Valerio Cimino

La Gestione degli Stupefacenti in Farmacia Edizione 2014

Aggiornamento normativo al 24 settembre 2017 a cura dell'autore

pag. 16 inserire alla fine

Il Ministero della salute
Il Ministero della salute,
Direzione generale dei
dispositivi medici e del servizio
farmaceutico - Ufficio centrale
stupefacenti svolge, anche in
qualità di organismo statale per
la Cannabis (secondo la
Convenzione unica sugli
stupefacenti di New York), le
seguenti funzioni:
a) autorizza la coltivazione
delle piante di cannabis da
utilizzare per la produzione di
medicinali;

- b) individua le aree da destinare alla coltivazione di piante di cannabis e la superficie dei terreni su cui la coltivazione è consentita;
- c) importa, esporta e distribuisce sul territorio nazionale, ovvero autorizza l'importazione, l'esportazione, la distribuzione all'ingrosso e il mantenimento di scorte delle piante e materiale vegetale a base di cannabis, ad eccezione delle giacenze in possesso dei fabbricanti di medicinali autorizzati;
- d) provvede alla determinazione delle quote di fabbricazione di sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis sulla base delle richieste delle Regioni e delle Province autonome e ne informa l'International Narcotics Control Boards (INCB) presso le Nazioni Unite.

I coltivatori autorizzati consegnano il materiale vegetale a base di cannabis all'Ufficio centrale stupefacenti, che provvede alla destinazione del materiale stesso alle officine farmaceutiche autorizzate per la successiva trasformazione entro quattro mesi dalla raccolta. (Ministero della salute, Decreto 9 novembre, "Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972", art. 1)

pag. 22 dopo il punto 3) inserire

La tabella dei medicinali Rispetto alla versione precedente, nella sezione B è stata cancellata la disposizione "il farmacista allestisce e dispensa preparazioni magistrali a base dei farmaci compresi nella presente tabella, da soli o in associazione con altri farmaci non stupefacenti, dietro presentazione di ricetta da rinnovarsi volta per volta". Pertanto il regime di dispensazione dei medicinali galenici si allinea a quelli dei preparati industriali: i preparati possono quindi rientrare nella sezione D (ricetta non ripetibile) o nella sezione E (ricetta ripetibile). (Sifap, newsletter del 13 giugno 2014),

pag. 25 alla fine del primo paragrafo inserire

Le confezioni Per effetto delle modifiche apportate alla denominazione delle tabelle, le aziende titolari di Aic di medicinali veterinari soggetti a tali modifiche devono richiedere una variazione degli stampati illustrativi, che alla voce «Modalità di dispensazione» riportino la dicitura: «Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medica (indicare il tipo di ricetta). Soggetto alla disciplina del decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modificazioni, tabella dei medicinali sezione (indicare se A, B, C, D o E).

(Ministero della salute, "Comunicato concernente l'etichettatura dei medicinali veterinari a base di stupefacenti", Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie generale, n. 154 del 5 luglio 2014),

pag. 29 eliminare l'ultimo paragrafo ed inserire il seguente

I buoni-acquisto (modello 1976) Il ministro della salute ha

consentito l'uso, in via transitoria, del vecchio bollettario buoni acquisti fino al 31 agosto 2014.

(Ministero della salute, Sito internet, Comunicato del 19 giugno

2014, "Buono acquisto stupefacenti, disciplina transitoria")

Successivamente i bollettari buoni acquisto rimasti devono essere annullati mediante apposita dicitura o timbro e smaltiti con le procedure in uso per i materiali d'archivio (cd scarti d'archivio).

(Ministero della salute, Ufficio centrale stupefacenti, nota del 15 luglio 2014, prot.

DGDFSC 0056006-P-15/07/2014)

pag. 62 inserire alla fine

Le preparazioni magistrali I barbiturici od altre sostanze ad azione ipnotico sedativa comprese nella tabella medicinali Sezioni A e B se preparate in associazione con altri principi attivi passano in Sezione E.

Il regime di dispensazione è quindi la ricetta ripetibile salvo che la sostanza che si associa preveda un diverso regime di dispensazione (sostanze dopanti prevedono la ricetta non ripetibile).

pag. 63 sostituire il secondo paragrafo con il seguente

Tetraidrocannabinolo Tra i derivati della Cannabis in Usa sono commercializzati il delta- 9 - THC di sintesi o dronabinol (Marinol) autorizzato per l'anoressia nei pazienti affetti da HIV e come antiemetico in corso di chemioterapia e il nabilone (Cesamet) come antiemetico in corso di chemioterapia.

pag. 65 sostituire da "Il regime di ..." alla fine con il seguente

Cannabis

E' consigliabile iniziare da dosaggi minimi per poi regolare tali dosaggi in funzione sia dell'effetto farmacologico che di eventuali effetti collaterali avversi.

Sono previste due diverse modalità di assunzione: per via orale o per via inalatoria. Il decotto viene preparato facendo bollire per 15 minuti con coperchio (in genere il rapporto è di 500 mg di cannabis per 500 ml di acqua). La somministrazione per via inalatoria è fatta mediante un vaporizzatore specifico (usualmente 200 mg di infiorescenze per volta). Per la prescrizione è prevista la ricetta da rinnovarsi volta per volta integrata a fini statistici con i dati (anonimi) relativi a età, sesso, posologia in peso di Cannabis ed esigenza di trattamento da riportare sulla "scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati" da inviare alla regione.

Poiché non vi sono in commercio medicinali di

	ato Superiore di Sanità / Regione/ dati dei pazienti trattati con Cannabis - Versione 0 del 15 dicembre 2015
Istruzioni per la compilazione: Secondo quanto previsto dal Decr compila la Scheda per la raccolta o competente secondo le indicazio	eto del Ministero della salute 9 novembre 2015, al momento della prescrizione, il medico dei dati dei pazienti trattati con Connobis e la invia alla Regione territorialmente
	nome
	Cognome
Dati Medico (stampatello)	Timbro SSN, se convenzionato
MEDICO prescrittore	medico ospedaliero
	MMG
	specialista (specificare):
	altro
Dati paziente	
codice alfanumerico pazient COD:	te (al sensi art.5 comma 3 legge 94/38)
sesso	м
	F
età	anni
impiego	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 tarmaci cortisonici o oppioldi 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	
se ALTRO, specificare:	
posologia:	
il trattamento non ha prodotto gli effetti desiderati	
il trattamento ha provocato effetti secondari non tollerabili	
il trattamento necessita di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali	
se ALTRO, specificare	
prodotto assunto:	
posologia:	
durata del trattamento: < 6 mesi - 6 < mesi < 12 - > 12 mesi	
specificare: (eventuale successo o insuccesso del trattamento, effetti collaterali, ecc.)	
sostituisce	
integra	
	H
	H
	H
n. somministrazioni/die:	
via anala (ana an)	H
	Н
altro, specificare titolo e dosaggio:	Γ
nnabis ad uso medico	
ottima	
buona	L
scarsa	-
miglioramento	
inefficacia	
peggioramento	L
mielioramento	
inefficacia	
peggioramento	Ĺ
miglioramento	
	П
inefficacia peggioramento	E
inefficacia	
	la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella informe di dilles de la Touvette che non può essere ottenuta con trattamenti stande di dilles de la Touvette che non può essere ottenuta con trattamenti stande di dilles de la Touvette che non può essere ottenuta con trattamenti stande di dilles de la Touvette che non può essere ottenuta con trattamenti del dilles del considerati del considerati del considerati del considerati del trattamento non ha prodotto gli effetti desiderati il trattamento non ha prodotto gli effetti desiderati il trattamento non ha prodotto gli effetti desiderati il trattamento non provoco del trattamento non tollerabili il trattamento al torcumenta posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterati se ALTRO, specificare prodotto assunto: prodotto ass

produzione industriale autorizzati la prescrizione si intende off-label e si applica la Legge Di Bella¹²⁵: il medico acquisisce il consenso informato, riporta un codice alfanumerico al posto del nome e cognome e le motivazioni per cui ricorre alla prescrizione; il farmacista spedisce la ricetta e ne invia mensilmente copia alla Asl di appartenenza.

