

A.Li.Sa.
AZIENDA LIGURE SANITARIA DELLA REGIONE LIGURIA
C.F. / P. IVA 02421770997

DELIBERAZIONE N. 78 DEL 06/06/2018

OGGETTO: Aggiornamento indirizzi per la prescrizione, la preparazione e la somministrazione della cannabis ad uso medico a carico del SSR.

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

VISTI

- Il D.P.R. 9.10.1990 n. 309 di approvazione del "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza" e successive modifiche ed integrazioni;
- Il D.L. 17.02.1998 n. 23, convertito con modificazioni nella Legge 8 aprile 1998 n. 94, e in particolare l'art. 5 che disciplina l'impiego delle preparazioni magistrali al di fuori delle indicazioni autorizzate;
- La Legge 15.03.2010 n. 38 riguardante l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore;
- Il D.L. 20.03.2014 n. 36 convertito con modificazioni nella L. 16.05.2014 n. 79 che ha apportato alcune modifiche al Testo Unico degli stupefacenti (DPR 309/90) e, in particolare, la tabella dei medicinali sezione "B" che ricomprende i medicinali di origine vegetale a base di cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi gli estratti e le tinture);
- Il D.lgs 24.04.2006 n. 219 e ss.mm.ii. di attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;
- Il D.M. 31.01.2006, pubblicato sulla G.U. n. 161 del 14 marzo 2006, di modificazione del D.M. 11.02.1997 ad oggetto: "Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero";
- Il D.M. 9.11.2015 ad oggetto: "Funzioni di organismo statale per la cannabis prevista dagli artt. 23 e 28 della Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961 come modificata nel 1972", pubblicato sulla G.U. n.279 del 30.11.2015, che disciplina la produzione, l'allestimento, la dispensazione e il monitoraggio delle preparazioni magistrali a base di cannabis;
- Il Decreto del Ministro della salute 2 settembre 2017 e ss.mm.ii., pubblicato sulla G.U. n. 250 del 25.10.2017, di aggiornamento della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali;

- La circolare del Ministero della Salute – Direzione Generale dei Dispositivi medici e del Servizio Farmaceutico del 14.12.2016 con la quale è stato comunicato l’inizio della commercializzazione della Cannabis FM- 2 prodotta dallo stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze in attuazione dell’accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e il Ministero della Difesa (Progetto Pilota);

RICHIAMATA la L.R. n. 17 del 29/07/2016 di “Istituzione dell’Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria (A.Li.Sa.) e indirizzi per il riordino delle disposizioni regionali in materia sanitaria e sociosanitaria” e ss.mm.ii. ed, in particolare, l’art. 3, comma 2, che attribuisce ad A.Li.Sa. funzioni di programmazione sanitaria e sociosanitaria, coordinamento, indirizzo e *governance* delle Aziende sanitarie e degli altri enti del Servizio Sanitario Regionale;

CONSIDERATO che in base a quanto stabilito dalla citata legge regionale in ordine alle funzioni attribuite ad A.Li.Sa. sono stati adottati i seguenti provvedimenti:

- D.G.R. n. 7 del 13.01.2017 con la quale sono stati approvati i principi e i criteri per l’organizzazione delle Aziende, Istituti ed Enti del SSR e le linee guida per la redazione degli atti di autonomia aziendale;
- D.G.R. n. 228 del 24.03.2017 con la quale sono state attribuite ad A.Li.Sa., in attuazione della previsione di cui alla lettera p), comma 2), art. 3 della L.R. n. 17 del 29.07.2016 e in continuità con i provvedimenti regionali, ulteriori funzioni e compiti integranti o comunque strettamente correlati alle attività di “governance”, di indirizzo e di gestione dell’assistenza farmaceutica territoriale ed ospedaliera;
- Deliberazione A.Li.Sa. n. 76 del 24.07.2017 ad oggetto “Adozione della dotazione organica di primo impianto della Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria ai sensi dell’art 6. Comma c.5, lett E della L.R. 29 luglio 2016 n.17” con la quale è stata anche approvata la declaratoria delle funzioni attribuite alle strutture aziendali;
- Deliberazione A.Li.Sa. n. 144 del 17.11.2017 ad oggetto “Modificazioni alla dotazione organica dell’Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria”;

RICHIAMATA inoltre, la D.G.R. n. 271 dell’01.04.2016 ad oggetto: “Preparazioni galeniche a base di cannabinodi. Documento ARS. Indirizzi Aziende SSR” con la quale la Giunta regionale ha approvato il documento di raccomandazioni per la prescrizione e gestione delle preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinodi a carico del SSR Ligure predisposto da ARS con il coinvolgimento delle reti delle cure palliative, della terapia del dolore e dei farmacisti del SSR;

VISTA la nota del Ministro della Salute - Direzione Generale dei Dispositivi medici e del Servizio Farmaceutico - prot. n. 12516 del 22.02.2017 con la quale sono state divulgate le raccomandazioni ai medici prescrittori di cannabis FM – 2 prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, redatte dal gruppo di lavoro per il Progetto Pilota;

RICHIAMATA la Delibera A.Li.Sa. n. 90 del 10.08.2017 con la quale è stato costituito il gruppo di lavoro per l'elaborazione di un documento tecnico volto a definire le procedure operative per l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi ad uso medico individuando standard e requisiti al fine di assicurare:

- la qualità dei prodotti in termini di efficacia, sicurezza ed aderenza alla prescrizione;
- il rispetto delle norme di buona preparazione;
- l'uniformità delle procedure su tutto il territorio regionale.

