



La cannabis medicinale nel trattamento del dolore cronico

Il termine di cannabis medicinale si riferisce all'utilizzo della cannabis o dei cannabinoidi per il trattamento di una condizione patologica e/o per alleviare i sintomi a questa associati.¹

L'utilizzo della cannabis medicinale, tramite la pianta *Cannabis sativa*, è una pratica comune in svariate culture. In Cina già 5000 anni fa la cannabis veniva utilizzata come rimedio per la costipazione, come analgesico e contro i dolori reumatici.²

Dopo un periodo di condanna della cannabis avvenuto nel secolo scorso, a seguito dell'identificazione dei principali componenti della pianta e dopo la scoperta del sistema endocannabinoide e della sua capacità di modulare svariati processi fisiologici, si è rinnovato un forte interesse per l'utilizzo dei cannabinoidi ad uso medico.²

Gli endocannabinoidi sono molecole lipidiche prodotte dal metabolismo degli acidi grassi.² I cannabinoidi endogeni, così come quelli usati a scopo medico, agiscono essenzialmente tramite due recettori: il recettore dei cannabinoidi CB1 e il recettore dei cannabinoidi CB2. La prima tipologia di recettore è maggiormente distribuita a livello delle aree cerebrali, mentre la seconda è principalmente localizzata a livello delle cellule immunitarie, della milza e delle tonsille.²

Data l'espressione di questi recettori nel sistema nervoso e date le interazioni che esistono tra i cannabinoidi e i neurotrasmettitori come la dopamina, serotonina, acido gamma-aminobutirrico e glutammato, le evidenze suggeriscono che la cannabis abbia un potenziale terapeutico per varie condizioni patologiche.²

In particolare, queste molecole hanno dimostrato di essere efficaci contro vari disturbi come la spasticità associata alla sclerosi multipla, contro il dolore cronico (come quello oncologico e neuropatico), i sintomi di nausea e vomito correlati a chemioterapia, contro cachessia e anoressia in pazienti oncologici o affetti da AIDS e per ridurre i movimenti del corpo e i movimenti facciali nelle condizioni cliniche come la sindrome di Tourette.³

Cannabis medicinale ed effetti sul dolore cronico

Ad oggi si stima che la prevalenza del dolore cronico sia del 6%-10%.⁴ Dato che questo tipo di dolore ha spesso una natura neuropatica, molti trattamenti farmacologici attualmente offerti ai pazienti prendono di mira la componente neurologica.⁴ Sfortunatamente, molte opzioni di trattamento per il dolore neuropatico hanno profili di effetti avversi sfavorevoli.⁴ Queste circostanze richiedono un'ulteriore esplorazione di nuove opzioni terapeutiche, in particolare quelle che possono implementare meccanismi d'azione non convenzionali.⁴

Per quanto concerne il trattamento il dolore cronico, di recente, è stato pubblicato nel *British Medical Journal* una revisione sistematica e metanalisi comprendente svariati trial clinici che hanno ulteriormente chiarito il ruolo della cannabis nel contesto del dolore.⁵

Dai 27 studi analizzati nell'ambito del dolore cronico è emerso che la cannabis medicinale (non somministrata per via inalatoria) rispetto al placebo, comporta un significativo miglioramento del dolore, in particolare del 10%.⁵ Questo miglioramento avveniva in tutti i sottogruppi di pazienti



indipendentemente dalla tipologia di dolore (dolore neuropatico, non neuropatico, dolore cronico correlato al cancro).⁵

Dall'analisi, oltre alla riduzione del dolore, sono state evidenziate differenze significative nelle funzionalità fisiche dei pazienti e nella qualità del sonno nei pazienti in terapia con cannabis ad uso orale.

Ciò è importante, in quanto i pazienti che tornano ad avere un sonno più regolare hanno un generale miglioramento della qualità di vita, indipendentemente dalla presenza del dolore.⁵

Nel confronto con altri farmaci, l'uso della cannabis ad uso orale non ha dimostrato differenze significative in termini di inferiorità nel trattamento del mal di testa rispetto agli antiinfiammatori non steroidei (NSAIDs) e nel trattamento del dolore cronico neuropatico rispetto agli oppioidi.⁵

Il rischio di eventi avversi era basso, ma si è registrato un lieve incremento del rischio di deficit cognitivo, sonnolenza e alterazione dell'attenzione.⁵

Formulazioni e modi di somministrazione della cannabis

Negli ultimi anni, varie riforme in Italia hanno aperto le porte all'utilizzo della cannabis medicinale in casi strettamente regolamentati. Ad oggi, in Italia, la legge prevede che la cannabis medicinale possa essere somministrata per via orale o per via inalatoria. Quest'ultima è da considerarsi l'opzione di seconda scelta e deve essere contemplata solo quando la somministrazione orale non produce gli effetti farmacologici desiderati e/o nei casi specifici in cui il medico lo ritiene opportuno.⁶