Il medico però non è tenuto ad indicare l'indicazione terapeutica della prescrizione¹²⁶ ma deve specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione (Federfarma, circolare n. 44 del 1 febbraio 2017 "Medicinali a base di cannabis").

La preparazione consiste nella ripartizione della sostanza attiva in dosi secondo le indicazioni del medico prescrittore. L'eventuale estrazione in olio e/o altri solventi può essere effettuata a condizione che si verifichi il titolo della

preparazione ottenuta attraverso la cromatografia liquida o gassosa accoppiate alla spettrometria di massa in quanto non esiste al momento un metodo di estrazione autorizzato.

(Ministero della Salute, Comunicato sul sito Internet del 15 dicembre 2015). La sostanza attiva vegetale dopo l'estrazione, deve essere accantonata e smaltita come i medicinali inutilizzabili. (Sifap, Nota del 19 maggio 2017, riferita al sito del Ministero della salute).

Nell'etichettatura si deve riportare anche la dicitura: "controindicato per la guida di veicoli" o analoga, in analogia con il medicinale di origine industriale Sativex e come previsto dalle NBP, paragrafo 9. (Sifap, Nota del 19 maggio 2017) Al momento della dispensazione il farmacista deve consegnare al paziente o alla persona che ritira la preparazione magistrale copia della ricetta timbrata e firmata dal farmacista che dimostri la liceità del possesso della preparazione.

La rimborsabilità a carico del Servizio sanitario regionale è subordinata alle indicazioni emanate dalle singole Regioni o Province autonome.

E' previsto uno specifico sistema di fitosorveglianza che prevede l'invio di una specifica scheda di segnalazione all'Iss entro 2 giorni lavorativi. L'Iss curerà il feed-back al segnalatore e predisporrà una relazione semestrale.

Le Aziende sanitarie locali raccoglieranno le prescrizioni con la scheda statistica compilata dal medico e invieranno i dati al Ministero della salute (Ufficio II della Direzione generale dei

A PRODOTTI A		I DEALISM	SOSPETTA R	T. A INTER-			
A PRODUCTILA	BASE L	PIANTE	OFFICINALI			IMEN	IAKI
LINEALI	-	2.87a*		SESSO 4. PROCESSO		850	5.000CPE ETN
180 codes.		3551835	2550	0500	100000000000000000000000000000000000000	1007.11	Stanonica (
. DENTIALESTATORS	GRAVIDANZ		Dri _ etima	7. DATA INSOR	SINZAREAZONE		
ALLATYAMENTO S. DERVELZONE DELLA R	F - 100 NOT 100 1			11 1 - DF - DO	VER MISSIONATA C	ONE TO SERVE	Transcour!
		DESTERNA DE	APRILL .		·· D··	ATTACA .	erones.
				12 E'STATAE	UIG UITA Y DEAFIA U	ECHNIA?	
				0,	in 🗆 s os	4.67	
. EVENTUALIESANE OF	BUMBER	E/028 LABO***	ORSO RELEVANOS	D. GROTES IN	BLAREAZONE	14.88	10
							K CEU PROCESSANITA
				D (SHOW IN)	MAY STATE OF THE S		A CHICAGO CONSTRUCTION IN CONTROL OF CONTROL
				Demantica			Schill Mergylows
				Distanti	***	Die	
IO. COMMENTE SULLA RE	LARONETS	MODOTOLE	EAZONE.	100	550	1-11	-
NOOPEN ATTEMPT	O (MICE)		PRINAMEN	Пиняни	☐ states	7	Discount Ta
			INFORMAZION.	I SUL PRODOC	no .		
(mil kur e /u denomin m	ione e la comp	ostrám e com e de	retrible \$1 ethickweingl				
(mil kur e /u denomin m	one elecomp		Transporter	IS-4 PRODUTT	ORE		
(Indicate le decembra) 5-a QUALBROA DEL PRO LIAUREN AURAGEO	BOTTED - RECEOTE	повыналих І	□ втимпен	100000000000000000000000000000000000000			
Se qualifica del Pro	BOTTED - RECEOTE	повыналих І		IS-A PRODUCTI IR DURATA DIE IRC		Monoye	PRESA DELL' 1300
(Indicate de decembra) 55-a QUALBRICA DEL PRO LIMATORIO ALDRONO	BOTTO PRODUCT	17. VIA II NOME	STREATURE STREATERS	SE MURATADE Tel	31.7090 AL	Monoye	Ds 0
(militare le donome en 5 → QUALIBRE A DEL PRO DIALBRE DIALBRE 15, BORACCEO / DEL	BOTTO HISCOTT LITE MOTIVO PS	17. VIA II SOME	DETRANTE E	IR MIRATADE THE	31,7080 A1	Monoye	Ds D
(MATEURY A MONOMERON See QUALLERY A 1982, PRO DALBERTO ALBERTO 6, BORACCEO (1958 9, DUDGALESCON O ALTRO	BOTTO PRODUTTO DA CENTRO DA CENTRO PER LA TRO	17. VIA II SOME	STREATURE STORESTATIONS TOESTATOASSING	IR MIRATADE THE	31,7080 A1	Monoye	Ds D
(Indicate of advantage of the property of the	BOATED PROCESSOR	17. VIA III SOME S. CUIH PROBOS G. CUIH PROB	STREATURE STORESTATIONS TOESTATOASSING	IR MIRATADE THE	31,7080 A1	Monoye	Ds D
(INCOME) de devente de 15- o CALEDICA DEL PRO- DEL GRANDO DE ADRIGO DE 15- DE DESCRICO (PER DE DESCRICO DE CONCONICIO	BOATED PROCESSOR	17. VIA III SOME S. CUIH PROBOS G. CUIH PROB	STREATURE STORESTATIONS TOESTATOASSING	IR MIRATADE THE	31,7080 A1	Monoye	Ds D
(Indicate of advantage of the property of the	BOATED PROCESSOR	17. VIA III SOME S. CUIH PROBOS G. CUIH PROB	STREATURE STORESTATIONS TOESTATOASSING	IR DIRATADE DEL O OPRISCRITTO	ALTONO AL	Monoye	Ds D
(Indicate of advantage of the property of the	BOATED PROCESSOR	17. VIA III SOME S. CUIH PROBOS G. CUIH PROB	DITEATINE STORY STATE ASSISTS SOM MINISTRAÇÃO	IR DIRATADE DEL O OPRISCRITTO	ELTHO AL TRATTAMENTO DEE CONJUNE	Monoye	Ds D
(INFORM AS ANOMALISM AS A QUALISM CAN	BOATED PRODUCTION OF THE PROPERTY OF THE PROPE	17. VIA III SOME K CUIH PROBOTO K CUIH PROBO	DETRIBUTION BETWEEN TRACTIONS TO STATO ASSISTE (SOM MINISTRAJONS PO)	IR DURAYADE OF REAL PROPERTY OF THE PROPERTY O	ELTHO AL TRATTAMENTO DEE CONJUNE	Monoye	Ds D
(MATORY AS ARMONIANS 5.4 OCALIDEA BIEL PRO INCRESS	DON'TO PRODUCTION OF THE PROPERTY OF THE PROPE	TT. VIA. III SOME A CELE. PROBOTO D GASCIO, VIA. III DORUMENTI T AZIMO	OF TRAINER OF TRAINER OF TOE OF A CASC NOT OF TOE OF A CASC NOT INFORMATION S ACEDA	IS DERATA DEL TO DESCRIPTION OF REAL PROPERTY OF THE SECONDAL PER SECONDAL PROPERTY OF THE SECON	ELTHO AL TRATTAMENTO DEE CONJUNE	Monoye	Ds D
(INFORM A development of the PRO- GLOBERO GLOBERO GLOBERO	DON'TO PRODUCTION OF THE PROPERTY OF THE PROPE	17. VIA III SOME K CUIH PROBOTO K CUIH PROBO	OF TRAINER OF TRAINER OF TOE OF A CASC NOT OF TOE OF A CASC NOT INFORMATION S ACEDA	TE DESCRITADO O OPRESCRITO O OPRESCRITO O OPRESCRITO O OPRESCRITO O ORDERO DE OPRESCRITO O OPPENDANTA DE OPPENDANT	ELTHO AL TRATTAMENTO DEE CONJUNE	Monoye	Ds D

