

ALLEGATO B

SCHEDA DI SEGNALAZIONE PER PREPARAZIONI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI				
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI	2. ETÀ'	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO <small>gestazione</small>		7. DATA INSORGENZA REAZIONE		
ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO		11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO		
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI		12. È STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO QUALITÀ: _____		
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:		13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE	14. ESITO	
		<input type="checkbox"/> GRAVITÀ LEGGERA <input type="checkbox"/> GRAVITÀ MODERATA <input type="checkbox"/> GRAVITÀ GRAVE <input type="checkbox"/> MORTALE	<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON PROBLEMI <input type="checkbox"/> REAZIONE PERSISTENTE <input type="checkbox"/> MORTALE	
10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE <input type="checkbox"/> CERTA <input type="checkbox"/> PRESUMIBILE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> INCONFERENTE				
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO				
15. PRODOTTO SOSPETTO <i>(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>				
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO		15-b PRODUTTORE		
<input type="checkbox"/> GALENICA <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERIMETICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTARE <input type="checkbox"/> ALTRO: _____				
16. DOSAGGIO / DIE	17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO <small>ricomparsa dei sintomi</small> <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO				
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO				
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI (specificare)				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISponentI				
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE				
24. QUALIFICA		25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA		NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL		
26. DATA DI COMPIAZIONE		27. FIRMA		

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

