

Sostanza vegetale *cannabis* - infiorescenze

Documento approvato dal Gruppo di lavoro previsto dall'Accordo di collaborazione del Ministero della salute e il Ministero della difesa del 18 settembre 2014

Novembre 2016

1. Composizione qualitativa e quantitativa

La *cannabis* FM2 prodotta dallo Stabilimento Farmaceutico Militare di Firenze è costituita da infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate con granulometria inferiore a 4 mm, contenente precursori acidi del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) corrispondenti ad una percentuale di THC compresa tra il 5 e l'8% e del cannabidiolo (CBD) corrispondenti al 7,5 - 12%. Sono inoltre presenti in percentuale inferiore all'1% cannabigerolo, cannabicromene e tetraidrocannabivarina.

La qualità microbiologica soddisfa i requisiti della Farmacopea europea per le sostanze e preparazioni non sterili per uso farmaceutico.

La documentazione tecnica del prodotto, redatta in accordo alla Direttiva 2001/83 e s.m.i. (Active Substance Master File - ASMF) è stata depositata presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

2. Uso medico

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.

Gli impieghi di *cannabis* ad uso medico riguardano:

- l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali;
- 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;
- l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;
- 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;
- l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard;

3. Posologia e metodo di somministrazione

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, come decotto, 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.

Uso orale:

Nel caso di somministrazione orale, il medico curante indicherà al paziente la modalità e i tempi di preparazione del decotto, la quantità di infiorescenze e di acqua da utilizzare e il numero di somministrazioni nella giornata secondo le istruzioni riportate di seguito e che saranno incluse nella confezione in commercio.

Preparazione del decotto di cannabis FM2

Per la preparazione del decotto di *cannabis* FM2, in un recipiente si introducono quantità di *cannabis* e di acqua fredda secondo il seguente rapporto: 100 ml di acqua fredda per ogni 100 mg di *cannabis* utilizzata.

Si raccomanda di non utilizzare quantità di acqua inferiori a 100 ml.

Riscaldare ad ebollizione e lasciar sobbollire a fuoco lento per 15 minuti. Si raccomanda di non superare i 30 minuti di decozione e di mescolare a intervalli regolari.

Lasciar raffreddare il decotto per circa 15 minuti prima di filtrarlo. Mescolare prima di filtrare su colino e pressare con un cucchiaino il residuo rimasto sul filtro per recuperare più liquido ed arricchire la soluzione finale.

Assumere il decotto preparato di fresco: se non viene consumato al momento della preparazione, è possibile conservarlo in recipiente chiuso in frigorifero per un massimo di 24 ore.

A titolo esemplificativo si riporta la tabella(*) con le quantità di principi attivi (THC e CBD) che sono contenute nei ml di decotto preparato secondo le modalità sopra indicate.

ml di decotto bevuto	mg THC assunto	mg CBD assunto
100	1,92	2,75
200	3,85	5,49
250	4,75	6,75
300	5,77	8,10
400	7,70	10,98
500	9,61	13,74

(*)dati forniti dal laboratorio farmacodipendenze, tossicodipendenze e doping del Dipartimento del farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità.

Uso inalatorio:

Qualora la somministrazione orale non produca gli effetti farmacologici desiderati o quando il medico curante lo ritenga opportuno, è possibile utilizzare il modo di somministrazione per via inalatoria mediante l'utilizzo di un vaporizzatore (dispositivo medico marcato CE) ad aria calda e filtrata. Non sono idonei i comuni apparecchi per aerosol.

Anche nel caso della somministrazione per via inalatoria, il medico curante indica al paziente le quantità di infiorescenze da utilizzare (usualmente 200 mg di infiorescenze), gli intervalli di tempo tra inalazioni successive ed il numero di inalazioni da effettuare nella giornata.