DATO ATTO che tale documento costituisce anche il riferimento per la verifica del possesso dei requisiti necessari per l'allestimento delle preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi ad uso medico, a carico del SSR, da parte delle farmacie ospedaliere, territoriali e convenzionate;

RILEVATO che la citata D.G.R. n. 271 dell'01.04.2016 ha disposto, tra l'altro, l'aggiornamento delle raccomandazioni regionali con cadenza annuale o comunque dopo un periodo ragionevolmente adeguato a valutare e/o rivalutare gli impieghi a scopo terapeutico della "cannabis" alla luce dei dati che si sono resi disponibili;

RICHIAMATA infine la Delibera A.Li.Sa. n. 166 dell'01.12.2017 ad oggetto: "Indicazioni alle Aziende del Servizio Sanitario Ligure per la realizzazione di percorsi formativi di interesse regionale per gli anni 2017 – 2019" che prevede, tra l'altro per l'area farmaceutica, la realizzazione di un corso di formazione, rivolto a medici e farmacisti operanti nel SSR, al fine di assicurare la qualità e la sicurezza nel management della cannabis ad uso medico in conformità ai modelli gestionali adottati e nel rispetto degli adempimenti previsti dall'ISS;

VALUTATA la necessità, nelle more dell'aggiornamento del decreto ministeriale 9.11.2015, di:

- aggiornare gli indirizzi forniti agli operatori sanitari con D.G.R. n. 271 dell'01.04.2016 alla luce della sopravvenuta normativa in materia nonché della disponibilità di nuovi prodotti a base di cannabinoidi per uso medico;
- adottare un documento tecnico volto a definire le procedure operative per l'allestimento delle preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi al fine di assicurare la qualità dei

prodotti, il rispetto delle norme di buona preparazione, l'adozione di procedure uniformi a livello regionale nonché la verifica del possesso dei requisiti necessari per l'allestimento delle preparazioni da parte delle farmacie ospedaliere, territoriali e convenzionate;

- monitorare l'approvvigionamento, il consumo, la dispensazione dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi, nonché l'appropriatezza d'uso e la sicurezza degli stessi;
- stabilire che, ai fini della prescrizione a carico del SSR, i medici prescrittori sono tenuti a utilizzare la ricetta di cui al modulo F dell'allegato sub 1) alla presente deliberazione e a compilare, tramite accesso alla piattaforma web dell'ISS, la scheda raccolta dati denominata: "Progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis";

ACQUISITO il parere favorevole del Direttore Sanitario, del Direttore Amministrativo e del Direttore Sociosanitario

DELIBERA

Per quanto più estesamente esposto in premessa e qui integralmente richiamato, quale parte integrante e sostanziale:

- 1) di approvare l'aggiornamento (REV. 1) del documento allegato 1 alla D.G.R. n. 271/2016: *"Raccomandazioni per la prescrizione e gestione della preparazione galenica magistrale a base di cannabinoidi a carico del SSR ligure"*, Allegato sub 1) al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale;
- 2) di approvare il documento tecnico ad oggetto: "STANDARD TECNICI ALISA - Preparazioni Galeniche Magistrali a base di Cannabis ad uso medico a cura del Gruppo di Lavoro di A.Li.Sa. – Delibera n. 90 del 10 agosto 2017" volto a definire le procedure operative per l'allestimento delle preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi ad uso medico al fine di assicurare la qualità dei prodotti, il rispetto delle norme di buona preparazione nonché l'adozione di procedure uniformi a livello regionale, Allegato sub 2) al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale;
- 3) di stabilire che il documento tecnico di cui all'allegato sub 2) costituisce il riferimento per la verifica del possesso dei requisiti necessari per l'allestimento delle preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi ad uso medico da parte delle farmacie ospedaliere, territoriali e convenzionate;
- 4) di approvare il documento ad oggetto: "Sintesi adempimenti per l'erogazione dei preparati galenici magistrali a base di cannabis ad uso medico a carico del SSR", Allegato sub 3) al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale;

- 5) di stabilire che, ai fini della prescrizione a carico del SSR, i medici prescrittori sono tenuti a utilizzare la ricetta di cui al modulo F dell'allegato sub 1) alla presente deliberazione e a compilare, tramite accesso alla piattaforma web dell'ISS, la scheda raccolta dati denominata: "Progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis";
- 6) di rinviare ad un successivo provvedimento l'individuazione delle modalità per consentire alle farmacie convenzionate l'erogazione a carico del SSR dei preparati galenici magistrali a base di cannabis ad uso medico a carico;
- 7) di prevedere l'aggiornamento periodico dei documenti di cui agli allegati sub 1) sub 2) sub 3);
- 6) di pubblicare il presente provvedimento sul proprio albo pretorio on-line;
- 7) di trasmettere il presente provvedimento alle Aziende, Enti, IRCCS regionali e agli Ordini provinciali dei Medici e dei Farmacisti per gli adempimenti di competenza;
- 8) di dare atto che il presente provvedimento è composto di n. 5 pagine e di n. 3 allegati di complessive n. 87 pagine.

