



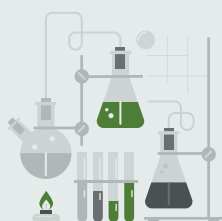
La cannabis medicinale e la sua utilità nella pratica clinica: dall'emesi alla spasticità

In Italia, la *Cannabis* ad uso medico è soggetta a specifica regolamentazione dal 2015. Oggi, in Italia, è quindi possibile somministrare la cannabis a scopo terapeutico dietro prescrizione medica per determinate condizioni.¹

- Per quanto concerne l'assunzione orale della cannabis medicinale è con la forma di **estratti oleosi** che sembra si abbia la maggiore biodisponibilità, data la natura idrofobica dei principi attivi THC e CBD.²
- Risulta essenziale, per la somministrazione delle formulazioni di cannabis medicinale per via orale, che le formulazioni di olio di cannabis allestite dal farmacista forniscano una **quantità precisa e nota di principi attivi**, al fine di garantire l'uniformità delle terapie e, quindi, l'ottimizzazione dei rischi/benefici.³

E' da queste premesse che risulta fondamentale poter ricorrere ad estratti standardizzati. In questo scenario trova impiego l'**ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC (Farmalabor)**, principio attivo stupefacente che si presenta in forma di estratto oleoso con un titolo in THC noto e standardizzato, che può essere prescritto per preparazioni galeniche di olio di cannabis che il farmacista prepara per semplice diluizione. È possibile, inoltre, disciogliere nello stesso solvente il CBD così da ottenere preparazioni bilanciate e personalizzate per le esigenze dei singoli pazienti.^{4,5}

GLI EFFETTI TERAPEUTICI DELLA CANNABIS AD USO MEDICO INCLUDONO:



- effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV;⁶
- effetto antiepilettico;⁷
- effetto stimolante l'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS;⁶
- effetto antispastico e analgesico in pazienti con sclerosi multipla;⁷
- effetto ipotensivo nel glaucoma resistente a terapie convenzionali;⁶
- tutte le patologie per le quali è presente letteratura scientifica a supporto (es. malattie neurodegenerative)



Effetto antiemetico I pazienti oncologici



La nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) rappresentano una condizione fisiopatologica complessa e che consiste in una prima **fase acuta** (immediata) - rappresentata da episodi che si verificano entro 24 ore dall'infusione della chemioterapia - una **fase quiescente** - con una attività emetica ridotta o assente - e una **fase ritardata**, nella quale gli attacchi di vomito continuano per 3-7 giorni dopo l'infusione della chemioterapia.⁸ Si pensa che la fase acuta dell'emesi sia dovuta al rilascio di serotonina (5-HT) dalle cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale, e che la fase ritardata sia una conseguenza del rilascio della sostanza P nel tronco encefalico.⁸

I cannabinoidi rappresentano un'utile opzione terapeutica aggiuntiva da considerare per le persone che manifestano una CINV e non hanno avuti effetti significativi dopo terapia con altri antiemetici.⁹ I **cannabinoidi** esercitano le loro **proprietà antiemetiche** attraverso le interazioni con i recettori CB1 (recettori dei cannabinoidi di tipo 1) e i recettori 5-HT₃, situati nel complesso vagale dorsale (DVC), area del sistema nervoso centrale che media proprio l'emesi.¹⁰

Pazienti affetti da HIV

Un importante fattore che porta all'utilizzo di cannabis medicinale per i pazienti con infezione da HIV è rappresentato dagli effetti collaterali associati alle terapie HAART (*highly active antiretroviral therapy*). I regimi di terapia HAART possono essere difficili da sostenere per un paziente e non è raro che siano associati a nausea e vomito.⁷ Uno studio ha dimostrato che tra i pazienti HIV-positivi in terapia HAART che manifestavano nausea da moderata a grave, coloro che avevano fatto uso di cannabis medicinale mostravano una probabilità di 3,3 volte maggiore di aderire alla terapia HAART rispetto ai pazienti che non avevano utilizzato la cannabis.⁷

Effetto antiepilettico

Da circa un decennio diversi studi indagano sull'utilizzo nella pratica clinica di estratti di cannabis con alto contenuto di CBD (cannabidiolo) per il trattamento di forme di epilessia come la sindrome di Dravet (SD).¹¹ In uno studio del 2017, randomizzato controllato con placebo, che ha incluso 120 pazienti con età media di 9,7 anni e con diagnosi di SD, si è osservata una riduzione mediana nella frequenza delle crisi epilettiche significativamente più grande nel gruppo di pazienti trattati con CBD rispetto ai pazienti del gruppo placebo.¹¹



Un'altra forma rara di epilessia è rappresentata dalla sindrome di Lennox-Gastaut (LGS). Uno studio del 2018, randomizzato e controllato con placebo, ha arruolato 171 pazienti con una diagnosi di LGS che sono stati randomizzati a ricevere CBD (86 pazienti) o placebo (85). Durante il periodo di trattamento



di 14 settimane, i pazienti trattati con CBD hanno ottenuto una riduzione mediana del 44% della frequenza delle crisi epilettiche rispetto alla riduzione del 22% riscontrata nel gruppo placebo.¹¹