dispositivi medici e del servizio farmaceutico) e all'Iss.

(Ministero della salute, Decreto 9 novembre 2015, "Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972".) Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze produce la Cannabis FM-2, costituita da infiorescenze essiccate e triturate, contenente percentuali di THC compresa tra il 5% e l'8% e di Cannabidiolo (CBD) tra il 7.5% e il 12% (simile al Bediol). La qualità microbiologica soddisfa i requisiti della Farmacopea europea per le sostanze e preparazioni non sterili per uso farmaceutico. Le farmacie possono acquistarla al prezzo di euro 6,88 al grammo + IVA tramite buono di acquisto.

(Ministero della salute, nota DGDSFC/1.6.b/2016/19 protocollo 0068409 –P-14/12/2016)
Nella tariffa nazionale dei medicinali è stata inserita la voce "Cannabis infiorescenze" con il prezzo di euro 9,00 al grammo.

(Ministero della salute, Decreto 23 marzo 2017, "Modifica dell'allegato A del decreto 18 agosto 1993, recante: «Approvazione della tariffa nazionale per la vendita al

pubblico dei medicinali») Il Ministero della salute, Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio centrale stupefacenti è l'organismo statale per la Cannabis (secondo la Convenzione unica sugli stupefacenti di New York), per cui autorizza la coltivazione della Cannabis a scopo medicinale indicando le aree destinate alla coltivazione, stabilisce le quote di fabbricazione su richiesta delle regioni e delle Provincie autonome.

Il Ministero ha approvato anche un «Allegato tecnico per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis » che stabilisce in dettaglio le modalità di coltivazione e preparazione. (Ministero della salute, Decreto 9 novembre, " Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972", art. 1) Il Ministero della salute ha divulgato le "Raccomandazioni per il medico prescrittore di sostanza vegetale Cannabis FM2 infiorescenze" redatto dal Gruppo di lavoro previsto dall'Accordo di collaborazione del Ministero della salute e il Ministero della difesa del 18 settembre 2014.

(Ministero della salute, Ufficio centrale stupefacenti, nota del 22 febbraio 2017, prot.DGDMF 0012516-P-22/02/2017)

E' vietata la propaganda pubblicitaria anche indiretta di sostanze o preparazioni comprese nelle tabelle stupefacenti anche sui siti delle farmacie o su altri portali. (D.P.R. 309/90 art. 84)

Diverse Regioni hanno emanato specifiche disposizioni in merito all'acquisto e alla dispensazione di medicinali a base di Cannabis.

pag. 67 prima di Barbesaclone

Amfepramone (**Dietilpropione**)

Il Tar del Lazio ha respinto la richiesta di annullamento del decreto del 2011 che ha inserito l'Amfepramone nelle tabelle stupefacenti.

La sostanza rimane in Tabella I e, pertanto, non può essere utilizzata per la preparazione di medicinali galenici.

(Tar del Lazio, Sezione Terza Quater, Sentenza n. 2299 del 13 febbraio 2017).

pag. 71 prima di Midazolam

Metadone

Il metadone utilizzato per il trattamento degli stati di tossicodipendenza può essere prescritto in regime di Ssn nel numero massimo di tre confezioni per ricetta. (Ministero della salute, Ufficio centrale stupefacenti, nota del 17 gennaio 2008, prot. DGFDM 0003848-P-16/02/2008)

pag. 87 inserire alla fine del paragrafo

La prescrizione in deroga di medicinali per uso umano Il veterinario non può prescrivere ad animali medicinali per uso umano qualora sia disponibile un analogo prodotto veterinario. Con la messa in commercio di un medicinale ad uso veterinario (Soliphen) contenente Fenobarbitale 60 mg

compresse destinato ai cani (ricetta non ripetibile) non può essere prescritto il medicinale per uso umano ma, non essendo disponibili in commercio medicinali veterinari specifici per animali di peso inferiore ai 6 kg, rimane lecito avvalersi, per la loro terapia, dell'uso in deroga.

Il veterinario può prescrivere Fenobarbitale ad uso umano a dosaggi inferiori del medicinale ad uso veterinario e il farmacista può dispensarlo. (Ministero della salute, Direzione Generale della Sanità animale e dei farmaci veterinari, Ufficio 4 – Medicinali veterinari, nota del 4 aprile 2017, prot.DGSAF 0008806-P-04/04/2017)

pag. 94 prima di "Nei cantieri di lavoro" inserire

Nelle navi mercantili Tra i medicinali, di cui devono essere provviste le navi nazionali destinate al traffico mercantile, alla pesca e al diporto nautico vi sono, solo per specifiche categorie di natanti, i seguenti stupefacenti: Morfina cloridrato fiale 1 ml 10 mg (10 fiale), Pentazocina fiale (da 5 a 10), Fenobarbitale fiale (20-40) e compresse (10), Diazepam cps 5 mg (20-40), gtt (1-3) e microclisteri 5 mg (4-8), Diazepam o Midazolam o Lorazepam fiale (3-15). (Ministero della salute, Decreto 1 ottobre 2015, " Modificazioni della Tabella allegata al decreto 25 maggio 1988, n. 279, che indica i medicinali, gli oggetti di medicatura e gli utensili di cui devono essere provviste le navi nazionali destinate al traffico mercantile, alla pesca e al diporto nautico.")

pag. 97 aggiungere prima del secondo capitoletto

I precursori di droghe
Trai i precursori di Categoria 1
vi è anche la
Fenilpropanolamina il cui
utilizzo nelle preparazioni
magistrali è stato vietato con
DM del 20 maggio 2015. Lo
smaltimento di questa sostanza
può essere effettuato con le
modalità previste per le
sostanze attive non stupefacenti.
(Sifap, Newsletter del 12 giugno 2015)

pag. 109 e successive modifiche e integrazioni

Tabelle

Le tabelle sono state modificate dai Decreti ministeriali del 8 gennaio 2015, 10 febbraio 2015, 4 febbraio 2016, 10 febbraio 2016, 1 agosto 2016, 13 marzo 2017

Le tabelle aggiornate sono disponibili nel sito internet http://www.valeriocimino.it/ind ex.php/libri/aggiornamenti.

Elenco delle sostanze, loro sali e preparazioni ad azione stupefacente o psicotropa

(F.U. XII e succ. mod.)

