

# Cannabis ad uso Terapeutico dalla Medicina al Diritto

Web Conference 21 Maggio 2020



SINDACATO DEGLI AVVOCATI  
DI FIRENZE E TOSCANA

## Corretta prescrizione e dispensazione di un farmaco «complesso»

**Dr. Pier Luigi Davolio**

Vicepresidente SIRCA

Farmacista Firenze

[pierluigidavolio@gmail.com](mailto:pierluigidavolio@gmail.com)





La **Società SIRCA** nel 2018 è stata **inserita nell'elenco delle Società Scientifiche Riconosciute dal Ministero della Salute** in attuazione della *Legge 8 Marzo 2017, n. 24 (Legge Gelli)*. La **Società SIRCA** è l'**unica Società Scientifica** riconosciuta dal Ministero in ambito di **Cannabis Terapeutica**.

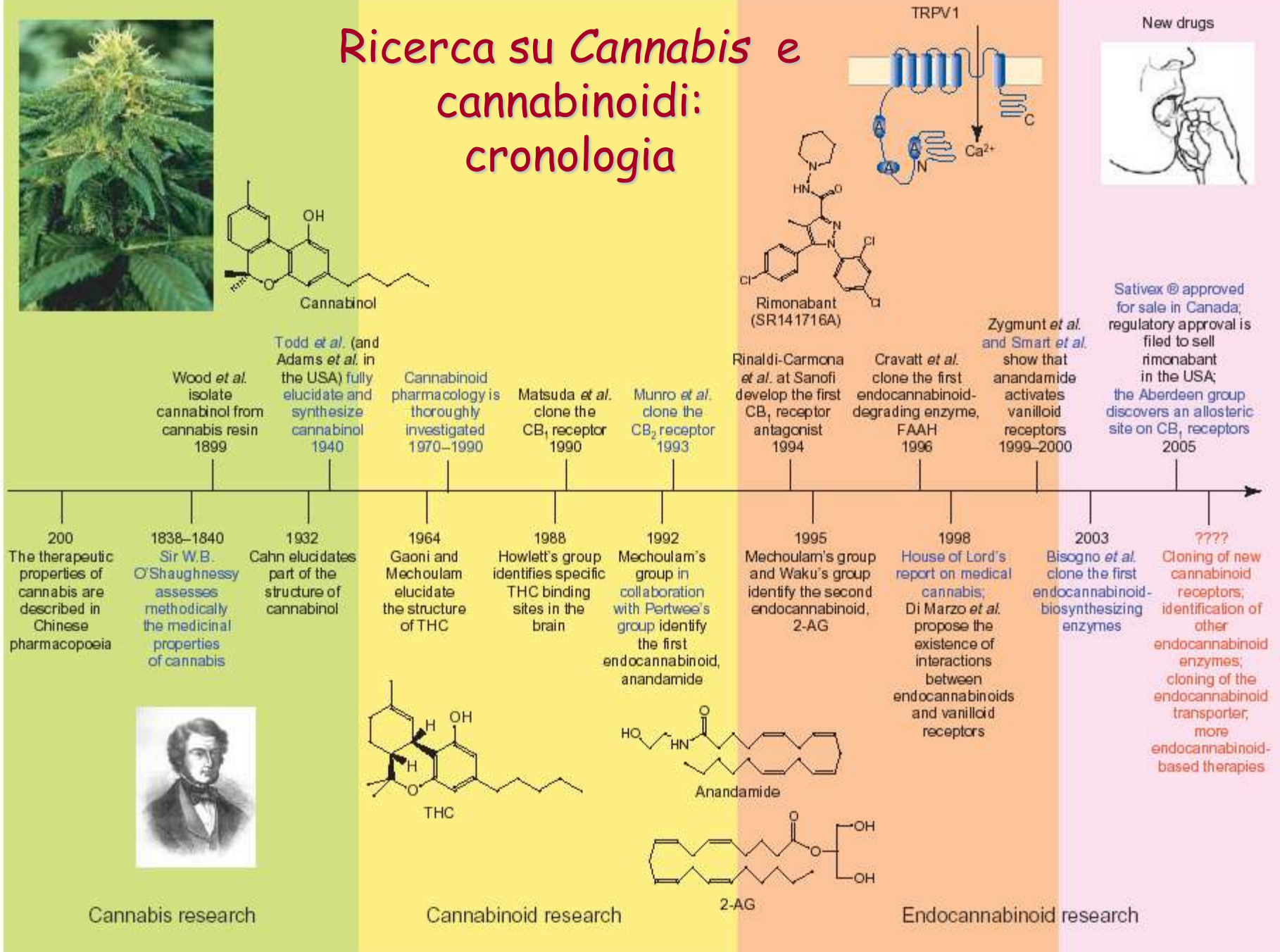


*Ministero della Salute*





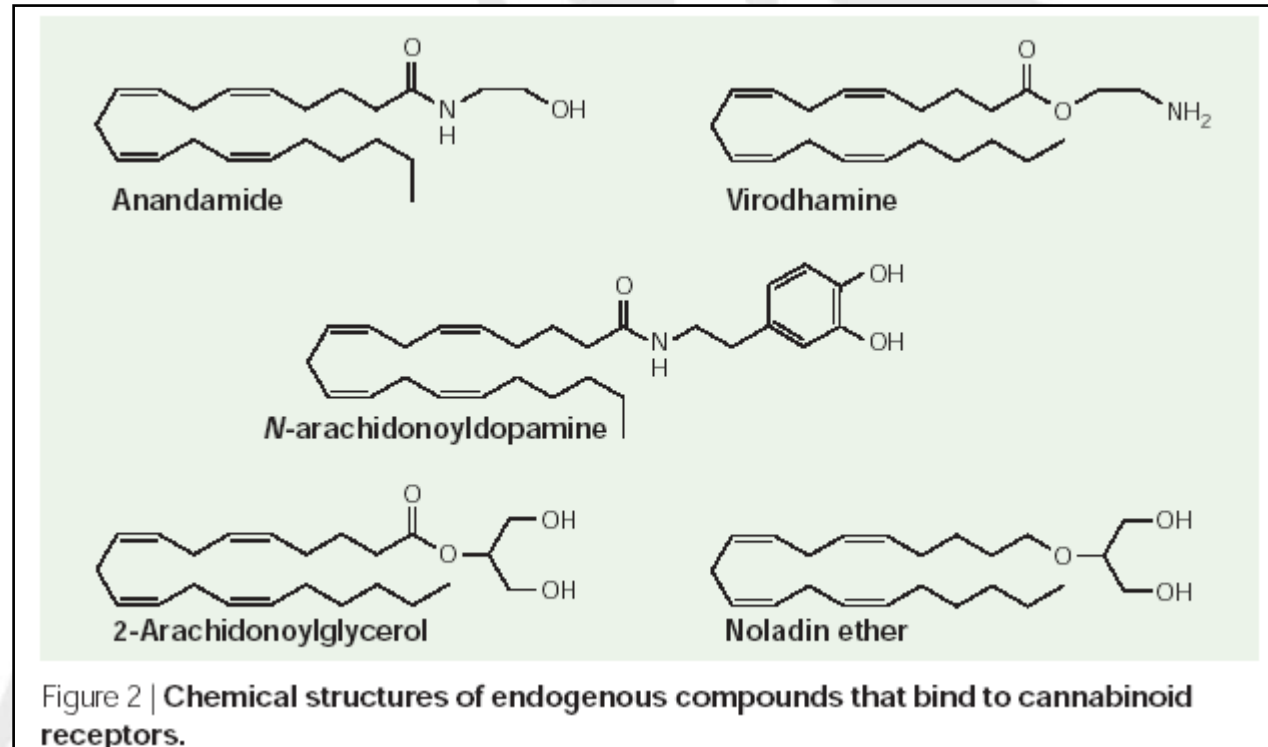
# Ricerca su Cannabis e cannabinoidi: cronologia