Nell'ambito della somministrazione orale sono abbastanza diffusi i decotti, che devono essere preparati seguendo la procedura ufficiale riportata nelle "Raccomandazioni per i medici prescrivere derivati dell'infiorescenza di cannabis FM2".⁶

Oltre al decotto, la normativa vigente in Italia indica che la cannabis medicinale può essere somministrata per via orale anche sotto forma di estratto oleoso, a condizione che questo sia stato preventivamente titolato per la molecola attiva, utilizzando la strumentazione corretta prevista dalla legge (cromatografia gassosa o liquida accoppiata a spettrometria di massa).⁶

Uno studio ha dimostrato che la formulazione a base di decotto, date le basse rese in termini di THC e CBD (i principali cannabinoidi presenti nella cannabis medicinale), e di conseguenza l'elevato volume che il paziente dovrebbe consumare in aggiunta agli ingenti costi di lavorazione della materia prima al fine di ottenere la mole richiesta di molecola attiva, non dovrebbe essere raccomandata.⁶

Al contrario, le formulazioni a base di estratti oleosi sembrano presentare più vantaggi, come una maggiore biodisponibilità. Inoltre, data la natura idrofobica dei cannabinoidi, le formulazioni oleose risultano ottimali in termini di solubilità dei principi attivi.⁷

Nel 2021 il Ministero della Salute (D.D. n°392/2021 del 18/10/2021) e AIFA (GMP, Certificate No: IT-API/158/H/2021) hanno autorizzato l'importazione, la ripartizione e il confezionamento in accordo alle EU-GMP Guidelines Vol. 4 parte II di un principio attivo di cannabis a titolo noto e standardizzato di THC denominato ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC (Farmalabor). Il principio attivo è sempre disponibile per l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali a dosaggio personalizzato, mediante diluizione, alla concentrazione prescritta dal medico.



Eventi avversi e dipendenza

La percezione sociale e legale della cannabis è cambiata negli ultimi anni.⁴

Gli effetti della cannabis sono spesso suddivisi in tre domini funzionali principali: cognizione, emozione e motivazione. In letteratura, i disturbi cognitivi associati alla cannabis sono stati correlati con la frequenza, la quantità e la durata dell'uso.⁴

Nello specifico gli effetti collaterali più comuni dell'utilizzo della cannabis sono:⁸

- alterazione dell'umore;
- insonnia;
- tachicardia;
- ansia.

Riguardo ai timori circa il rischio di dipendenza dalla cannabis, i dati in letteratura evidenziano che quando si impiega la cannabis medicinale, alle dosi terapeutiche raccomandate, controllate e standardizzate, e non si usano dosaggi sub terapeutici, il rischio di dipendenza è ridotto.⁸ In ogni caso la cannabis sembra essere un farmaco non rischioso in termini di assuefazione, dati del *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) riportano che il rischio di dipendenza è di circa il 9%.⁹

Cannabis e modalità di prescrizione attuali in Italia

La prescrizione di preparazioni magistrali a base di cannabis medicinale da rinnovarsi volta per volta, è effettuata in conformità alla normativa nazionale vigente in materia (con particolare riferimento all'art. 5, commi 3 e 4, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, e all'art. 43, comma 9, del T.U.) ed 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 prevista.⁸

Per quanto concerne l'allestimento di olii di cannabis a partire dall'ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC (Farmalabor), trattandosi di un principio attivo prodotto e rilasciato in GMP e autorizzato dall'AIFA, non è necessaria l'analisi del titolo.¹⁰

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.).⁸

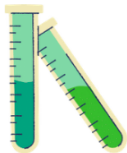
Il farmacista, successivamente, allestisce in farmacia, in osservanza delle Norme di Buona Preparazione (NBP), preparazioni magistrali a base di cannabis che comportano la ripartizione della sostanza attiva in dose e forma di medicamento, secondo la posologia e le modalità di assunzione indicate dal medico prescrittore.⁸



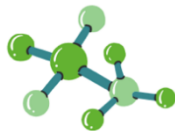
L'ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC FARMALBOR¹¹



Proviene da un'unica varietà di pianta di *Cannabis Sativa L.*, riprodotta per cloni in ogni ciclo di coltivazione per standardizzare il suo profilo di composizione, sia in cannabinoidi che in terpeni;



è ottenuto mediante un processo di estrazione solido/liquido con etanolo, solvente di elezione per l'estrazione dei cannabinoidi poiché possiede un'elevata efficienza estrattiva per questa classe di composti. L'Estratto viene poi sottoposto a decarbossilazione, filtrato e concentrato. L'estratto madre risultante è diluito con trigliceridi a catena media (LabrafacTM Lipophile WL 1349) e standardizzato al 15% in THC;



studi di stabilità condotti a lungo termine e in condizioni intermedie e accelerate hanno dimostrato che l'estratto presenta una stabilità di 24 mesi se conservato nel contenitore primario, a temperatura inferiore a 25 °C.

ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC FARMALBOR

Principio attivo farmaceutico a titolo noto di THC, autorizzato da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), prodotto e confezionato in Italia nell'Officina Farmaceutica Farmalabor in accordo alle EU-GMP Guidelines Vol. 4 parte II.

SITO DI COLTIVAZIONE: Portogallo

SITO ESTRATTIVO: Spagna – Medalchemy SL

SITO PRODUTTIVO: Italia – Farmalabor SRL

GENETICA UTILIZZATA: EMT2 – Varietà ibrida di proprietà di Curaleaf International

METODO ESTRATTIVO: Estrazione solido/liquido (SLE)

SOLVENTE DI ESTRAZIONE: Etanolo (conforme a Ph. Eur.)

SOLVENTE DI DILUIZIONE: LABRAFACTTM LIPOPHILE WL 1349 (Olio MCT; trigliceridi a catena media)

CONFEZIONAMENTO PRIMARIO: Flacone in vetro ambrato di classe III (conforme a Ph. Eur.)

SHELF-LIFE: 24 mesi

STUDI DI STABILITÀ: ICH zona II (T 25°C ± 2%, 60% RH ± 5%)



Fonti bibliografiche

1. Montero-Oleas N, Arevalo-Rodriguez I, Nuñez-González S, Viteri-García A, Simancas-Racines D. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Med Ther.* 2020 Jan 15;20(1):12.
2. Mastinu A, Premoli M, Ferrari-Toninelli G, Tambaro S, Maccarinelli G, Memo M, Bonini SA. Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018 Mar 30;36(2):/j/hmbci.2018.36.issue-2/hmbci-2018-0013/hmbci-2018-0013.xml.
3. Carcieri C, Tomasello C, Simiele M, De Nicolò A, Avataneo V, Canzoneri L, Cusato J, Di Perri G, D'Avolio A. Cannabinoids concentration variability in cannabis olive oil galenic preparations. *J Pharm Pharmacol.* 2018 Jan;70(1):143-149.
4. Urits I, Charipova K, Gress K, et al. Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. *Psychopharmacol Bull.* 2021;51(1):94-109.
5. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, Hong BY, AminiLari M, Gallo L, Kaushal A, Craigie S, Couban RJ, Kum E, Shanthanna H, Price I, Upadhye S, Ware MA, Campbell F, Buchbinder R, Agoritsas T, Busse JW. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2021 Sep 8;374:n1034.
6. Baratta F, Simiele M, Pignata I, Ravetto Enri L, D'Avolio A, Torta R, De Luca A, Collino M, Brusa P. Cannabis-Based Oral Formulations for Medical Purposes: Preparation, Quality and Stability. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Feb 22;14(2):171.
7. Poyatos L, Pérez-Acevedo AP, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Hladun O, Siles A, Torrens M, Busardo FP, Farré M. Oral Administration of Cannabis and Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2020 Jun 23;56(6):309.
8. Ministero della Salute. GU Serie Generale n.279 del 30-11-2015
9. [National Institute on Drug Abuse.](#)
10. Regione Marche - Prot. n. 5620 del 16.05.2022
11. Estratto di Cannabis 15% THC Farmalabor. Scheda tecnica.



ESEMPI DI PRESCRIZIONE DI OLIO DI CANNABIS A PARTIRE DALL'ESTRATTO DI
CANNABIS 15% THC FARMALABOR

Data

Nome, cognome, indirizzo e numero di telefono del medico

Codice numerico/alfanumerico del paziente

Olio di Cannabis 0,6% THC (6 mg/ml) – 0,8% CBD (8 mg/ml)

Estratto di Cannabis 15% THC Farmalabor	2 ml
CBD polvere GMP	400 mg
Labrafac™ Lipophile WL1349 (olio MCT)	q.b. a 50 ml

Confezionare in:

Flacone in vetro ambrato linea Planta™ dotato di tappo *child-proof* e siringa graduata per la somministrazione

Flacone in vetro ambrato con contagocce

Assumere:

__ ml __ volta/e al giorno

__ gocce __ volta/e al giorno

Motivo della prescrizione:

Ricetta non ripetibile

Firma e timbro del medico



Data

Nome, cognome, indirizzo e numero di telefono del medico

Codice numerico/alfanumerico del paziente

Olio di Cannabis 1,5% THC (15 mg/ml)

Estratto di Cannabis 15% THC Farmalabor
Labrafac™ Lipophile WL1349 (olio MCT)

5 ml
q.b. a 50 ml

Confezionare in:

Flacone in vetro ambrato linea Planta™ dotato di tappo *child-proof* e siringa graduata per la somministrazione

Flacone in vetro ambrato con contagocce

Assumere:

__ ml __ volta/e al giorno

__ gocce __ volta/e al giorno

Motivo della prescrizione:

Ricetta non ripetibile

Firma e timbro del medico