TABELLA I

2C-B 2C-I 2C-T2 2C-T-7

2-MeO-DIFENIDINA (DM 01/08/2016)

25B-NBOMe (**DM 04/02/2016**) 25C-NBOMe (**DM 04/02/2016**) 25I-NBOMe (**DM 10/02/2015**)

3-Monoacetilmorfina

3,4-DMA NBOMe (**DM 01/08/2016**)
3-Metilfentanil (**DM 01/08/2016**)
3-Metiltiofentanil (**DM 01/08/2016**)
4,4-Dimetilaminorex (**DM 01/08/2016**)
4-EA NBOMe (**DM 01/08/2016**)

4 Fluoroamfetamina 4-Metilamfetamina 4-metilaminorex

4-MMA NBOMe (**DM 01/08/2016**)

4-MTA

5-(2-aminopropil)indolo

5-APB

5-APB NBOMe (DM 01/08/2016)

5-APDB

5F-APP-PICA (**DM 01/08/2016**) 5F-APP-PINACA (**DM 01/08/2016**)

5F-PB22 **(DM 01/08/2016)** 5-MeO-EIPT **(DM 01/08/2016)**

6-APB 6-APDB

6-Monoacetilmorfina

AB-Chminaca (**DM 01/08/2016**) AB-Fubinaca (**DM 01/08/2016**)

Acetil-alfa-metilfentanil

Acetildietilammide dell'acido (+)-lisergico

Acetildiidrocodeina

Acetilfentanil (DM 01/08/2016)

Acetorfina

Acriloilfentanil (**DM 13/03/2017**) ADB-Chminaca (**DM 01/08/2016**) ADB-Fubinaca (**DM 01/08/2016**) Afloqualone (**DM 01/08/2016**) AH-7921 (**DM 10/02/2015**) Alcaloidi totali dell'oppio

Alfacetilmetadolo Alfameprodina Alfametadolo Alfametilfentanil Alfametiltiofentanil Alfaprodina Alfentanil Allilprodina AM-694

Amfepramone - Dietilpropione

Amfetamina

Amide dell'acido lisergico

Aminorex

Analoghi di struttura derivanti dal 2-amino-1-fenil-1-propanone, per una o più sostituzioni sull'anello aromatico e/o sull'azoto e/o sul carbonio terminale

Analoghi di struttura derivanti dal 3-benzoilindolo Analoghi di struttura derivanti dal 3-fenilacetilindolo

Analoghi di struttura derivanti dal

3-(1-naftoil)indolo

Analoghi di struttura derivanti da Indazol-3-carbossamide (DM 01/08/2016) Analoghi di struttura derivanti da Indol-3-carbossamide (DM 01/08/2016)

Anileridina

APP-Fubinaca (DM 01/08/2016)

Argyreia nervosa semi BB-22 (**DM 01/08/2016**)

Benzetidina Benzilmorfina

Benzilpiperazina (BZP)

Benzitramide Betacetilmetadolo Beta-idrossifentanil Beta-idrossimetil-3-fentanil

Betameprodina Betametadolo 4 Betaprodina Butilone

Butirrato di diossafetile *Catha edulis* pianta

Catina
Catinone
Chetobemidone
Clonitazene
Coca foglie
Cocaina
Codeina
CP 47,497

CP47,497-omologo C8

Cumil-5f-pinaca (DM 01/08/2016)

Dalt (DM 01/08/2016)

Delta-8-trans-tetraidrocannabinolo

(THC)

Delta-9-trans-tetraidrocannabinolo

(THC)

DesomorfinaIdromorfoneDestroamfetaminaIdrossipetidinaDestromoramideIpomea violacea semi

Destromoramide intermedio DET (N,N-dietiltriptamina) Diampromide

Dietilamide dell'acido (+)-1-metil-lisergico

Difenossilato
Difenossina
Diidrocodeina
Diidroetorfina
Diidromorfina
Dimefeptanolo
Dimenossadolo
Dimetiltiambutene
Dipipanone 3

Dietiltiambutene

DMA (2,5-dimetossiamfetamina) DMHP (1-idrossi-3(1,2-dimetileptil)-

7,8,9,10-tetraidro-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano)

DMT (N,N-dimetiltriptamina)

DOB (4-bromo-2,5-dimetossiamfetamina)

DOC (4-cloro-2,5-dimetossiamfetamina) (DM 13/03/2017)

DOET (4-etil-2,5-dimetossiamfetamina) DOM (4-metil-2,5-dimetossiamfetamina)

Drotebanolo Ecgonina Eroina

Etilfenidato (DM 01/08/2016)

Etilmetiltiambutene
Etilmorfina
Etonizatene
Etorfina
Etosseridina
Etriptamina

Fenadoxone Fenampromide Fenazocina

Fenbutrazato (DM 01/08/2016)

Fendimetrazina
Fenetillina
Fenmetrazina
Fenomorfano
Fenoperidina
Fentanil

Fentermina

Flubromazolam (DM 01/08/2016)

Folcodina

Funghi del genere Strofaria, Conocybe e

Psilocybe Furetidina

HHMA (**DM 10/02/2016**) HMA (**DM 10/02/2016**) HMMA (**DM 10/02/2016**) Ibogaina (**DM 01/08/2016**)

Idrocodone Idromorfinolo Ipomea violacea sen Isometadone JWH-018 JWH-073 JWH-122

JWH-250 Ketamina Ketobemidone Levoamfetamina Levofenoacilmorfano Levometamfetamina Levometorfano Levomoramide

LSD (Dietilamide dell'acido lisergico)

Mazindolo

Levorfanolo

MBDB (N-metil-(3,4-metilendiossifenil)-

2-butanamina

MDA (3,4-metilendiossiamfetamina)

MDAI 📥

MDEA (3,4-metilendiossi-etilamfetamina)
MDMB-chmica (DM 01/08/2016)

Meclofenossato Mefedrone Mescalina Mesocarb Metadone

Metadone intermedio Metamfetamina Metazocina Metilcatinone Metildesorfina Metildiidromorfina

3,4-Metilendiossi-pirovalerone Metilmetaqualone (**DM 01/08/2016**)

Metilone (DM 04/02/2016)

Metopone Metossietamina Mirofina

Mitraginina (**DM 01/08/2016**) *Mitragyna speciosa* pianta (**DM 01/08/2016**) MMDA (5-metossi-3,4-

metilendiossiamfetamina)

Monoetilamide dell'acido (+)-1-metil-lisergico Monoetilamide dell'acido (+)-lisergico

Morferidina Morfina

Morfina N-Ossido (**DM 01/08/2016**) Morfina metil bromuro ed altri derivati morfinici ad "azoto pentavalente" tra i quali i derivati N-ossimorfinici (quale la

N-ossicodeina).