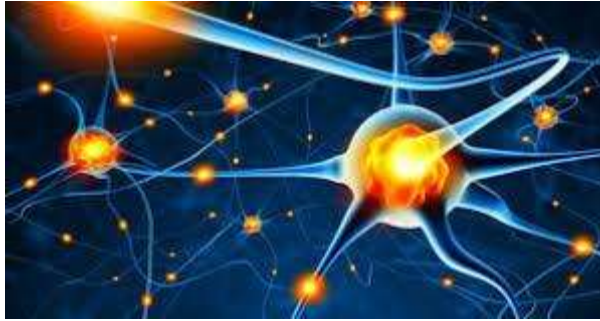


Raphael Mechoulam

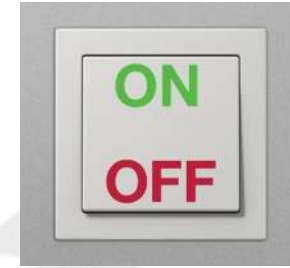
# Neurotrasmettitori cannabinoidi endogeni

## ENDOCANNABINOIDI

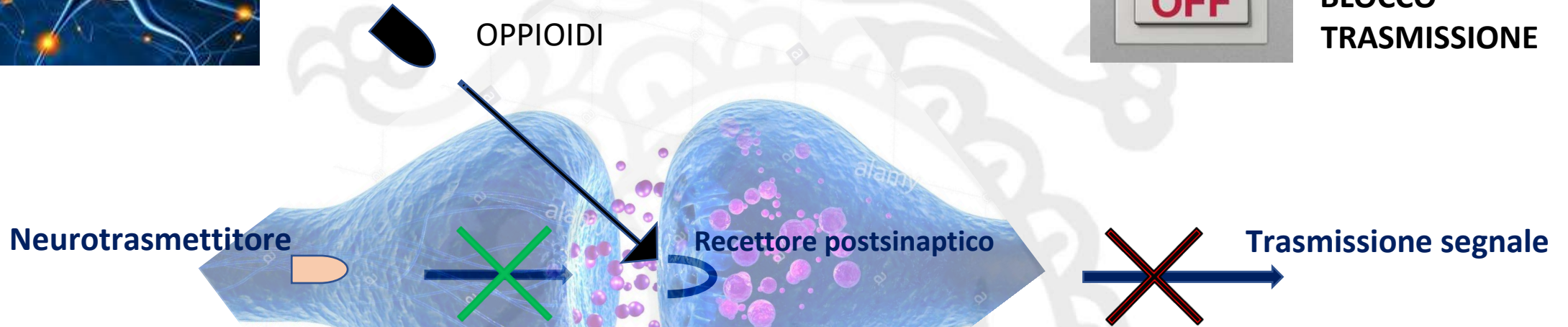




# Trasmissione Sinaptica

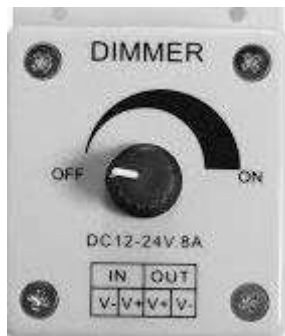


**BLOCCO  
TRASMISSIONE**

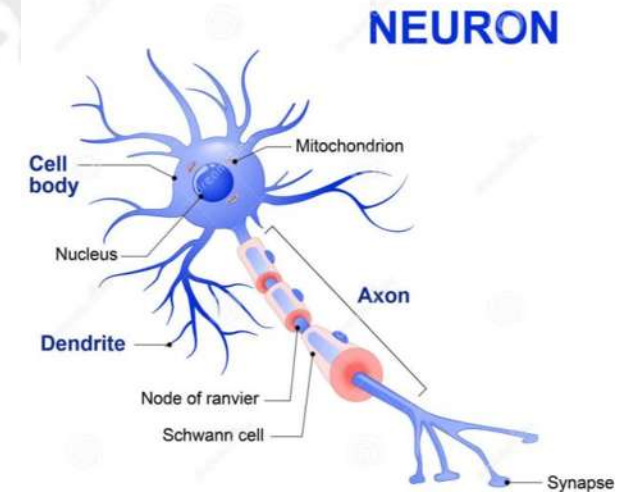


Recettore CB1  
(cannabinoidi)

Endocannabinoidi o THC



**RIDUZIONE  
TRASMISSIONE**



## CLASSIFICAZIONE SEVERITA' SOSTANZE D'ABUSO N.I.D.A. (National Institute of Drug Abuse - U.S.A.)

| sostanza  | sindrome d'astinenza | autorinforzo | tolleranza (dosi) | dipendenza | intossicazione | TOTALE |
|-----------|----------------------|--------------|-------------------|------------|----------------|--------|
| eroina    | 2                    | 2            | 1                 | 2          | 2              | 9      |
| alcol     | 1                    | 3            | 3                 | 4          | 1              | 12     |
| nicotina  | 3                    | 4            | 2                 | 1          | 5              | 15     |
| cocaina   | 4                    | 1            | 4                 | 3          | 3              | 15     |
| caffeine  | 5                    | 6            | 5                 | 5          | 6              | 27     |
| marijuana | 6                    | 5            | 6                 | 6          | 4              | 27     |

LEGENDA: 1= MASSIMA SEVERITA'

6= MINIMA SEVERITA'

\*\*\*\*\*

**Oppioidi:** Dipendenza, Astinenza, Tolleranza (aumento della dose), Overdose...

**Cannabis:** non da dipendenza tuttavia l'interruzione può determinare nervosismo, irrequietezza, diminuzione dell'appetito con perdita di peso, insonnia, aumento del sonno REM, tremore...

**Dipendenza psicologica soprattutto dovuta al piacere indotto dalla sostanza e al condizionamento del gruppo**





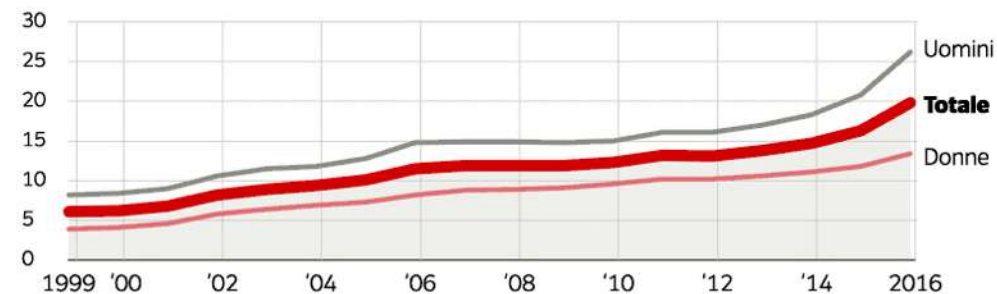
**Circa 49.000 sono stati uccisi dagli oppiacei (gran parte sintetici) e altri 14.556 dalla cocaina**

Il numero di decessi per overdose nel 2016 dovute a eroina o oppioidi



Tasso di mortalità per overdose negli Usa, 1999-2016

(numero di morti per 100 mila abitanti)



Fonte: CDC

Corriere Sera di Milena Gabanelli e Andrea Marinelli

National Institute on Drug Abuse: **nel 2016 10.375 morti per overdose di cocaina negli Stati Uniti**

# **Johnson & Johnson «ha alimentato crisi oppioidi», deve pagare 572mln**

**Lo ha stabilito il giudice dell'Oklahoma, Thad Balkman.**

È una sentenza destinata a fare storia .....ha condannato la multinazionale Johnson& Johnson **per aver contribuito all'esplosione dell'epidemia di oppioidi dello stato**, descritta dal procuratore come «**la più grande crisi sanitaria mai affrontata dall'Oklahoma**».