4. Effetti collaterali

E' importante specificare che laddove esistono numerose evidenze sugli effetti avversi dell'uso ricreazionale di *cannabis*, non ci sono altrettante informazioni nel caso dell'uso medico della *cannabis*. Nei due casi, infatti, i dosaggi e le vie di somministrazione possono essere significativamente differenti. Gli effetti collaterali più comuni, osservati dopo il consumo ricreazionale di *cannabis* sono: alterazione dell'umore, insonnia e tachicardia, crisi paranoiche e di ansia, reazioni psicotiche ed infine la sindrome amotivazionale. Quest'ultima consiste in apatia, mancanza di motivazioni, letargia, peggioramento della memoria e della concentrazione e stato di giudizio alterato.

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

5. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gli effetti della *cannabis* sul sistema nervoso centrale (effetti psicoattivi) possono essere non prevedibili per i nuovi assuntori. Pertanto, si consiglia di assumere la *cannabis* per la prima volta in un ambiente tranquillo e soprattutto, in presenza di un'altra persona che possa avvertire un sanitario, se necessario. I pazienti con malattie cardiache, dovrebbero intraprendere il trattamento con *cannabis* solo dopo aver informato il proprio cardiologo, ovvero si raccomanda, di eseguire la prima somministrazione in ambiente sanitario.

In nessun caso è raccomandato fumare la preparazione, in quanto è la via di somministrazione più suscettibile di determinare la comparsa di effetti indesiderati.

L'uso della sostanza vegetale può determinare positività ai test antidoping (Legge 376/2000), ai controlli previsti dal Codice della strada (Art. 187 del Codice della Strada: Guida in stato di alterazione psico-fisica per uso di sostanze stupefacenti) o alle procedure per gli accertamenti sanitari stabiliti dall'Accordo stato-regioni dell'8 settembre 2008 sui lavoratori con mansioni a rischio.

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 (Roy A Wise and George F Koob: The Development and Maintenance of Drug Addiction. *Neuropsychopharmacology* (2014) 39, 254–262).

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

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

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

6. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono noti effetti sedativi additivi o sinergici, quando la *cannabis* viene utilizzata allo stesso tempo con altre sostanze con effetto sedativo come l’alcol etilico, le benzodiazepine e gli oppiacei.

A causa dell’elevato effetto di primo passaggio nel fegato, in particolare nel caso di somministrazione orale di *cannabis*, possono verificarsi interazioni farmacocinetiche con farmaci, che sono metabolizzati attraverso gli isoenzimi del sistema del citocromo P450. L’uso simultaneo degli inibitori degli isoenzimi di cui sopra può aumentare la biodisponibilità di delta-9-tetraidrocannabinolo e con questo la possibilità di effetti indesiderati.

Farmaci che inibiscono questi isoenzimi sono gli antibiotici (ad esempio rifampicina, claritromicina ed eritromicina), gli antimicotici (ad esempio itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo e miconazolo), i calcio-antagonisti (ad esempio diltiazem e verapamil), gli inibitori delle proteasi dell’HIV (ad esempio ritonavir) amiodarone, isoniazide.

7. Gravidanza e allattamento

Una serie di studi ha dimostrato il passaggio transplacentare e nel latte materno del THC. Pertanto, l’uso di *cannabis* durante la gravidanza e l’allattamento dovrebbe essere evitato.

8. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

L’uso di *cannabis* può ridurre il tempo di reazione ed abbassare la capacità di concentrazione. I soggetti in terapia 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 di *cannabis* per uso medico.

9. Controindicazioni

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

10. Sovradosaggio

Una dose eccessiva di *cannabis* può causare uno stato depressivo o ansioso e può provocare attacchi di panico o psicotici. Questi sintomi dovrebbero scomparire spontaneamente in poche ore. Un eventuale trattamento al sovradosaggio dovrebbe essere indirizzato a curare i sintomi.