Morfolide dell'acido (+) lisergico

MPPP 4

MT-45 (DM 10/02/2015)

Nandrolone

N-etilamfetamina

Nicocodina

Nicodicodina

Nicomorfina

N-idrossi-MDA

Noracimetadolo

Norcodeina

Norlevorfanolo

Normetadone

Normorfina

Norpipanone

Ocfentanil (DM 01/08/2016)

Oppio

Oripavina

Ossicodone

Ossimorfone

Paglia di papavero

Paraesil

Para-fluorofentanil

PCE (eticiclidina)

PCP (fenciclidina)

PEPAP

Petidina

Petidina intermedio A

Petidina intermedio B

Petidina intermedio C

PHP (roliciclidina)

Piminodina

Piritramide

Pirrolidide dell'acido (+) lisergico

PMA (para-metossiamfetamina)

PMMA (para-metossiametamfetamina)

Proeptazina

Properidina

Propiram

Psilocibina

Psilocina

Racemetorfano

Racemoramide

Racemorfano

Remifentanil

Rivea corymbosa semi

Salvia divinorum pianta

Salvinorina A

Sufentanil

Tabernanthe iboga pianta (DM

01/08/2016)

TCP (tenociclidina)

Tebacone

Tebaina

Tilidina

TMA (3,4,5-trimetossiamfetamina)

TMA-2

Trimeperidina

UR-144 (DM 01/08/2016)

W-18 (DM 01/08/2016)

Zipeprolo

Qualsiasi forma stereoisomera delle sostanze iscritte nella presente tabella, in tutti i casi in cui possono esistere, salvo che ne sia fatta espressa eccezione. Gli esteri e gli eteri delle sostanze iscritte nella presente tabella, a meno che essi non figurino in altre tabelle, compresi i sali dei suddetti isomeri, esteri ed eteri in tutti i casi in cui questi possono esistere. Le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente tabella, in conformità alle modalità di cui alla tabella dei

Sono espressamente escluse dalla presente tabella le sostanze: Bupropione, Pirovalerone.

Dalla presente tabella è espressamente esclusa la norefedrina (fenilpropanolamina, Denominazione chimica: (±)-2-amino-1- fenilpropan-1-olo).

Sono espressamente escluse dalla presente tabella le sostanze: Destrometortano, Destrorfano.

TABELLA II

Cannabis (foglie e infiorescenza)

Cannabis (olio)

Cannabis (resina)

Le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente tabella, in conformità alle modalità di cui alla tabella dei medicinali.

TABELLA III

Amobarbital

Ciclobarbital

Eptabarbital

Glutetimide

Mecloqualone

Metaqualone

Pentobarbital Secobarbital

I sali delle sostanze di cui sopra, in tutti i casi in cui possono

Le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente tabella, in conformità alle modalità di cui alla tabella dei medicinali.

TABELLA IV

Acido 5-etil-5-crotilbarbiturico

Acido gamma-idrossibutirrico GHB

Alazepam

Allobarbital

Alossazolam

Alprazolam

Amineptina

Aprobarbital

Barbexaclone

Barbital

Benzfetamina

Brallobarbital

Bromazepam
Brotizolam
Buprenorfina
Butalbital
Butallilonal
Butobarbital
Butorfanolo
Camazepam
Clobazam
Clonazepam

Clorazepato Clordiazepossido Clossazolam Clotiazepam

Delorazepam o Clordemetildiazepam

Destropropossifene

Diazepam Estazolam Etclorvinolo Etifossina Etil loflazepato Etinamato

Fenazepan (DM 01/08/2016)

Fencamfamina Fenobarbital Fenproporex Fludiazepam Flunitrazepam Flurazepam

Gamma-butirrolattone (GBL)

Ketazolam Lefetamina (SPA) Loprazolam Lorazepam

Lormetazepam o N-metil-lorazepam

Meclofenossato
Medazepam
Mefenorex
Metarbital
Metilfenidato
Metilfenobarbital
Metilossazepam
Metiprilone

Midazolam Nimetazepam Nitrazepam

Nordazepam o Desmetildiazepam

Ossazepam Ossazolam Pemolina Pentazocina Pinazepam

Pipradrolo Pirovalerone

Pirovaleron Prazepam

Prazepam Prolintano

Propilesedrina

Quazepam

Secbutabarbital Temazepam

Tetrabramato (associazione molecolare di fenobarbital, febarbamato e diferbarbamato)

Tetrazepam Triazolam Vinilbital Zaleplon Zolpidem Zopiclone

I sali delle sostanze iscritte nella presente tabella in tutti i casi in cui questi possono esistere.

Le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente tabella, in conformità alle modalità di cui alla tabella dei medicinali.

La sostanza Tramadolo è stata esclusa dalla presente tabella ai sensi del DM 19/06/2006.

TABELLA MEDICINALI

SEZIONE A

Medicinali soggetti a prescrizione medica speciale: ricetta ministeriale a ricalco. I medicinali contrassegnati con (**) sono inclusi nell'allegato III-bis, e usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate nella terapia del dolore.

Acetildiidrocodeina

Alfentanil

Amobarbital

Buprenorfina**

Ciclobarbital

Codeina**

Destromoramide

Difenossilato

Difenossina

Diidrocodeina**

Dipipanone

Eptabarbital

Etilmorfina

Fentanil**

Flunitraze pam

Folcodina

Glutetimide

Idrocodone**

Idromorfone**

Ketamina

Levorfanolo

Mecloqualone Metadone**

Metaqualone

Metilfenidato

Morfina**

Nandrolone

Nicocodina

Nicodicodina

Ossicodone**

Ossimorfone**

Pentobarbital

Petidina

Propiram

Remifentanil

Secobarbital

Sufentanil

Sufentanil (**) - limitatamente alle composizioni

14.19

per somministrazioni ad uso

sublinguale (DM 10/02/2015)

Tapentadolo**

Tebaina

Tiofentanil

Zipeprolo

Qualsiasi forma stereoisomera delle sostanze iscritte nella presente tabella, in tutti i casi in cui possono esistere, salvo che ne sia fatta espressa eccezione. Gli esteri e gli eteri delle sostanze iscritte nella presente tabella, a meno che essi non figurino in altre tabelle, in tutti i casi in cui questi possono esistere. I sali delle sostanze iscritte nella presente tabella, compresi i sali dei suddetti isomeri, esteri ed eteri in tutti i casi in cui questi possono esistere.

SEZIONE B

Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta: ricetta non ripetibile.

Acido gamma idrossibutirrico (GHB)

Acido 5-etil-5- crotilbarbiturico

Alazepam

Allobarbital

Alossazolam

Alprazolam

Amineptina

Aprobarbital

Barbexaclone

Barbital

Benzfetamina

Brallobarbitale

Bromazepam

Brotizolam

Butalbital

Butallilonale

Butobarbitale

But or fanolo

Camazepam

Clobazam

Clonazepam

Clorazepato

Clordiazepossido

Closs azolam

Clotiazepam

Delorazepam

Delta-9-tetraidrocannabinolo

Diazepam

Estazolam

Etil loflazepato

Etinamato

Etizolam

Fencamfamina

Fenobarbital

Fludiazepam

Flurazepam

Ketazolam 4

Lefetamina

Loprazolam

Lorazepam

Lormetazepam

Medazepam

Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture).

Metarbitale

Metilfenobarbitale

Metiprilone

Midazolam

Nabilone

Nimetazepam

Nitrazepam

Nordazepam

Ossazepam

Ossazolam

Pentazocina

Pinazepam

Pipradrolo

Pirovalerone

Prazepam

Propilesedrina

Quazepam

Secbutabarbital

Temazepam

Tetrabamato (associazione molecolare

di fenobarbital, febarbamato e diferbarbamato)

Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo

Dronabinol

Triazolam

Vinilbital

Zaleplon

Zolpidem

Zopiclone

I sali delle sostanze iscritte nella presente tabella, in tutti i casi in cui questi possono esistere.

Sono espressamente esclusi dalla presente tabella utilizzi della Propilesedrina diversi dalla fabbricazione di Barbesaclone. (DM 10/02/2015)

SEZIONE C

Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta: ricetta non ripetibile.

Composizioni medicinali contenenti:

Barbexaclone

Fenobarbital

Pentazocina

SEZIONE D

Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta: ricetta non ripetibile.

I medicinali contrassegnati con (**) sono inclusi nell'allegato III-bis, e usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate nella terapia del dolore.