Purdue Pharma – di proprietà della famiglia Sackler, i produttori di **OxyContin** e veri «bad boy» di questa tragedia nazionale – e Teva Pharmaceuticals, avevano entrambi patteggiato per cifre ridotte: **270 milioni Purdue e 85 Teva.**

Corriere della Sera



# The Impact of Medical Cannabis on Intermittent and Chronic Opioid Users with Back Pain: How Cannabis Diminished Prescription Opioid Usage

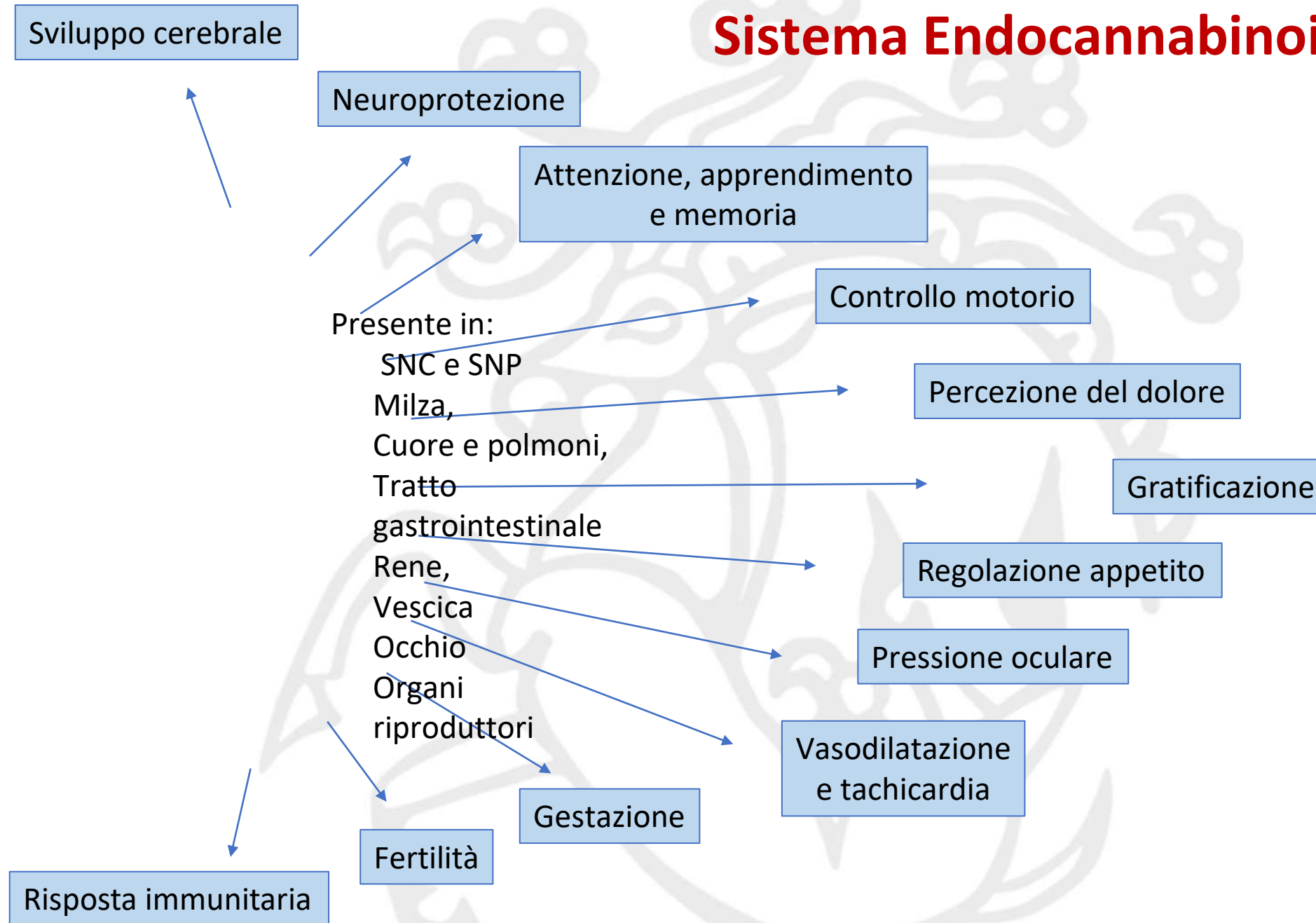
Kevin M. Takakuwa,<sup>1,\*</sup> et al. Cannabis and Cannabinoid Research Volume X, Number X, 2020

In 2016, there were an **estimated 11.8 million opioid misusers aged 12 years and older**, representing 4.4% of the U.S. population.<sup>1</sup> In the same year the Centers for Disease Control reported **42,249 deaths related to opioids**, a fivefold increase compared with 1999.<sup>2</sup> With rising numbers of deaths each year, there seems to be no easy solution to combat **this national health crisis**. (In Italia nel 2016 **268** morti per overdose)

**Conclusions:** In this long-term observational study, **cannabis use** worked as an alternative to prescription opioids in just **over half of patients with low back pain and adjunct to diminish use in some chronic opioid users**.

**Editor-in-Chief: Daniele Piomelli, PhD**  
Professor, Anatomy & Neurobiology  
School of Medicine

# Sistema Endocannabinoide e THC



# Perché si usa la Cannabis Terapeutica e non il THC ?

## PSICOSI TOSSICA (tipica del THC sintetico)

*Stato ansioso fino all'attacco di panico, Stato paranoideo, Allucinazioni ricorrenti*

Il THC come sostanza pura alla dose di **10 mg** causa la psicosi tossica nel **40%** delle persone.

L'estratto da infiorescenza con **50 mg** di THC causa psicosi solo nel **2%**

**CBD** inibisce l'ansia provocata dal THC

**CBD** riduce la tachicardia da THC

**CBD** riduce la perdita di memoria da THC

**CBD...**

Il CBD (sostanza non inserita fra gli stupefacenti) agisce mediante altri recettori, oltre ad essere antagonista del THC, con effetto antinfiammatorio, analgesico, anti nausea, antipsicotico, ansiolitico e antiepilettico.

**L'estratto di Cannabis (fitocomplesso) ha meno effetti collaterali e maggiore attività**

# Il Fitocomplesso di Cannabis

Terpeni: 140

THC,  $\Delta$ 9-THC

CBD

## Fito-cannabinoidi 113

$\Delta$ 9-tetraidrocannabinolo ( $\Delta$ 9-THC, THC)

cannabidiolo (CBD)

cannabinolo (CBN)

cannabigerolo (CBG)

tetraidrocannabivarina (THCV)

cannabicromene (CBC)

cannabidivarina (CBDV)

cannabielsoino (CBE)

cannabivarina (CBV)

cannabidivarina (CBDV)

...

**Altri:**

Flavonoidi: (*cannflavin*)

Idrocarburi

Composti azotati: (*2 alcaloidi*)

Acidi grassi

Fenoli non cannabinoidi...