11. Proprietà farmacodinamiche

Dei diversi fitocannabinoidi presenti nella pianta di *cannabis*, soltanto alcuni sono capaci di interagire in misura differente con i recettori cannabinoidi endogeni CB1 e CB2. Il recettore CB1 è presente nel sistema nervoso centrale e periferico (es. corteccia cerebrale, ippocampo, amigdala, gangli basali, substantia nigra, midollo, gli interneuroni spinali) ma anche nella milza, nel cuore, nei polmoni, nel tratto gastrointestinale, nel rene e nella vescica e negli organi riproduttori. I recettori CB2 si concentrano nei tessuti e nelle cellule del sistema immune come i leucociti e la milza ma anche negli astrociti delle cellule nervose (Grotenhermen, 2003; information for health care professional on *cannabis* at http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/marihuana/med/infoprof-eng.pdf)

Il tetraidrocannabinolo (THC) è un agonista parziale di entrambi i recettori CB ed è il responsabile degli effetti psicoattivi della *cannabis* per la sua azione sul recettore CB1; inoltre il THC agisce anche su altri recettori non CB e su altri target quali canali ionici ed enzimi con potenziali effetti

antidolorifici, antinausea, antiemetici, anticinetosici, stimolanti l'appetito e ipotensivi sulla pressione endoculare (Pertwee, 2008).

Il cannabidiolo (CBD) manca di psicoattività poiché sembra non legarsi né ai recettori CB1 né ai recettori CB2 in concentrazioni apprezzabili, ma influenza l'attività di altri target quali canali ionici, recettori ed enzimi con un potenziale effetto antinfiammatorio, analgesico, anti nausea, antiemetico, antipsicotico, anti ischemico, ansiolitico e antiepilettico (Pertwee,2008).

12. Proprietà farmacocinetiche

Indipendentemente dall'uso medico o ricreazionale, le proprietà farmacocinetiche della *cannabis* variano in funzione della dose assunta e della modalità di assunzione (Patient information of the Dutch Office of Medicinal Cannabis at <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/Patientinformation/>).

Si fa presente che nel caso dell'uso medico della *cannabis*, la via di somministrazione e le dosi da utilizzare sono a discrezione del medico curante tenuto conto delle esigenze terapeutiche del paziente e che pertanto le proprietà farmacocinetiche saranno funzione delle scelte operate (Patient information of the Dutch Office of Medicinal Cannabis at <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/Patientinformation/>).

In seguito all'assunzione orale di *cannabis* o di THC sintetico (es. dronabinolo), soltanto il 10-20% di THC entra nel sistema circolatorio a causa di un esteso metabolismo epatico e della limitata solubilità del THC in acqua (Grotenhermen, 2003; Huestis 2007). Dopo somministrazione orale, sono necessari dai 30 ai 90 minuti per l'inizio dell'effetto farmacologico, l'effetto massimo si ottiene entro le 2-4 ore dopo l'assunzione.

Le concentrazioni plasmatiche di THC variano in funzione della dose assunta. Ad esempio dopo somministrazione orale di 20 milligrammi di THC si raggiungono concentrazioni plasmatiche massime tra 4 e 11 nanogrammi /millilitro tra una e 6 ore dopo la assunzione orale.

Il CBD mostra una biodisponibilità ed un assorbimento orale simili a quelli del THC. Dopo l'assunzione orale di 10 milligrammi di CBD le concentrazioni di picco sono di 2,5 + 2,2 nanogrammi per millilitro.

In seguito all'assunzione per via inalatoria di *cannabis*, la biodisponibilità del THC varia da un 10 ad un 35%, l'effetto farmacologico inizia dopo pochi minuti e ha un picco massimo a circa un'ora dall'inalazione e un declino in 3-4 ore (Grotenhermen 2003). Le concentrazioni plasmatiche massime di THC si hanno entro dieci minuti dalla prima aspirazione. Il numero, la durata e l'intervallo delle aspirazioni influenza le concentrazioni massime plasmatiche e il tempo di picco (Grotenhermen 2003, Huestis 2007).

Nel caso dell'assunzione per via inalatoria, così come nell'assunzione orale, le concentrazioni plasmatiche di THC variano in funzione della dose inalata. Ad esempio, in seguito all'assunzione per via inalatoria di 16 o 34 milligrammi di THC, le concentrazioni plasmatiche raggiunte entro i primi dieci minuti variano rispettivamente in un range da 50-130 e 70-270 ng THC per ml di plasma

dalla somministrazione per scendere al di sotto dei 5 ng/ml dopo due ore dall'ultima inalazione (Huestis 2007).

Roma 24 novembre 2016