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

(Dott. G. Walter Gobatelli)



Parere favorevole formulato ai sensi del D.lgs. 30 dicembre 1992, n. 502 e ss.mm.ii. per la formulazione delle decisioni del Commissario Straordinario

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

(Dott.ssa Laura Lassalaz)



IL DIRETTORE SANITARIO

(Dott. Sergio Vigna)



IL DIRETTORE SOCIO SANITARIO

(Dott.ssa Enrica Orsi)



Allegato sub 1) alla deliberazione n. 78 del 22/06/2018

**RACCOMANDAZIONI PER LA PRESCRIZIONE E GESTIONE
DELLE PREPARAZIONI GALENICHE MAGISTRALI A BASE DI
CANNABINOIDI A CARICO DEL SSR LIGURE**

Documento basato sul consenso delle reti di:

- ☛ *cure palliative*
- ☛ *farmaceutica*
- ☛ *terapia del dolore*

Redazione a cura di:

*Dott.ssa Barbara Rebesco - Dott.ssa Maria Susanna Rivetti - ALISA
Dott.ssa Monica Bonfiglio - ASL 4*

Coordinamento a cura di A.Li.Sa.

I) INTRODUZIONE

Con Legge Regionale n. 26/2012, modificata dalla Legge Regionale n. 28/2013, è stata resa possibile, in Liguria, l'erogazione a carico del SSR delle preparazioni galeniche a base di Cannabis sativa (*C. sativa*).

I preparati a base di cannabinoidi sono stati usati fin dall'antichità per gli effetti psicotropi ma è recentemente, con la scoperta dei recettori endogeni, che si sono ipotizzate importanti proprietà terapeutiche che meritano di essere studiate, soprattutto per quanto riguarda l'applicazione in terapia del dolore.

Per promuovere maggior chiarezza nei rapporti fra i servizi, operatori e pazienti, la Rete regionale di terapia del dolore, con il supporto delle cure palliative e delle farmacie ospedaliere liguri, ha lavorato alla redazione di un documento condiviso sulle indicazioni, procedure di gestione ed erogazione del preparato galenico. In considerazione della difficoltà di essere guidati nella pratica clinica da rigorose evidenze scientifiche, a causa della scarsa produzione di studi controllati, la metodologia di lavoro è stata quella di conferenza di consenso fra i diversi gruppi: algologi-palliativisti e farmacisti liguri.

II) METODOLOGIA

Il gruppo di lavoro ha preso in esame la letteratura più aggiornata in merito all'utilizzo terapeutico della *C. sativa* e ha elaborato 'ex novo' un percorso operativo sperimentale condiviso in primis sull'utilizzo del preparato galenico a base di "Bedrocan", in virtù delle esperienze già effettuate in Regione con tale specifico preparato e, successivamente, sugli altri prodotti galenici che si sono resi via, via disponibili: Bedrobinol®, Bediol®, Bedica®, Bedrolite® e la Cannabis Flos FM2 prodotta dall'Istituto Farmaceutico Militare di Firenze.

Le pubblicazioni scientifiche di riferimento sono state identificate sia su segnalazione dei partecipanti, sia tramite ricerca su banche dati bibliografiche.

A partire dal 2018, sono ordinabili all'Istituto Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, oltre alla Cannabis Flos FM2 di produzione nazionale, anche i prodotti di importazione identificati dalla concentrazione percentuale dei due principi attivi: *THC* (*tetraidrocannabinolo*) e *CBD* (*cannabidiolo*).

- 1) *Cannabis* infiorescenze con elevato contenuto di THC (THC 17-26%, CBD \leq 1%)
- 2) *Cannabis* infiorescenze con contenuto simile di THC e CBD (THC 5-8 %, CBD 6-12%)
- 3) *Cannabis* infiorescenze con elevato contenuto di CBD (CBD 8-10% THC \leq 1%)

III) SCOPO e OBIETTIVI del DOCUMENTO

- 1) Fornire uno strumento di lavoro quotidiano aggiornato in grado di promuovere la chiarezza nei rapporti fra servizi, operatori e pazienti, di facile contestualizzazione nelle diverse realtà operative.
- 2) Definire le regole per l'erogazione dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi ad uso medico a carico del SSR
- 3) Garantire l'appropriatezza e la sicurezza d'uso dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi ad uso medico

Le presenti raccomandazioni costituiscono l'aggiornamento (*REV.N 1*) del documento, condiviso con le reti della terapia del dolore, delle cure palliative e della farmaceutica approvato con DGR 271 del1/4/2016.



IV) PREMESSA: approfondimenti farmacologici

I cannabinoidi o cannabinoli sono sostanze chimiche accomunate dalla capacità di interagire con i recettori cannabinoidi e si possono presentare sotto tre forme:

- *Endocannabinoidi*, derivati dell'acido arachidonico come l'*anadamide* prodotto nell'organismo come altri neurotrasmettitori endogeni. Questo sistema di neurotrasmettitori è coinvolto in diverse funzioni del nostro organismo, quali appetito, spasticità muscolare, memoria, analgesia, azione vasodilatatoria, proprietà anticonvulsivanti, regolazione della risposta immunitaria e infiammatoria. E' grazie alla scoperta dei recettori endogeni per i cannabinoidi che la ricerca farmaceutica ha prodotto i derivati sintetici e la medicina sta rivalutando i preparati galenici ottenuti da parti della pianta di *C. sativa*.
- *Cannabinoidi sintetici*, come indicato dal nome, sono molecole analoghe ai cannabinoidi naturali, ma di natura sintetica. Vengono cioè progettate nell'ambito della ricerca scientifica e sintetizzate nei laboratori chimico-farmaceutici con l'obiettivo di individuare molecole che conservino alcune proprietà del THC, privandole però degli effetti psicotropi. Tra questi preparati sono attualmente in commercio un derivato sintetico del delta-9-tetraidroacannabinolo *nabilone*, nome commerciale "*Cesamet*", e una variante stereochimica del delta-9-tetraidroacannabinolo il *dronabinol*, commercializzato negli USA come "*Marinol*" e disponibile anche nell'Unione Europea come farmaco generico. Entrambi sono registrati per il trattamento della nausea e del vomito nei pazienti in chemioterapia antitumorale e non sono in commercio in Italia.
- *Fitocannabinoidi*, le centinaia di composti chimici presenti nella pianta di *C. sativa*. Ad oggi ne sono stati identificati una settantina di cui i due tipi più rilevanti per gli effetti terapeutici sono il *THC* (*tetraidroacannabinolo*) responsabile degli effetti psicotropi e *CBD* (*cannabidiolo*), l'altra molecola attiva che sembrerebbe avere proprietà protettive antipsicotiche a controbilanciare alcuni degli effetti del THC.

In Italia il primo medicinale a base di cannabinoidi approvato è stato il “*Sativex*” (Determinazione AIFA pubblicata sulla G.U. del 30 aprile 2013). Si tratta di un medicinale a formulazione spray oromucosale composto dai due principi attivi: THC e CBD, estratti dalla pianta *Cannabis sativa*. E’ soggetto a prescrizione medica limitativa su prescrizione di centri autorizzati dalle Regioni o di specialisti (neurologo) con compilazione delle schede del registro AIFA. Viene utilizzato per il controllo della spasticità nella Sclerosi Multipla quando altri trattamenti non hanno ottenuto beneficio o si sono verificati eccessivi gli effetti collaterali.

Sono inoltre reperibili alcuni tipi di preparati con concentrazioni standardizzate dei principi attivi come “*Bedrocan*” (THC 22 % e CBD<1%), “*Bedrobinol*” (THC 13,5 % e CBD<1 %), “*Bediol*” (THC 6 % e CBD 8 %), “*Bedrolite*” (THC < 0,4% e CBD 9 %) e “*Bedica*” (THC 14 % e CBD <1 %), tutti provenienti dall’Olanda.

A fine 2016 è stata messa a disposizione la cannabis prodotta in Italia dall’Istituto Farmaceutico Militare di Firenze FM 2 ”(THC 5-8 % e CBD 7,5-12%).

In Regione Liguria sono state maggiormente utilizzate per le preparazioni galeniche magistrali Cannabis Flosvar. “*Bedrocan®*” e “*Bediol®*”(prodotti da Bedrocan BV su richiesta dell’Ufficio della Cannabis medicinale (BMC) del Ministero della Salute olandese) e il prodotto nazionale Cannabis Flos FM2.

A partire dal 2018 sono disponibili anche i prodotti vegetali a base di cannabis ad uso medico di importazione caratterizzati dal diverso contenuto in principi attivi già indicati al paragrafo II) METODOLOGIA.

Attuali conoscenze sull’uso terapeutico della cannabis

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha fornito una serie di informazioni sui possibili usi medici di alcuni componenti della cannabis per coadiuvare il trattamento di alcune patologie o ridurre fastidiosi sintomi correlati a varie malattie (nausea, vomito ecc.). Purtroppo gli studi scientifici in merito agli effetti analgesici della cannabis sugli umani sono disomogenei, con casistiche ridotte e importanti differenze riguardanti i dosaggi e le preparazioni; alcuni si riferiscono alla via inalatoria, altri a quella orale e endovenosa (Medical marijuana for cancer J.kramer Ca Cancer J.Clin 2015;65:109-1229)

A fronte di questa disomogeneità delle sperimentazioni e della pratica clinica, si assiste ad una loro, sempre maggiore, espansione a livello mondiale, con conseguente dimostrazione empirica dell’efficacia terapeutica dei cannabinoidi. ³⁰A questo proposito, dalle pubblicazioni dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), risulta che i medicinali cannabinoidi trovano indicazione nel trattamento della nausea e del vomito in pazienti affetti da neoplasie ed AIDS, sottoposti a cure con farmaci

antiblastici e antivirali (Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain Deshpande et Al Canadian family Physician Vol 61 8/2015)

Altri usi terapeutici si stanno studiando in sperimentazioni cliniche sull'uomo e riguardano il trattamento dell'asma e del glaucoma, inoltre, la ricerca ne sta valutando l'attività antidepressiva, anticonvulsivante, antispastica, antitumorale e come stimolanti dell'appetito.

Per quanto riguarda l'utilizzo antalgico l'uso di cannabis terapeutica per il trattamento del dolore oncologico refrattario alle terapie con oppioidi è controverso anche se da alcune sperimentazioni scientifiche risulterebbe utile a ridurre i dosaggi di morfina e i suoi analoghi nei trattamenti cronici. La necessità di aumentare sistematicamente i dosaggi degli analgesici oppiacei può portare alla comparsa di effetti indesiderati, talvolta anche di grave entità, come il blocco intestinale, pertanto la contemporanea somministrazione degli oppiacei con i derivati della cannabis ridurrebbe la probabilità dell'instaurarsi di tali effetti indesiderati (Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic non cancer pain Deshpande et Al Canadian family Physician Vol 61 8/2015)

Per quanto riguarda l'utilizzo a scopo antalgico ancora molto è da conoscere.