**Insieme dei componenti chimici di una pianta che globalmente conferiscono alla pianta le specifiche proprietà terapeutiche. I principi attivi presi singolarmente, infatti, possono rivelarsi meno efficaci o con effetti diversi.**



# Cannabis sativa L. (fam. Cannabacee)

## Cannabis Terapeutica

La droga è composta dalle **infiorescenze femminili** e loro **brattee** ricche di **Tricomi ghiandolari** che contengono elevate concentrazioni di **Cannabinoidi e Terpeni**

## THC principale cannabinoide si trova:

|              |   |
|--------------|---|
| <b>Fiori</b> | <b>10-12 %</b>  |
| Foglie       | 1-2 %   |
| Gambi        | 0,1-0,3 %   |
| Radici       | < 0,03 %  |
| <b>Semi</b>  | <b>= 0 %</b> <i>alto valore nutrizionale: acidi grassi polinsaturi, proteine...</i> |

## Specialità a base di Infiorescenza di Cannabis Terapeutica

**BEDROLITE** ®

THC 22% | CBD <1.0%  
Sativa Flos

THC 22% | CBD <1.0%  
Sativa Flos

THC <1.0% | CBD 9%  
Sativa Granulare

**Cannabis FM-1** ® e **FM2** ®

# Tabelle stupefacenti

Nelle **prime quattro** tabelle, collegate al sistema sanzionatorio per gli usi illeciti, sono elencate le sostanze stupefacenti e psicotrope poste sotto controllo internazionale e nazionale.

## Tabella I

THC sostanza pura di sintesi (ricetta Ministeriale)

## Tabella II, sezione B,

i medicinali di **origine vegetale** a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture) con ricetta semplice non ripetibile.

# **Come prescrivere le infiorescenze di Cannabis Medica?**



# DM 09 novembre 2015

## Chiarisce e regola preparazioni magistrali a base di Cannabis terapeutica:

- 1) **Sito di produzione sostanza attiva**
- 2) **Stima della produzione di cannabis e controlli sulla coltivazione.**
- 3) **Appropriatezza prescrittiva e modalità di dispensazione**
- 4) **Uso medico della cannabis:**
  - proprietà farmacodinamiche,
  - farmacocinetiche,
  - istruzioni per l'uso,
  - effetti collaterali ed avvertenze
- 4) **Sistema di fitosorveglianza**
- 5) **Costo di produzione della sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis**



## 4) Uso medico della cannabis (quando il medico può prescrivere la cannabis)

### Legge 08 aprile 98 n. 94 (Di Bella – Off Label)

#### Articolo 3 - comma 2:

...in singoli casi il medico può, **sotto la sua diretta responsabilità** e previa informazione del paziente e acquisizione del **consenso** dello stesso, impiegare un medicinale per un'indicazione.....di utilizzazione **diversa** da quella autorizzata,.....purché **tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.**

#### Articolo 5 - comma 1:

fatto salvo il disposto del comma 2, i medici possono prescrivere **preparazioni magistrali** esclusivamente a base di principi attivi descritti nelle **farmacopee** dei Paesi dell'Unione Europea o contenuti in **medicinali** prodotti industrialmente di cui è **autorizzato** il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione Europea.

(Nel caso della cannabis più corretto dire **senza label** )

## 4) “Indicazioni” della cannabis (MS)

**La prescrizione ad uso medico in Italia riguarda (DM 9/11/2015):**

1. l'impiego nel **dolore cronico** e di quello associato a sclerosi multipla e a lesioni del midollo spinale;
2. nella **nausea e vomito** causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV;
3. come **stimolante dell'appetito** nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa;
4. l'effetto **ipotensivo nel glaucoma**;
5. la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di **Gilles de la Tourette**.

Sono indicazioni **consigliate dal Ministero**, ma **non sono indicazioni d'uso autorizzate** dall'AIFA per il commercio di un farmaco (AIC). Sono solo le patologie per cui il ministero pensa ci siano **sufficienti pubblicazioni**, ma **non esonerano il medico dalla responsabilità** di prescrizione !

**Tutti i medici possono prescrivere la Cannabis**

# 3) Appropriata prescrizione e modalità di dispensazione – 1

## (Come prescrivere la Cannabis T)

Dott. Mario Rossi  
Medico Chirurgo  
Via Roma, 245 Bologna  
Tel 333 123456

LUOGO e DATA.....

PAZIENTE..... (codice alfanumerico)

R/ cannabis flos (indicare il nome della specialità)  
Una cartina da..... mg e di tali n°.....cartine

S/ Una cartina n°.....volta/e al giorno da assumersi in  
decozione per via orale

Motivazione della prescrizione:

specialità non in commercio  
paziente non responsivo alle terapie convenzionali

La scheda paziente è stata compilata secondo le direttive del DM 09 novembre 2015  
(GU n.279 del 30-11-2015)

Ricetta non ripetibile

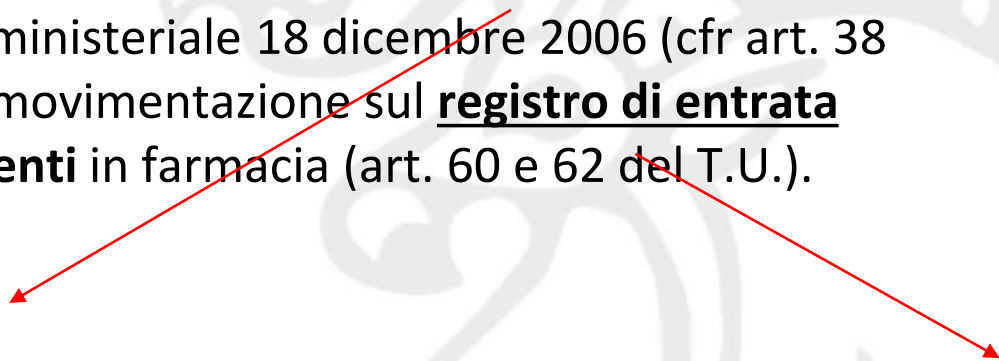
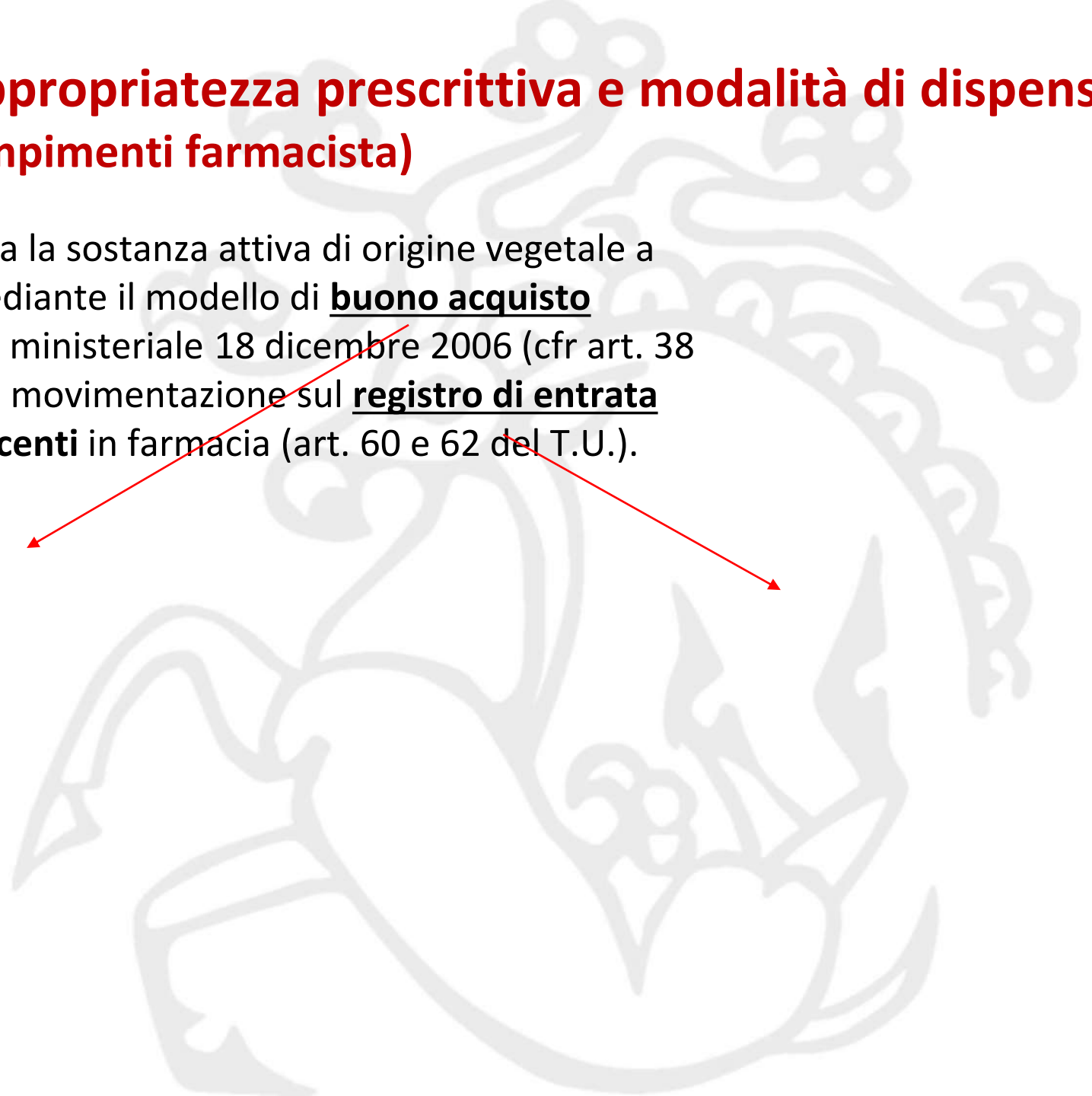
Firma del medico