Effetto stimolante l'appetito per i pazienti oncologici e i pazienti con HIV



Il sintomo della perdita di appetito è molto diffuso e colpisce fino al 90% delle persone affette da un tumore in stadio avanzato. La perdita di appetito può essere associata a cambiamenti nel gusto e nella percezione della fame durante i pasti e alla mancanza di piacere correlato normalmente all'atto del mangiare. La perdita dell'appetito porta inevitabilmente ad una progressiva cachessia, un declino fisico che si verifica negli stadi avanzati di cancro.¹²

Uno studio recente effettuato su pazienti con tumore allo stadio avanzato ha rilevato un miglioramento dell'appetito e dello stato d'animo dei pazienti, così come una riduzione del dolore e dell'astenia. Dopo il trattamento con la cannabis medicinale nel 17,6% dei pazienti si è raggiunto un aumento di peso maggiore del 10%, senza significativi eventi avversi.¹³

La cannabis medicinale è da tempo utilizzata come stimolante dell'appetito anche dai pazienti con HIV.⁷ In uno studio che ha coinvolto 523 pazienti HIV-positivi, è stato riscontrato che il 27% utilizzava cannabis medicinale per trattare i sintomi associati all'infezione da HIV.¹⁴ La mancanza di appetito ha rappresentato il sintomo più frequente riportato dai pazienti con HIV. Di questi, il 97% ha avuto un miglioramento dell'appetito con l'utilizzo della cannabis medicinale.¹⁴

Effetto antispastico in pazienti con sclerosi multipla e possibile effetto neuroprotettivo



La spasticità è un sintomo molto frequente nei pazienti con sclerosi multipla, può infatti manifestarsi fino anche nell'85% dei pazienti che convivono con questa patologia. La spasticità spesso può inficiare la qualità della vita, non solo dei pazienti, ma anche dei loro caregivers.¹⁵

Esistono dati a sostegno dell'efficacia terapeutica dei cannabinoidi nell'alleviare i sintomi associati alla sclerosi multipla come la spasticità.¹⁶ In uno studio osservazionale retrospettivo che ha incluso 50 pazienti con sclerosi multipla, la combinazione THC (delta-9-tetraidrocannabinolo)/CBD si è rivelata una buona alternativa ai trattamenti usuali, migliorando i sintomi della spasticità e mostrando un buon profilo di *safety*.¹⁵

Possibile effetto terapeutico dei cannabinoidi nelle malattie neurodegenerative

Esistono evidenze che mostrano come il CBD potrebbe rappresentare uno strumento terapeutico in caso di disturbi neurodegenerativi, come il morbo di Parkinson (PD) e la malattia di Alzheimer (AD), grazie al suo eccellente profilo di *safety* e tollerabilità.¹⁷

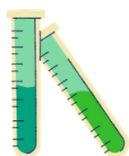


I meccanismi molecolari attraverso i quali il CBD potrebbe portare a miglioramenti nei pazienti affetti da PD e AD sono molteplici e sfaccettati e, sebbene il CBD possa agire su vari target molecolari, si pensa che tutti i suoi effetti positivi in tale contesto siano legati al suo profilo antiossidante e antinfiammatorio.¹⁷

L'ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC FARMALABOR⁴



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 FARMALABOR

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

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: LABRAFACTM 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. Palermi A, Cafaro A, Barco S, Bucchioni P, Franceschini P, Cusato J, De Nicolò A, Manca A, De Vivo ED, Russo E, Cecchi F, Pigliasco F, Lillo F, Tripodi G, D'Avolio A, Cangemi G. Analysis of Cannabinoids Concentration in Cannabis Oil Galenic Preparations: Harmonization between Three Laboratories in Northern Italy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 May 14;14(5):462.
2. 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.
3. 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.
4. Estratto di Cannabis 15% THC Farmalabor. Scheda tecnica.
5. Regione Marche - Prot. n. 5620 del 16.05.2022
6. Ministero della Salute. GU Serie Generale n.279 del 30-11-2015
7. Cinti S. Medical marijuana in HIV-positive patients: what do we know? *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2009 Nov-Dec;8(6):342-6.
8. Darmani NA. Mechanisms of Broad-Spectrum Antiemetic Efficacy of Cannabinoids against Chemotherapy-Induced Acute and Delayed Vomiting. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Sep 3;3(9):2930-2955.
9. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 12;2015(11):CD009464.
10. Taylor BN, Mueller M, Sauls RS. Cannabinoid Antiemetic Therapy. 2022 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
11. Nabbout R, Thiele EA. The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials. *Epileptic Disord*. 2020 Jan 1;22(S1):23-28.
12. Reuter SE, Martin JH. Pharmacokinetics of Cannabis in Cancer Cachexia-Anorexia Syndrome. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Jul;55(7):807-812.
13. Bar-Sela G, Zalman D, Semenysty V, Ballan E. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. 2019 Jan-Dec;18:1534735419881498.
14. Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Apr;29(4):358-67.
15. Lorente Fernández L, Monte Boquet E, Pérez-Miralles F, Gil Gómez I, Escutia Roig M, Boscá Blasco I, Poveda Andrés JL, Casanova-Estruch B. Clinical experiences with cannabinoids in spasticity management in multiple sclerosis. *Neurologia*. 2014 Jun;29(5):257-60. English, Spanish.
16. Ibegbu, A.O., Mullaney, I., Fyfe, L., & McBean, D.E. (2012). Therapeutic Potentials and uses of Cannabinoid Agonists in Health and Disease Conditions.
17. Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, Avolio C, Serviddio G. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front Pharmacol*. 2020 Mar 6;11:124.