Ricerche sperimentali hanno dimostrato che i cannabinoidi agiscono sulla trasmissione nervosa degli stimoli nocicettivi (via ascendente) e sulla via inibitoria di modulazione della trasmissione, sia a livello centrale che periferico. Questo filone di ricerca è importante perché gli stimoli dolorosi prolungati portano ad una serie di cambiamenti biochimici con alterazioni neuronali espresse clinicamente dalla distorsione della sensibilità e persistenza del dolore non controllati da altri analgesici, come per esempio la morfina.¹⁰

Meccanismo d'azione

I cannabinoidi possono modulare l'umore e le trasmissioni nervose (incluso il dolore) inibendo il rilascio di una vasta gamma di neurotrasmettitori sia periferici che centrali (l'acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina, la 5 idrossitriptamina, l'acido gamma amino butirrico, glutammato, colecistochinine, ecc.) producendo numerosi effetti sistemici (v. Tab.1). Il meccanismo antiemetico, promotore dell'appetito e immunomodulatore non è stato ancora totalmente chiarito.

La pianta di *C. sativa* contiene al suo interno una settantina di principi attivi, l'unico riconosciuto ad azione stupefacente è il THC. Il secondo principio attivo principale, con interessanti proprietà terapeutiche è il cannabidiolo (CBD), un cannabinoide non psicoattivo, quindi privo di effetti sul cervello. Il CBD non solo è utile per alleviare

spasmi e dolori muscolari, ma è anche in grado di modulare l'azione del THC a livello cerebrale prolungandone la durata e limitandone gli effetti collaterali, altri cannabinoidi con effetti terapeutici includono il cannabigerolo (CBG), che ha effetti antinfiammatori e la tetraidrocannabivarina (THCV) in fase di studio per l'epilessia e il M. di Parkinson. L'effetto di modulazione del CBD e di altri componenti attivi cannabinoidi e terpeni (effetto entourage), assenti nelle preparazioni sintetiche, potrebbe spiegare la minore efficacia dei farmaci di sintesi.

Farmacodinamica

Agiscono sui recettori dei cannabinoidi di cui, ad oggi, se ne conoscono 2 tipi CB₁ e CB₂. I primi sono distribuiti nel SNC (sistema nervoso centrale) e gli altri più periferici nel sistema immunitario e nel tratto gastroenterico.

Farmacocinetica

Assorbimento

E' determinato dalla via di somministrazione.

Per via inalatoria la sostanza passa nel sangue, in 15 minuti massimo passa al cervello e si ha la massima manifestazione degli effetti psichici e fisici. L'assorbimento per via inalatoria dipende anche dal riscaldamento della sostanza, dal numero di inalazioni e dalla capacità polmonare.

L'assunzione per via orale rende meno prevedibile il tempo di raggiungimento del circolo ematico e la sua concentrazione.

Gli effetti psicoattivi si hanno dopo 30-90 minuti con effetto massimo raggiunto due o tre ore più tardi. Gli effetti durano quattro o otto ore. L'assorbimento del dronabinolo per via orale è del 25-30 % rispetto alla via inalatoria, questo soprattutto per l'effetto del primo passaggio epatico.

Distribuzione

Dopo l'assorbimento, le sostanze cannabinoidi sono distribuite in tutto l'organismo. La concentrazione più precoce avviene negli organi maggiormente irrorati come cervello, polmoni, cuore e reni. Una quota di dronabinolo si deposita nel grasso e i suoi metaboliti si legano alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è 10 Lt/Kg di peso corporeo.

Eliminazione

Nel fegato gli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 del citocromo P450 convertono il dronabinolo a 11-idrossi-THC (11-OH-THC), metabolita biologicamente attivo.

L'11-OH-THC viene poi convertito in 9-carbossi-THC (THC-COOH), biologicamente inattivo e in altri metabolici.

L'emivita di eliminazione del dronabinolo e del 11-OH-THC è di 25-36 ore.

I metabolici del dronabinolo sono presenti nelle urine anche settimane dopo l'ultima assunzione.

Effetti collaterali

Acuti

Gli effetti collaterali psichici conosciuti sono sedazione, euforia ("high"), disforia, paura di morire, sensazione di perdere il controllo, diminuzione della memoria, alterata percezione del tempo, depressione, allucinazioni. Nel caso di effetti rilevanti di questo tipo la persona colpita va portata in un posto tranquillo e rassicurata che non sta succedendo niente di grave e che presto questi effetti passeranno. La cognizione e la performance psicomotoria sono indebolite. Una discreta riduzione di performance psicomotoria può essere osservata fino a 24 ore dopo la somministrazione di THC.

Effetti collaterali fisici frequenti sono secchezza delle fauci, disturbi del movimento, debolezza muscolare, cattiva articolazione della parola, aumento della frequenza cardiaca, diminuzione della pressione arteriosa in posizione eretta, anche con capogiri. In posizione orizzontale, la pressione arteriosa può essere leggermente aumentata. Rari effetti collaterali sono nausea e cefalea. Tutti gli effetti collaterali acuti sono dipendenti dalla dose e in genere scompaiono entro alcune ore o da 1 a 3 giorni senza trattamenti specifici.