La prescrizione di preparazioni magistrali a base di cannabis per uso medico, da rinnovarsi volta per volta, è effettuata in conformità.....  
**all'art. 5, commi 3 e 4 della Legge 08 aprile 98 n. 94**

- 1. Consenso del paziente**
- 2. Codice alfanumerico**
- 3. Esigenze particolari che giustificano la prescrizione**
- 4. Inoltro ASL ricette e dati ISS**

### 3) Appropriately prescriptive and modalities of dispensation – 2 (Adempimenti farmacista)

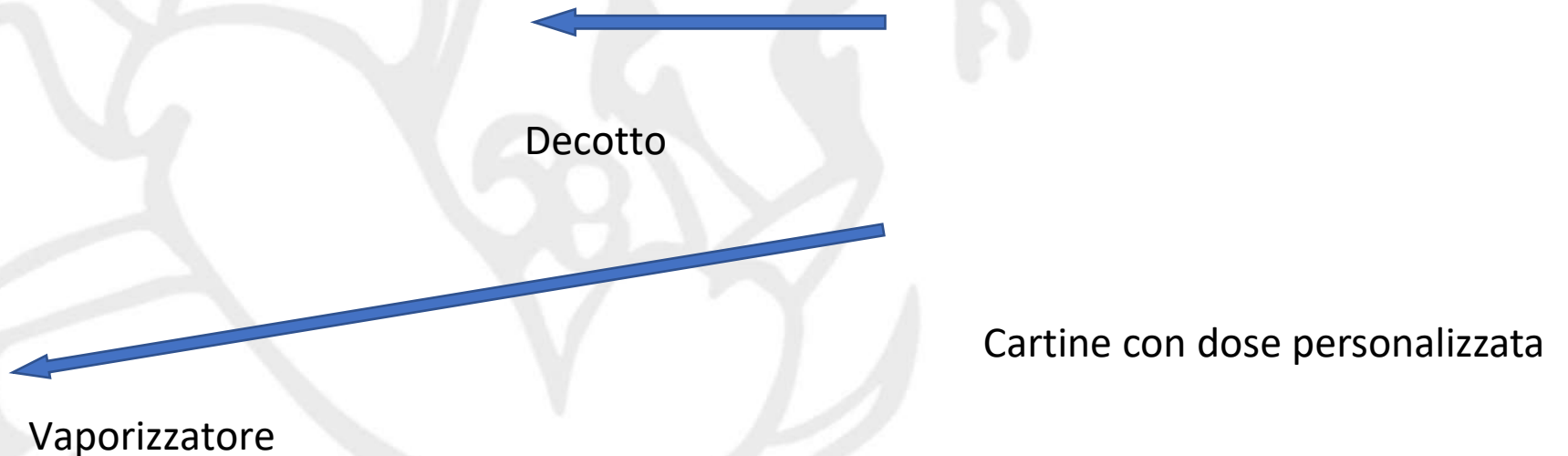
Il farmacista acquista la sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis mediante il modello di **buono acquisto** previsto dal decreto ministeriale 18 dicembre 2006 (cfr art. 38 T.U.) e ne registra la movimentazione sul **registro di entrata uscita degli stupefacenti** in farmacia (art. 60 e 62 del T.U.).





### 3) Appropriately prescriptive and dispensing modalities – 3 (Pharmacist duties)

...The pharmacist prepares in the pharmacy, in compliance with the Good Preparation Norms (NBP), magistral preparations based on cannabis **in dose and form of medication**, according to the dosage and the mode of administration indicated by the prescribing doctor, **.....(never sell infusion !)**  
oral administration of the **decoction** and administration **per via inalatoria**, through the use of a specific vaporizer....



# Attivazione dei fitocannabinoidi col calore

**Acido tetraidrocannabinolico (delta-9-THCA), 2-COOH-THC** cannabinoide **non psicoattivo**, costituente gran parte del sistema immunitario della pianta, col calore si decarbossila a **tetraidrocannabinolo (delta-9-THC)** cannabinoide **attivo**

THCA



THC



Riscaldamento a 110-145 °C

## Preparazione decotto metodo SIRCA

1. Pentolino con acqua, 100 ml ogni 100 mg, con tappo
  2. Portare ad ebollizione e mescolare ogni tanto
- 
1. Dopo 15-20 min. aggiungere latte intero o panna
  2. Abbassare la T di ebollizione e dopo 10 minuti spengere
- 
3. Versare «tutto» il contenuto e dolcificare a piacere