Composizioni per somministrazioni ad uso diverso da quello parenterale, contenenti acetildiidrocodeina, etilmorfina, folcodina, nicocodina, nicodicodina, norcodeina e loro Sali in quantità, espressa in base anidra, superiore a 10 mg fino a 100 mg, per unità di somministrazione o in quantità percentuale,

espressa in base anidra, compresa tra l'1% ed il 2,5% p/v (peso/volume), della soluzione multidose; composizioni per somministrazione rettale contenenti acetildiidrocodeina, etilmorfina, folcodina, nicocodina, nicodicodina, norcodeina e loro sali in quantità, espressa in base anidra, superiore a 20 mg fino a 100 mg per unità di somministrazione; Composizioni per somministrazioni ad uso diverso da quello parenterale contenenti codeina** o diidrocodeina** in quantità, espressa in base anidra, superiore a 10 mg per unità di somministrazione o in quantità percentuale, espressa in base anidra, superiore all'1% p/v (peso/volume) della soluzione multidose; composizioni per somministrazione rettale contenenti codeina**, diidrocodeina** e loro sali in quantità, espressa in base anidra, superiore a 20 mg per unità

Composizioni per somministrazioni ad uso diverso da quello parenterale contenenti fentanil**, idrocodone**,

idromorfone**, morfina**, ossicodone**, ossimorfone**, tapentadolo**;

di somministrazione;

Composizioni per somministrazioni ad uso transdermico contenenti buprenorfina**;

Composizioni per somministrazioni sublinguali contenenti Sufentanil(**). (DM 10/02/2015)

Composizioni di difenossilato contenenti, per unità di dosaggio, come massimo 2,5 mg di difenossilato calcolato come base anidra e come minimo una quantità di solfato di atropina pari all'1 per cento della quantità di difenossilato; Composizioni di difenossina contenenti, per unità di dosaggio, come massimo 0,5 mg di difenossina e come minimo una quantità di atropina pari al 5 per cento della quantità di difenossina;

Composizioni che contengono, per unità di somministrazione, non più di 0,1 g di propiram mescolati ad una quantità almeno uguale di metilcellulosa;

Composizioni per uso parenterale contenenti:

Clordemetildiazepam (Delorazepam)

Diazepam

Lorazepam

Lormetazepam (DM 08/01/2015)

Midazolam.

Etizolam (DM 08/01/2015)

Meprobamato (DM 08/01/2015)

Alazepam

Alprazolam

Bromazepam

Brotizolam

Clobazam

Clonazepam

Clorazepato

Clordiazepossido

Clotiazepam

Delorazepam

Diazepam

Estazolam

Etizolam

Flurazepam

Ketazolam

Lorazepam

Lormetazepam

Medazepam

Midazolam

Nimetazepam

Nitrazepam

Nordazepam

Ossazepam

Ossazolam

Pinazepam

Prazepam

Quazepam

Temazepam

Triazolam

Zaleplon

Zolpidem

Zopiclone

ALLEGATO III-BIS

Medicinali che usufruiscono delle modalità prescrittive

semplificate

Buprenorfina

Codeina

Diidrocodeina

Fentanil

Idrocodone

Idromorfone

Metadone

Morfina

Ossicodone

Ossimorfone

Sufentanil per somministrazione ad uso sublinguale

Tapentadolo



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DEI DISPOSITIVI MEDICI E DEL SERVIZIO FARMACEUTICO Ufficio Centrale Stupefacenti - Uff. VII

FEDERAZION

dgfdm@postacert.sanita it Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

DGDSFC/ L6.b /2016/19 All. n. 1

Ministero della Salute DGDMF

0012516-P-22/02/2017

1.6.6/2016/19

Agli Assessorati sanità delle Regioni e Province autonome

Alla Federazione nazionale Ordine dei medici Alla Federazione Ordini dei farmacisti italiani Alla Federazione delle società medico scientifiche fism.pec@legalmail.it

E, p.c.

Agenzia Industrie difesa

Stabilimento Chimicò Farmaceutico militare

ll'Ufficio di Gabinetto. All'Ufficio Legislativo

Al Comando carabinieri per la sanità

OGGETTO: trasmissione del documento recante raccomandazioni ai medici prescrittori di Cannabis FM-2 prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze secondo le normative dell'UE in materia di sostanze attive, certificata GMP secondo le Good manufacturing practices dell'UE.

A seguito dell'inizio della commercializzazione in Italia della sostanza attiva a base di cannabis denominata Cannabis FM-2, prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM) è stata ravvisata la necessità di fornire ulteriori informazioni ai medici e ai farmacisti sul prodotto, per la prescrizione magistrale e per la preparazione del decotto, oltre a quanto già pubblicato nell'allegato tecnico al DM 9/11/2015 e sul portale del Ministero della salute al seguente link.

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&tema=Dispositivi%20medici%20e%2 <u>Oaltri%20prodotti&area=sostanzeStupefacenti</u>).

Pertanto, il Gruppo di lavoro per il Progetto Pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis ha elaborato un documento contenente raccomandazioni ai medici prescrittori di Cannabis FM-2, con la collaborazione di medici prescrittori esperti e di docenti universitari.

Si trasmette in allegato tale documento (all.1), con preghiera di diffusione ai medici e ai farmacisti, attraverso i canali informativi-

Le raccomandazioni sono disponibili in formato elettronico anche sul portale del Ministero della salute al seguente link:

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2 6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti& menu=organismo

> IL DIRETTORE GENERALE (Dottssa Marcella MARLETTA)

Direttore dell'Ufficio Centrale Stupefacenti ott.ssa Germana Apuzzo

RACCOMANDAZIONI PER IL MEDICO PRESCRITTORE DI SOSTANZA VEGETALE CANNABIS FM2 INFIORESCENZE

Gentile Dottore,

La informamo che dal 14 dicembre 2016 è disponibile per la prescrizione di preparazioni magistrali a base di cannabis, la sostanza attiva di origine vegetale Cannabis FM2 prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze al fine di assicurare la continuità terapeutica ai pazienti in trattamento e la disponibilità del prodotto nazionale, fabbricato secondo le GMP (Good Manufacturing Practices) dell'Unione europea, anche ad eventuali nuovi pazienti.

La Cannabis FM2 è costituita da infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate contenenti precursori acidi del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) corrispondenti ad una percentuale di THC compresa tra il 5 e l'8% e ad una percentuale di cannabidiolo (CBD) compresa tra il 7,5 e 12%.

Inoltre, sono presenti, in percentuale inferiore all'1%, cannabigerolo, cannabicromene e tetraidrocannabivarina.

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).

Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, oltre che per la produzione di medicinali, è autorizzato alla produzione in accordo alle GMP di infiorescenze di cannabis; pertanto. la Cannabis FM2, coltivata in GACP (Good agricoltural and collecting practices) e lavorata in GMP, è fabbricata secondo quanto previsto dalle direttive dell'Unione europea in materia di sostanze attive per la produzione di medicinali.

Prescrizione e rimborsabilità

Preparazioni magistrali a basc di Cannabis FM2 possono essere prescritte da qualsiasi medico abilitato e iscritto all'Ordine dei Medici mediante prescrizione magistrale non ripetibile (RNR) redatta secondo l'articolo 5 della Legge 94/98 (cosiddetta Di Bella). La rimborsabilità della prescrizione è stabilita a livello di ciascuna Regione e PPAA, mediante leggi e delibere regionali o provinciali.