A lungo termine

E' descritto lo sviluppo di tolleranza per molti degli effetti, tra cui gli effetti psichici, le alterazioni psicomotorie, gli effetti su cuore e circolazione, gli effetti sul sistema endocrino, la pressione endo-oculare, e gli effetti antiemetici. La tolleranza può apparire entro alcune settimane con dosi ripetute, in misura diversa per i diversi effetti. La cannabis ha potenzialmente la capacità di determinare dipendenza (addiction v.

Tab.2). Da dati epidemiologici emerge che circa il 10% dei consumatori abituali ne diventano dipendenti (meno che per l'alcool 15%, la nicotina 32% e gli oppioidi 23%)¹. Il decorso di una psicosi può essere influenzato sfavorevolmente. In persone vulnerabili, l'esordio di una psicosi può essere accelerato o scatenato⁵

I cannabinoidi possono avere effetti complessi sugli ormoni sessuali maschili e femminili, di scarsa rilevanza con dosi terapeutiche. Occasionalmente sono stati descritti cicli mestruali senza ovulazione e riduzione della produzione di sperma.²⁰ In studi su animali, alte dosi di THC sopprimono diversi aspetti del sistema immunitario. Anche a basse dosi, sono stati riscontrati effetti sia immunosoppressivi che immunostimolanti. Nell'utilizzo a lungo termine si osserva una forma di iperemesi e vomito ciclico nota come iperemesi da cannabinoidi ³¹

La tabella 1 riporta schematicamente i criteri diagnostici per la dipendenza da sostanze

Tab.1 Criteri diagnostici per la dipendenza da sostanze - secondo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*

Dipendenza = modalità patologica d'uso di sostanza che conduce a menomazione o a disagio clinicamente significativi, come manifestato da tre o più delle condizioni seguenti, che ricorrono in qualunque momento dello stesso periodo di 12 mesi:

tolleranza, così definita

- il bisogno di dosi notevolmente più elevate della sostanza per raggiungere l'intossicazione o l'effetto desiderato
- un effetto notevolmente diminuito con l'uso continuativo della stessa quantità della sostanza

astinenza, come manifestata da ciascuno dei seguenti sintomi

- comparsa della caratteristica sindrome astinenziale sostanza-specifica
- la stessa sostanza o una strettamente correlata è assunta per attenuare o evitare i sintomi di astinenza
- la sostanza è spesso assunta in quantità maggiori o per periodi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto
- desiderio persistente e tentativi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso della sostanza
- una grande quantità di tempo viene spesa in attività necessarie a procurarsi la sostanza ad assumerla o a riprendersi dai suoi effetti
- interruzione o riduzione di importanti attività sociali, lavorative o ricreative a causa dell'uso della sostanza
- uso continuativo della sostanza nonostante la consapevolezza di avere un problema persistente o ricorrente, di natura fisica o psicologica, verosimilmente causato o esacerbato dalla sostanza

La tabella 2 riporta schematicamente gli effetti collaterali sistemici descritti in letteratura

Tab.2 Effetti sistemici

Cardiovascolari:

- tachicardia, ipotensione,
- riduzione della funzionalità cardiaca : LVED,EF Strokeindex

CNS :

- deficit cognitivi: percezione, memoria, tempo di reazione, ordinazione

Polmonari:

- broncodilatazione

Gastrointestinali

- riduzione della motilità, rallentamento dello svuotamento gastrico

Muscoloscheletrici

- riduzione di forza muscolare

Endocrini

- nell'uso cronico riduzione della produzione di testosterone e sperma

Altri

- riduzione della pressione endoculare, arrossamento congiuntivale (via inalatoria)

Overdose

Una overdose può causare depressione o sentimenti di paura o anche panico, sintomi che spariscono spontaneamente in poche ore. La gestione dell'overdose prevede l'uso di benzodiazepine (diazepam e.v.) e beta bloccanti (propranololo e.v.) per la tachicardia.

Interazioni

Trattandosi di prodotti il cui meccanismo di azione e profilo di efficacia deve essere approfondito, il medico nella prescrizione non deve escludere la valutazione del rischio di possibili interazioni. Recentemente (ESMO 2017) è stato presentato uno studio retrospettivo condotto su 140 pazienti affetti da melanoma, tumore del polmone e tumore del rene trattati con immunoterapia. Lo studio ha evidenziato una riduzione della percentuale di risposta collegata alla co somministrazione di prodotti a base di cannabis (32). Questi iniziali riscontri potrebbero essere critici per un grande numero

di pazienti ed è quindi necessario condurre valutazioni approfondite e studi clinici prospettici per studiare le possibili interazioni di cannabis con terapie immunologiche.

Controindicazioni

Sconsigliato l'uso in pazienti con disturbi psicotici (per es schizofrenia) e nei pazienti etilisti.

Nei pazienti con aritmie cardiache o angina pectoris, cardiopatia grave si può incrementare il dosaggio lentamente, sulla base degli effetti cardiaci.

Da evitare l'uso in gravidanza e durante l'allattamento.

Da evitare negli adolescenti, fino a 25 anni: il THC può interferire con la formazione delle connessioni assinali fra neuroni in aree del cervello che controllano funzioni come l'attenzione, apprendimento, consapevolezza e memoria.⁸

Possono costituire eccezione i pazienti pediatrici con grave lesione neurologica e/o in cure palliative.