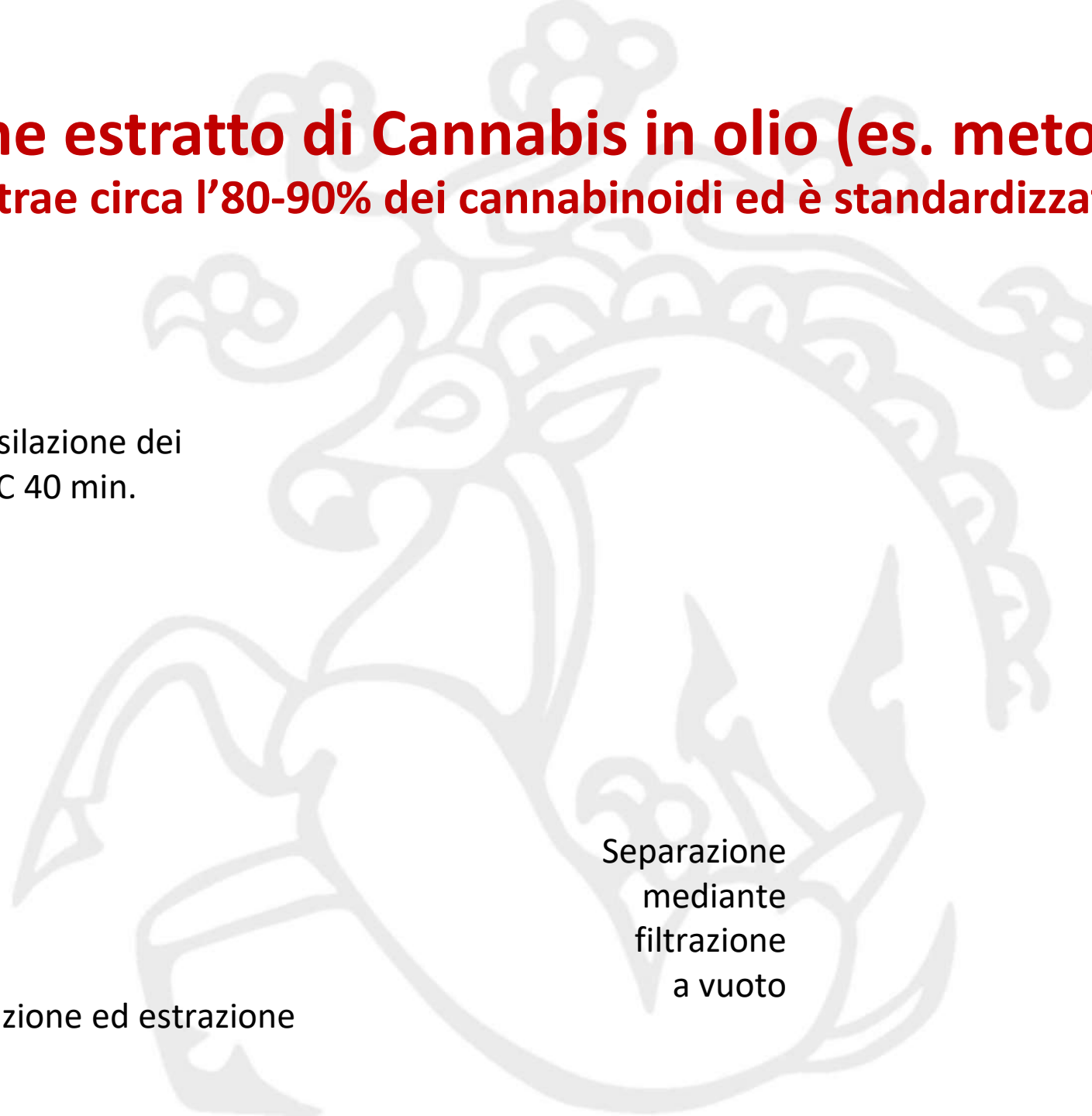
# Preparazione estratto di Cannabis in olio (es. metodo SIFAP)

si estrae circa l'80-90% dei cannabinoidi ed è standardizzato

Pesata e decarbossilazione dei  
cannabinoidi 115°C 40 min.

Omogeneizzazione ed estrazione

Separazione  
mediante  
filtrazione  
a vuoto



### 3) Appropriata prescrivibilità e modalità di dispensazione – 4 (Adempimenti farmacista)

Al momento non esistono studi su eventuali effetti collaterali o tossicità acuta di preparazioni vegetali definite come «olio» o «soluzione oleosa» di *cannabis*, che consistono in non meglio specificati estratti di *cannabis* in olio e/o altri solventi. Pertanto, per assicurare la qualità del prodotto, la titolazione del/i principio/i attivo/i deve essere effettuata **per ciascuna preparazione magistrale** con metodologie sensibili e specifiche quali la cromatografia liquida o gassosa accoppiate alla spettrometria di massa **ovvero il metodo di estrazione deve essere autorizzato ai sensi della normativa vigente.**

**Attenzione cambiare laboratori d'analisi può portare a risultati diversi !**

### 3) Appropriata prescrivita e modalit  di dispensazione – 5 (Adempimenti farmacista)

La **dispensazione** della preparazione magistrale deve avvenire in conformit  a quanto previsto dall'art. 45, commi 4 e 5 del T.U. In analogia al combinato disposto degli articoli 43 e 45 del T.U., al fine della dimostrazione della liceit  del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis per uso medico, **copia della ricetta timbrata e firmata dal farmacista** all'atto della dispensazione deve essere consegnata al paziente o alla persona che ritira la preparazione magistrale a base di cannabis, fermo restando il divieto previsto dall'art. 44 del T.U.



## Obblighi del Farmacista secondo direttive

Prescrizione medica

Controllo ricetta al ricevimento

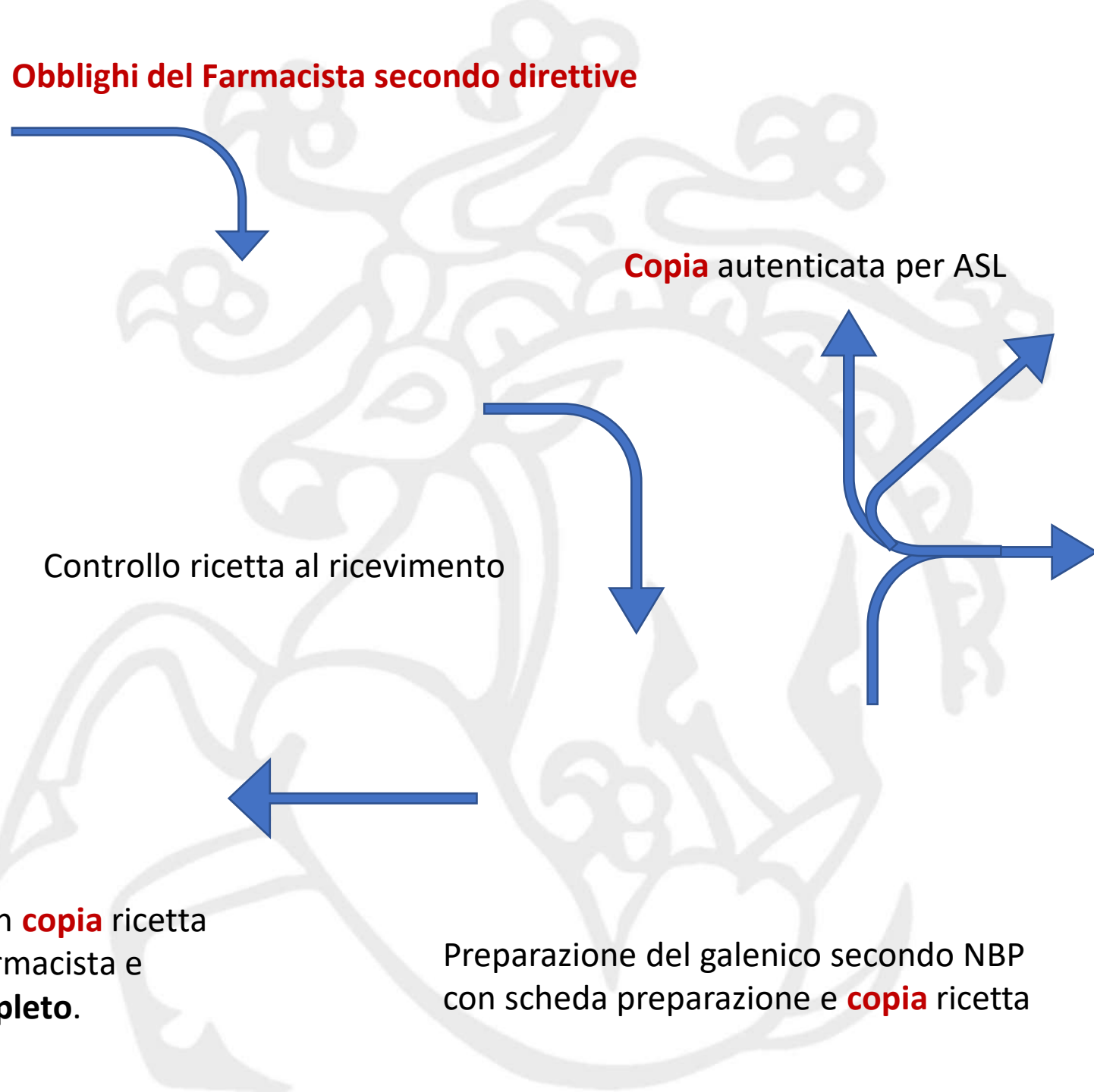
Consegna del galenico con **copia** ricetta **timbrata e firmata** dal farmacista e **foglietto illustrativo completo**.