Come per ogni scelta terapeutica, la decisione di prescrivere preparati a base di *cannabis* va condivisa con il paziente È onere del medico prescrittore informare il paziente riguardo ai benefici e ai potenziali rischi dell'uso della *cannabis* e raccogliere il consenso informato scritto del paziente.

La prescrizione della cannabis FM2 è assolutamente individuale e personale e non può essere donata o ceduta ad altri.

Si ricorda che, al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis FM2 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 FM2

Monitoraggio delle prescrizioni

Secondo quanto previsto dal DM 9 novembre 2015, per-fini epidemiologici, le Regioni e le Province Autonome dovranno fornire all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) annualmente (trimestralmente per i primi 24 mesi) i dati aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di cannabis A tale scopo i medici, all'atto della prescrizione, dovranno riportare nella Scheda appositamente predisposta i dati dei pazienti trattati relativi a età, sesso, posologia in peso di cannabis ed esigenze di trattamento riportate sulla ricetta, nonché, in caso di proseguimento del trattamento, gli esiti nella patologia trattata. La trasmissione dei dati, in forma anonima, in conformità con il Codice in materia di protezione dei dati personali, deve essere fatta secondo modalità stabilite da ciascuna Regione o Provincia autonoma, dalla Asl o dal medico prescrittore utilizzando la piattaforma web predisposta dall'Istituto Superiore di Sanità, http://www.epicentro.iss it/farmaci/CannabisUsoMedico.asp

Uso medico - esigenze terapeutiche

In considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, che saranno 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'analgesta 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.

Posologia e metodo di somministrazione

Per ogni paziente in trattamento, sarà possibile utilizzare cannabis FM2 con diverse modalità di assunzione: per via orale, come decotto, o per via inalatoria mediante vaporizzatore.

La modalità di assunzione e la posologia vengono stabilite dal medico prescrittore, in funzione del contenuto percentuale di THC e CBD che si intende prescrivere. E' consigliabile iniziare da dosaggi minimi, per poi eventualmente regolare tali dosaggi in funzione sia dell'effetto farmacologico che di eventuali effetti collaterali avversi. L'incremento delle dosi giornaliere è consigliato solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

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 cannabis FM2 e di acqua da utilizzare e il numero di somministrazioni nella giornata secondo le istruzioni riportate di seguito, che saranno incluse nella confezione in commercio. Sulla base dell'esperienza clinica fin qui maturata, si consiglia di cominciare il trattamento da 100 ml di soluzione preparata secondo le modalità che seguino. Eventuali successivi incrementi posologici devono essere individualizzati in base all'effetto

Preparazione del decotto di Cannabis FM2

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

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

Riscaldare ad ebollizione e lasciar sobbollire mantenendo coperto 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 cucchiaio 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 medie di principi attivi (THC e CBD) che sono contenute nei ml di decotto preparato secondo le modalità sotto 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

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, interneuroni spinali), ma anche nella milza, nel cuore, nei polmoni, nel tratto gastrointestinale, nel rene, 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. 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 endocculare.

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 attri target quali canali-ionici, recettori-edenzimi con un potenziale effetto antinfiammatorio, analgesico, anti nausea, antiemetico, antipsicotico, anti ischemico, ansiolitico e antiepilettico

Proprietà farmacocinetiche

Indipendentemente dall'uso medico o ricreazionale, le proprietà farmacocinetiche della cannabis variano in funzione della dose assunta e della modalità di assunzione

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.

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. 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 pieco sono di 2,5 + 2,2 nanogrammi pei 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.

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. 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.

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 stcatosi epatica;
- individui con una storia personale di disordini psichiatrici e/o una storia familiare di schizofrenia in quanto la camabis può provocare erisi 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 stanto 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

Effetti collaterali -

È 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 e 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.

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In generale, é utile raccomandare ai pazienti di conservare la cannabis in un luogo sicuro e controllato al fine di evitare il facile accesso a bambini e/o adolescenti.

Gli effetti della cannabis sul sistema nervoso centrale possono essere non prevedibili per i nuovi assuntori. Pertanto, si consiglia di assumere la prima dose di preparato in ambiente tranquillo e soprattutto, sempre in presenza di un'altra persona che possa avvertire un sanitario, se necessario. Per i pazienti affetti da gravi patologie cardiache e renali si raccomanda l'assunzione del farmaco sotto supervisione medica, in ambiente sanitario ospedaliero/ambulatoriale

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 statoregioni 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.

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 s'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. 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.

Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa dell'elevato effetto di primo passaggio epatico, in particolare nel caso di somministrazione orale di camabis, possono verificarsi interazioni farmacocinetiche con farmaci, che sono metabolizzati attraverso gli isoenzimi del sistema del citocromo P450. L'uso simultaneo degli inibitori degli enzimi-di-cui-sopra può aumentare la biodisponibilità di delta-9-tetraidrocannabinolo e con questo la possibilità di effetti indesiderati. Sono descritti effetti sedativi sinergici o additivi in seguito alla eontemporanea assunzione di sostanze psicotrope come alcol etilico e farmaci come le benzodiazepine, antidepressivi, antiepilettici, barbiturici ed oppiacei.

Il $\Delta 9$ -THC è ossidato dalla famiglia dei citocromi P450 (CYP) 2C9, 2C19, e 3A4. Pertanto, le sostanze che inibiscono questi isoenzimi CYP come alcuni antidepressivi (ad esempio, fluoxetina, fluvoxamina, e nefazodone), gli inibitori della pompa protonica (ad esempio cimetidina e omeprazolo), i macrolidi (ad esempio claritromicina ed eritromicina), gli antimicotici (ad esempio itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo, miconazolo, i calcio antagonisti (ad esempio, diltiazem, verapamil), gli inibitori della proteasi HIV (ad esempio ritonavir), amiodarone e isoniazide possono potenzialmente aumentare la biodisponibilità di $\Delta 9$ -THC, nonché la possibilità di manifestare effetti collaterali correlati al THC.

D'altra parte, i farmaci che accelerano il metabolismo del Δ9-THC attraverso gli isoenzimi 2C9 e 3A4 quali rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, troglitazone, e l'erba di San Giovanni (iperico, Hypericum perforatum L.) possono al contrario ridurre la biodisponibilità del THC e quindi la sua efficacia quando usato in un contesto terapeutico.

THC, cannabidiolo (CBD) e cannabinolo (CBN) sono noti per inibire gli isoenzimi CYP, come CYP1A1, 1A2 e 1B1. La cannabis può, quindi, aumentare la biodisponibilità di farmaci metabolizzati da questi enzimi. Tali farmaci comprendono amitriptilina, fenacetina, teofillina, granisetron, dacarbazina, e flutamide.

THC, carbossi-Δ9-THC, CBD e CBN in vitro stimolano, e in alcuni casi inibiscono, l'attività del trasportatore dell'efflusso della P-glicoproteina Ciò suggerisce un potenziale meccanismo aggiuntivo per cui i cannabinoidi possono influenzare l'efficacia e la tossicità dei farmaci co-somministrati. I medici devono, quindi, essere informati di altri farmaci che il paziente sta assumendo e monitorare attentamente i pazienti in trattamento con altri farmaci quando viene assunta la cannabis.

Si raccomanda, pertanto, di valutare sempre le possibili interazioni farmacologiche prima di prescrivere preparati magistrali a base di cannabis

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

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.

Sovradosaggio

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

Monitoraggio della sicurezza: sistema di fitosorveglianza

La raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione delle preparazioni magistrali a base di cannabis sarà effettuato nell'ambito delle attività del Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale coordinato dall'Istituto superiore di sanità.