Vie di Somministrazione

Per quanto riguarda la via di somministrazione i derivati della Cannabis possono essere somministrati orale o inalatoria ma quest'ultima solo per continuità terapeutica.

VIA INALATORIA (vaporizzatore)

L'uso per via inalatoria è consentito solo per la continuità terapeutica. La via inalatoria prevede l'utilizzo di speciali apparecchi riscaldatori/vaporizzatori ed una serie di inalazioni ripetute (v. documento specifiche tecniche)

Non è previsto il fumo per le conseguenze dannose sul polmone: alterazioni delle membrane mucose e riduzione della resistenza alle infezioni. Per limitare il danno provocato dai prodotti di combustione può essere utilizzato il vaporizzatore.

In caso della somministrazione per via inalatoria il medico indica al paziente le quantità di inflorescenze da utilizzare (usualmente 200 mg), gli intervalli di tempo tra le inalazioni successive e il numero di inalazioni da effettuare nel corso della giornata.

VIA ORALE

La via orale prevede la preparazione di un decotto o di un olio da assumere una o più volte durante la giornata

Rispetto all'assunzione per via inalatoria, quella orale rende più difficile la titolazione del farmaco per due motivi:

- il sequestro del farmaco nel grasso ne permette un rilascio lento e variabile;
- il passaggio enteroepatico dove il THC è metabolizzato porta ad una concentrazione in circolo del principio attivo non prevedibile soprattutto se il paziente ha in corso altre terapie farmacologiche.⁶

Rispetto alle cartine di Cannabis, l'olio contiene una quantità titolata di principi attivi ed è già pronto all'uso in quanto già attivato con il calore in fase di estrazione e non necessita di ulteriori trattamenti da parte del paziente. Non esiste una definizione ufficiale di olio di cannabis pertanto si fa riferimento al documento: "STANDARD TECNICI ALISA Preparazioni Galenica Magistrale a base di Cannabis terapeutica" a cura del Gruppo di Lavoro costituito con Delibera di A.li.Sa n. 90 del 10 agosto 2017. La tabella 3 riassume le forme farmaceutiche e le vie di somministrazione codificate nel documento tecnico citato "STANDARD TECNICI ALISA" Preparazioni Galeniche Magistrali a base di Cannabis terapeutica"

Tabella 3

<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
cartine	Orale (decotto)
cartine	Inalatoria tramite vaporizzatore specifico
capsule apribili, contenenti polvere micronizzata, per decozione	Orale (decotto)
capsule apribili	Inalatoria tramite vaporizzatore specifico
olio (metodica validata "Romano-Hazekamp" 2013) controllare con doc. tecnico	<u>orale</u>
olio (metodica SIFO SIFAP mod.)	<u>orale</u>

V) ASPETTI NORMATIVI e REGOLATORI

Con il Decreto del Ministero Ministeriale 9 novembre 2015, pubblicato sulla G.U. n. 279 – Serie Generale del 30 novembre 2015, sono state individuate nel Ministero della Salute le funzioni di organismo statale per coltivazione della cannabis dando l'avvio alla produzione italiana della stessa e individuando gli usi medici consentiti a livello nazionale. L'Ufficio centrale stupefacenti del Ministro della Salute – Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico – svolge le seguenti funzioni:

a) autorizza la coltivazione delle piante di cannabis da utilizzare per la produzione delle relative sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis, sostanze e preparazioni vegetali;

b) individua le aree da destinare alla coltivazione di piante di cannabis per la produzione delle relative sostanze e preparazioni di origine vegetale ...omissis

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 ...omissis

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 ...omissis

L'allegato tecnico al decreto reca le disposizioni inerenti la stima della produzione, i controlli sulla coltivazione, l'appropriatezza prescrittiva, gli usi medici consentiti, la sorveglianza degli effetti terapeutici e della sicurezza.

In appendice è riportata la normativa di riferimento.

VI) PRODOTTI DISPONIBILI E APROVVIGIONAMENTO

Con la pubblicazione del decreto è iniziato il Progetto Pilota. Durante il Progetto Pilota è stato stabilito che venissero prodotti 100 kg di infiorescenze di cannabis e che la produzione industriale della cannabis venisse effettuata sulla base delle richieste delle Regioni e Province autonome in relazione al numero dei pazienti trattati.

Con circolare del 14.12.2016 il Ministero della Salute – Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico - ha comunicato l'inizio della commercializzazione della Cannabis FM – 2 prodotta dalla Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze in attuazione dell'accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e il Ministero della Difesa, sottoscritto in data 18 settembre 2014.

Il numero dei pazienti trattati è andato via via crescendo infatti, si stima che nel 2018 il quantitativo di infiorescenze di cannabis prodotto dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze dovrà significativamente aumentare. Il Ministero della Salute ha inoltre comunicato che, a seguito del rapido incremento del consumo di infiorescenze di cannabis ad uso medico e delle segnalazioni da parte delle strutture sanitarie del ridotto soddisfacimento delle richieste di importazione, oltre al potenziamento della capacità produttiva dello Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze, è stata implementata l'importazione in Italia di quote di cannabis da conferire allo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze ai fini della trasformazione e della distribuzione presso le farmacie.