Preparazione del galenico secondo NBP con scheda preparazione e **copia** ricetta

**Copia** autenticata per ASL

**Copia** da tenere dopo invio annuale doping al MdS

Scarico registro stupefacenti e conservare **originale** ricetta per 2 anni



# Farmacocinetica

Cannabinoidi, **liposolubili**, tendono ad accumularsi nei grassi e solo dopo saturazione (5-7 giorni) si cominciano a trovare dosi circolanti significative per l'attività.

Per lo stesso motivo dopo l'interruzione del trattamento ci vorranno fino a **4 settimane** per risultare negativi al **doping**.

**Attenzione alla guida.**

# Farmaci a base di estratti di cannabinoidi registrati in Italia

**Sativex®** a base di estratto idro-glicole-alcologico di cannabis ad alta concentrazione di THC e CBD in rapporto 1:1 *nella sclerosi multipla (SM) per alleviare i sintomi di rigidità muscolare, denominata anche spasticità.*

**Epidiolex®** primo farmaco a base di CBD 98% di estrazione naturale, approvato **dall'EMA a settembre 2019** *per due tipi di epilessia severa e farmaco-resistente nei bambini.*

**DM 23 gennaio 2013** (GU n. 33 del 08/02/2013) modifica il DPR 309 9/10/1990 ed **inserisce nella Tabella II, sezione B**, i medicinali di **origine vegetale** a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture).  
*Il Sativex è stato autorizzato nell'aprile 2013.....*

# Farmaci prescrivibili a base di cannabinoidi

**Farmaci da infiorescenze con AIC registrati:** Epidiolex<sup>®</sup> e Sativex<sup>®</sup>

Tabella II-B Ricetta medica non ripetibile per le patologie autorizzate

**Infiorescenze Cannabis Sativa registrate:** Bedrocan<sup>®</sup>, FM1...

Tabella II-B Ricetta medica off label come **preparazione galenica**

**THC puro qualità farmaceutica:** farmaci Marinol<sup>®</sup> Cesamet<sup>®</sup>

Tabella I per le indicazioni autorizzate

**CBD puro qualità farmaceutica:** materia prima non stupefacente di derivazione naturale. **Solo su ricetta medica come galenico**

# CBD (cannabidiolo) non è ammesso negli integratori

**L'elenco delle sostanze ammesse** all'impiego negli integratori per uso salutistico, in funzione anche della dose massima, nel sito del Ministero della Salute.  
Il CBD, Cannabidiolo, non è presente.

Resta fermo che in assenza di una storia di consumo significativo una sostanza/ingrediente si configura come un **novel food**, ai sensi del **regolamento (UE) 2015/2283** (ad oggi la Commissione Europea non si è espressa a favore dell'autorizzazione in tal senso).

NAS, 29 febbraio 2019: «...sia l'AIFA che il Ministero della salute hanno considerato il Cannabidiolo una sostanza con ...  
....e pertanto se vantasse per dosaggio (?) attività terapeutiche andrebbe considerato come farmaco registrato con AIC e prodotto in GMP».

# Integratori alimentari con CBD vietati, nel web...

*“L’olio di CBD sta diventando la prima scelta per chi soffre di patologie che provocano convulsioni, in particolare per le persone che assumono medicinali antiepilettici non più efficaci nel controllarne i sintomi...”*

.....

Talvolta registrato come **additivo aromatico alimentare** (*Preparazione aromatica contenente cannabidiolo per aromatizzare i tuoi cibi preferiti 6-12 gtt 2 volte al giorno*) o come **cosmetico**.



**Parti della Cannabis sativa vendibili liberamente**  
**Nuova lista unica di piante ammesse all'impiego negli integratori-alimenti**



# Libera vendita derivati cannabis

**Semi e olio derivato dai semi:** farine, pasta, biscotti, olio...

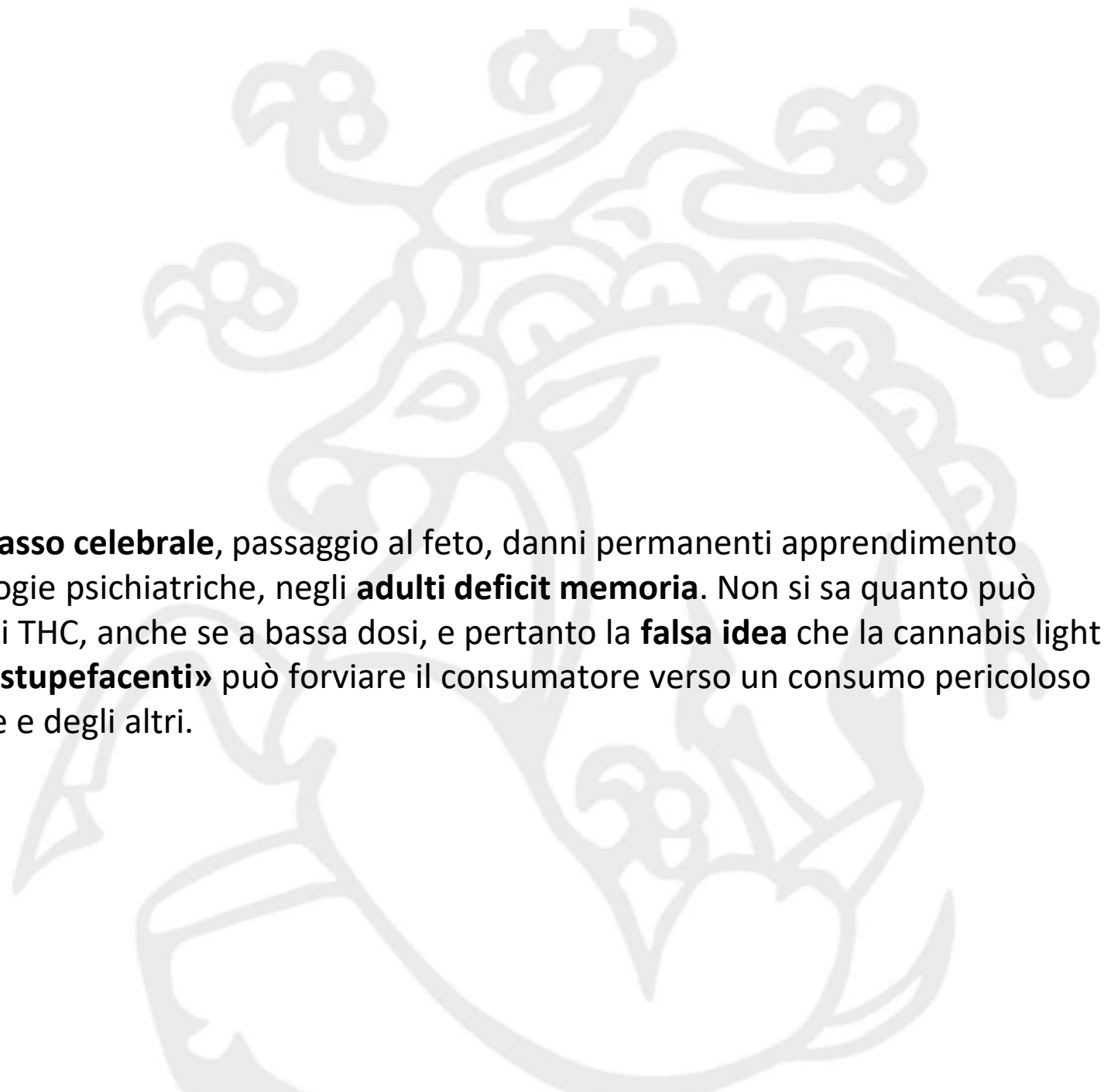
Libera vendita in tutti i negozi autorizzati (**anche semi per l'auto coltivazione ad alto titolo di THC !**)