Gli operatori sanitari che osservino una sospetta reazione avversa devono fornire all'ISS tempestiva comunicazione della reazione attraverso la scheda di segnalazione ad hoc.

http://www.salute.gov.it/irmgs/C 17 pagineAree 4615 listaFile itemName 0 file.pdf

È possibile, inoltre, consultare la pagina dedicata alle relazioni periodiche del monitoraggio delle prescrizioni e della sicurezza

http://www.epicentro.iss.it/farmaci/RelazioniPeriodiche.asp

Per ulteriori informazioni consulta

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo

Amato L, Davoli M, Minozzi L. Mitrova Z. Parmelli E. Saulle P. Vecchi S. Systematic reviews on therapeutic efficacy and safety of Cannabis (including extracts and tinetures) for patients with multiple sclerosis, chronic neuropathic pain, dementia and Tourette syndrome, HIV/AIDS, and cancer receiving chemotherapy ASL ROMA 1 - DEPARTMENT OF EPIDEMIOLOGY LAZIO REGION, ROME

Abrams DI Coucy P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain Clin Pharmacol Ther 2011;90:844-851.

Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled tnal. Neurology. 2007;13,68:515-521

Aggarwal SK, Carter GT, et all Characteristic of patients with chronic pain access treatment whit medical cannabis

In Washington States J Opiod Menag 2008,5,257-286

Aggarwal SK, Kyashna-Tocha M, Carter GT. Dosing medical marijuana: rational guidelines on trial in Washington State. MedGen Med 2007 Sep 11:9:52

Beal JE1, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangeo B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV, J Pain Dronabinol as a treatment for an orexia associated with weight loss in patients with AIDS J Symptom Manage 1995 Feb;10(2):89-97

Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Beliman P, Yangeo B, Morales JO, Murphy R, Powderly W, Piasse TF, Mosdell KW, Shepard KV Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. J Pain Symptom Manage 1997,14 7-14

Borgell LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. Pharmacotherapy 2013;33-195-209

Carter GT, Flanagan AM, Earleywine M, Abrams DI, Aggarwal SK, Grinspoon L. Cannabis in palliative medicine, improving care and reducing opioid-related morbidity. Am J Hosp Palliat Care, 2011;28 297-303

Carter GT, Weydt P, Kyashna-Tocha M, Abrams D1 Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing 1Drugs, 2004,7:464-470.

Cichewicz DL Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. Life Sci. 2004.74:1317-1324

Cinti S Medical marijuana in HIV-positive patients what do we know? J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chie) 2009 .8.342-346 Corey-Bloom J1, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, Gouaux B, Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis; a randomized, placebo-controlled trial CMAJ. 2012,184:1143-1150

Cridge BJ. Rosengren RJ. Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management. Cancer Manag Res. 2013;5:301-13.

Curtis A, Clarke CE, Rickards HE, Cannabinoids for Tourette's Syndrome, Cochrane Database Syst Rev. 2009 (4).CD006565

Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain; a phase 1a study J Pain Palliat Care Pharmacother 2014;28:216-225

Ellis R.H. Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H. Atkinson JH. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. Neuropsychopharmacology, 2009;34.672-680

Giacoppo S, Mandolino G, Galuppo M, Bramanti P, Mazzon E, Cannabinoids, New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases, Molecules 2014;19:18781-18816

Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. Disch Arztebl Int. 2012;109:495-501

Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet. 2003;42:327-360

Haney M. Gunderson EW, Rabkin J. Hart CL., Vosburg SK. Comer SD. Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake. mood, and sleep J Acquir Immune Defic Syndr. 2007:5: 545-554.

Health Canada. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Ottawa: Health Canado, 2013

Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem Biodivers. 2007.4.1770-1804

Ibegbu AO, Mullaney I, Fyfc L, McBean D, Therapeutic Potentials and uses of Cannabinoid Agonists in Health and Disease Conditions British Journal of Pharmacology and Toxicology 2012; 3: 76-88

Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease Dialogues Clin Neurosci. 2007;9:413-30.

Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy-and-safety-of-medical marijuana in selected neurologic disorders report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2014,82:1556-63

Leung L. Cannabis and its derivatives review of medical use, J Am Board Fam Med. 2011,(4) 452-462

Lucas P. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain J Psychoactive Drugs. 2012,44.125-133. Lutge EE.Gray A, SiegfriedN The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.4. CD005175

Lynch M E. Clark AJ. Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non-cancer pain J Pain Symptom Manage 2003 ;25:496-8

Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Neuroimmun Pharmacol. 2015, in press [Epub ahead of print]

Mills RJ, Yap L. Young CA Treatment for alaxia in multiple sclerosis Cochrane Database of Systematic Reviews 2007,1 CD005029.

Müller-Vahl KR. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. Behav Neurol. 2013,27 119-124

Narang S, Gibson D. Wasan AD. Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, Jamison RN Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. J Paín. 2008:9 254-264

Pacifici R, Marchei E, o Salvatore F. Guandalini L, Busardo FP Pichini S Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Clin Chem Lab Med 2017; in press

Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin Br J Pharmacol 2008,153 199-215

Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. Cochranc Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1 CD008921

Robson PJ Therapeutic potential of cannabinoid medicines Drug Test Anal 2014,6 24-30

Rog DJ. Nurmikko TJ, Young CA Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. Clin Ther 2007,29 2068-2079

Smith LA, Jess CE Cannabinoids for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, 11 CD009464

Tomida I , Pertwee RG, A Azuara-Blanco A Cannabinoids and glaucoma Br J Ophthalmol 2004;88:708-713

Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M Pertwee RG. Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure a pilot study J Glaucoma 2006.15:349-353

Velayudhan L, Van Diepen E, Marudkar M, Hands O, Suribhatla S, Prettyman R, Murray J, Baillon S, Bhattacharyya S Therapeutic potential of cannabinoids in neurodegenerative disorders a selective review Curr Pharm Des 2014;20;2218-2230

Wilsey B1, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H, Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain J Pain 2013,14:136-148

Jensen B. Chen J. Furnish T, Wallace M Medical Marijuana and Chronic Pain: a Review of Basic Science and Clinical Evidence Curr Pain Headache Rep. 2015 Oct, 19(10):50

Deshpande A, Mailis-Gagnin A. Zoheiry N, Lakha SF Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncaneer pain Systematic review of randomized controlled trials. Can Fam Physician 2015 Aug;61(8):e372-81.

Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinoil, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol. 2008 Jan:153(2):199-215

Gaoni Y, Mechoulain R Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish J Am Chem. Soc 1964;86 1646-1647

Demuth D, Molleman A Cannabinoid signaling Life Sci 2006,78(6):549-63

Campos AC. Moreira FA. Gomes FV. Del Bel EA. Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2012;367.3364-3378

Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems. JAMA 2015.313(24):2474-2483

Andreae MH, Carter GM, Shaparin N. Suslov K, Ellis RJ. Ware MA, Abrams Dl. Prasad H. Wilsey B, Indyk D, Johnson M, Sacks HS Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. A Meta-analysis of Individual Patient Data J Pain 2015 Dec;16(12):1221-32 3 Ware MA, Wang T, Shapiro S. Collet JP, COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain Assessment of Safety Study (COMPASS). J Pain 2015 Dec;16(12):1233-42

Savage SR, Romero-Sandoval A. Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B. Ware M Cannabis in Pain Treatment Clinical and Research Considerations J Pain 2016 Jun.17(6):654-68

Choo EK, Feldstein Ewing SW, Lovejoy TI. Opioids Out, Cannabis In: Negotiating the Unknowns in Patient Care for Chronic Pain JAMA. 2016 Nov 1,316(17),1763-1764.