**Infiorescenze Cannabis Sativa** con **THC** fino e non oltre la percentuale dello 0,6 % a terra, mentre alla vendita max. lo 0,2 % (THC >di 0,5% considerato stupefacente dalla DCSA).

Solo per uso tecnico (edilizia, tessile, fibre naturali...) **vietata la vendita per uso umano.**

**In cosmetica solo olio da semi e CBD sintetico:**

quello di estrazione naturale potrebbe contenere THC. Vietato l'uso d'infiorescenze (alcuni usano per os l'olio con CBD notificato come cosmetico!).



Distribuzione nel **grasso cerebrale**, passaggio al feto, danni permanenti apprendimento **adolescenti** e patologie psichiatriche, negli **adulti deficit memoria**. Non si sa quanto può essere l'accumulo di THC, anche se a bassa dosi, e pertanto la **falsa idea** che la cannabis light sia «**priva di effetti stupefacenti**» può forviare il consumatore verso un consumo pericoloso per la propria salute e degli altri.

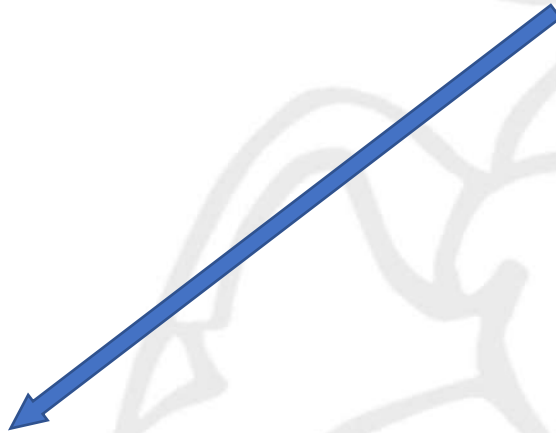
# In cosmetica permesso estratto di foglie (1-2% THC) ?!

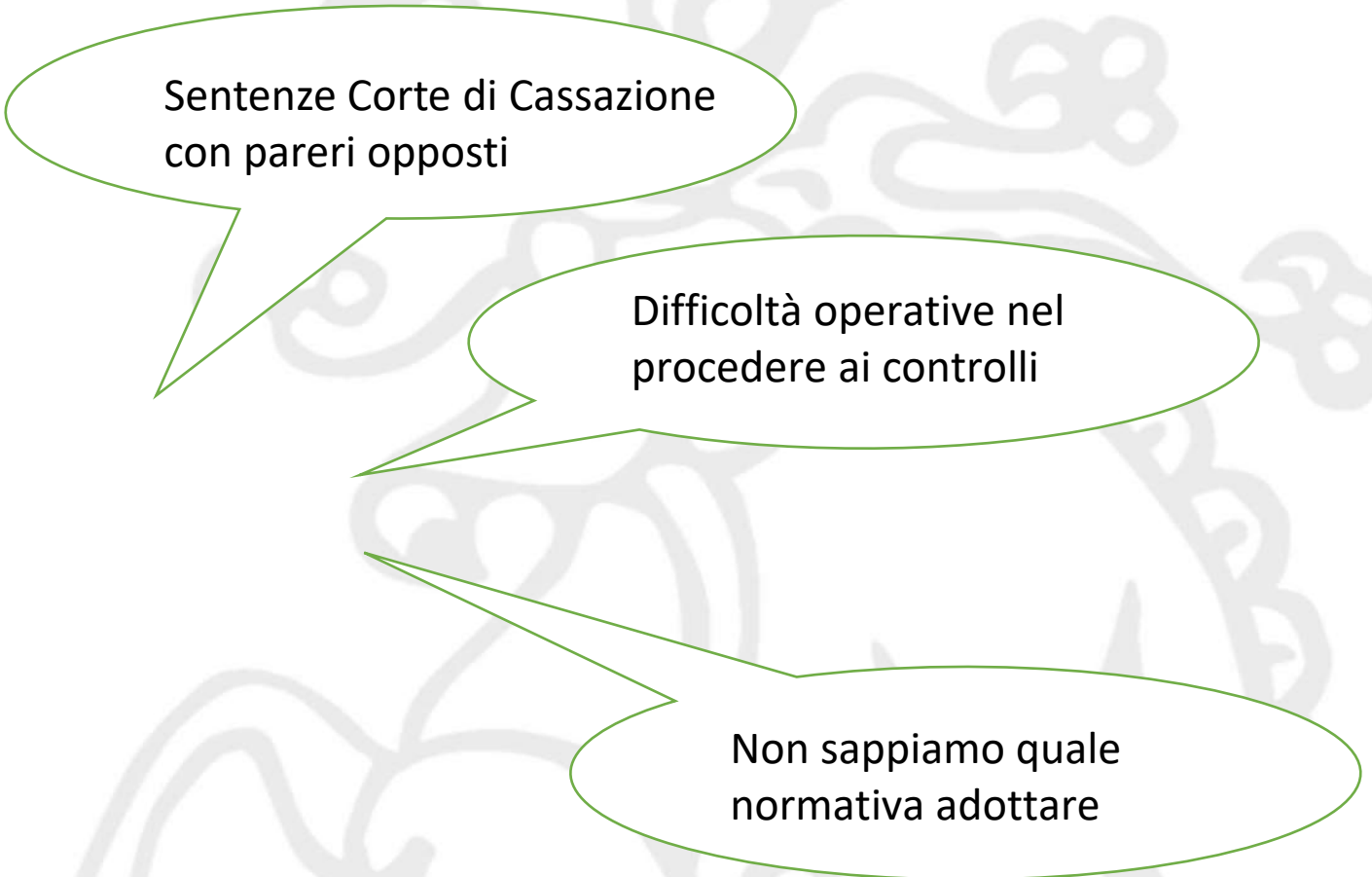
Nessuna  
limitazione

Estratto da infiorescenza vietato

Estratto di foglie ?

CBD solo sintetico





Sentenze Corte di Cassazione  
con pareri opposti

Difficoltà operative nel  
procedere ai controlli

Non sappiamo quale  
normativa adottare

Generale di Divisione **Adelmo Lusi**  
Audizione Senato 2019

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

Pier Luigi Davolio

Farmacista Firenze

Vicepresidente Sirca

[pierluigidavolio@gmail.com](mailto:pierluigidavolio@gmail.com)

347 4133314