Le quote di fabbricazione di sostanze attive di origine vegetale a base di cannabis vengono determinate annualmente in base alle richieste comunicate dalle Regioni e Province Autonome all'Ufficio Centrale stupefacenti del Ministero della Salute entro il 31 maggio di ciascun anno tramite la compilazione di apposita scheda.

Per l'approvvigionamento, le Aziende, gli Ospedali e gli IRCCS dovranno procedere mediante l'invio del relativo ordine commerciale utilizzando il Buono Acquisto e come dettagliatamente descritto nel documento Standard tecnici, allegato 2 alla delibera.

La richiesta dei quantitativi di cannabis da parte delle Aziende Sanitarie e Ospedali che effettuano sperimentazioni cliniche deve avvenire tramite specifica richiesta separata, al fine di evitare carenze di prodotti destinati ai pazienti già in trattamento per le esigenze terapeutiche indicate da DM novembre 2015.

VII) APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA, PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE, PRESCRIZIONE MEDICA , MODALITA' DI DISPENSAZIONE

PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

Con D.G.R. n. 271/2016 è stato stabilito che in Liguria la prescrizione, a carico del SSR, delle preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi ad uso medico deve avvenire da parte degli specialisti operanti presso i Centri per la terapia del dolore e delle cure palliative dell'ASL di appartenenza del paziente stesso; in futuro potrà essere valutata la possibilità di estendere la prescrizione anche ad altri specialisti del SSR.

Per i pazienti sotto i 25 anni di età la prescrizione è demandata all'IRCSS Gaslini, sulla base delle considerazioni espresse più avanti nella parte relativa alle controindicazioni d'uso.

Il MMG o lo specialista invia il paziente all'ambulatorio della medicina del dolore o della terapia antalgica. Se non presente, verrà richiesta una valutazione specialistica aggiornata della patologia di base.

Il piano analgesico sarà deciso dal medico algologo sulla base dei riscontri clinici ottenuti con le terapie convenzionali e del consulto con i colleghi curanti dopo avere vagliato tutte le altre opzioni terapeutiche.

Il medico algologo e il paziente devono essere aperti a una valutazione critica dell'argomento, ed il paziente dovrà essere edotto in modo esaustivo sulle diverse possibilità terapeutiche. A ulteriore tutela e garanzia si impone l'obbligo della firma sia del consenso informato che dell'impegno ad aderire da parte del paziente alle condizioni di cura.

PRESCRIZIONE MEDICA

Requisiti per la prescrizione a carico SSR

Il paziente deve aver completato il percorso diagnostico-terapeutico specialistico relativo alla sua patologia di base (documentazione aggiornata).

La prescrizione di cannabis sarà fatta quando altre terapie farmacologiche hanno fallito o hanno prodotto importanti effetti collaterali non gestibili diversamente.

Casi selezionati possono essere i bambini e adolescenti con grave lesione neurologica e/o in cure palliative senza altre opportunità terapeutiche, fermo restando il rapporto rischio/beneficio ovviamente favorevole al paziente

Qualora si decida di impostare la terapia con cannabis il medico algologo/palliativista procede come di seguito descritto.

- Fornisce adeguata informazione al paziente sui rischi e benefici del trattamento e gli consegna la **scheda informativa** (Modulo B);
- ottiene copia firmata dal paziente (o dal tutore legale) del **consenso informato** (Modulo A) e lo archivia;
- ottiene copia firmata dal paziente (o dal tutore legale) della dichiarazione di **impegno ad aderire alle condizioni di cura** (Modulo C) e la archivia;
- compila la **scheda web di monitoraggio** predisposta da ISS, come da *fac simile* allegato (Modulo D);
- iscrive il paziente nel **registro pazienti** del Centro prescrittore (Modulo E) utilizzando una numerazione continua e crescente. Il registro dei pazienti arruolati con la corrispondenza tra codice numerico e nome viene conservato dal Centro di Medicina del dolore o Cure palliative;
- consegna all'assistito la **ricetta compilata in forma anonima** (Modulo F).

Ricetta medica

La prescrizione delle preparazioni galeniche magistrali a base di Cannabis deve avvenire tramite compilazione di ricetta medica non ripetibile (RNR) (Modulo F) da rinnovarsi volta per volta, in conformità alla normativa nazionale vigente in materia (art .5, commi 3 e 4 del D.L. 17 febbraio 1998 n. 23, convertito con modificazioni dalla Legge 8 aprile 1998 n. 94 e dall'art. 43, comma 9, del D.P.R. 309/90).

La ricetta, che ha validità trenta giorni, deve recare:

- Dati del medico prescrittore
- Id Paziente (codice alfa numerico assegnato dal Centro prescrittore)
- Età (anno di nascita)
- Sesso
- ASL di residenza
- Id registrazione ISS
- Tipologia di prodotto prescritto, forma farmaceutica, dosaggio e posologia
- Esigenze di trattamento

Informativa al paziente e raccolta del consenso informato

La scelta terapeutica deve essere sempre condivisa con il paziente; il medico prescrittore deve informare il paziente dei vantaggi e dei rischi potenziali legati all'uso della cannabis consegnando al paziente la nota informativa di cui al Modulo B. Il medico è tenuto a raccogliere il consenso informato di cui al Modulo e la dichiarazione di impegno ad aderire alle condizioni di cura di cui al Modulo C

Scheda di monitoraggio sul portale web dell'ISS

Il D.M. 9.11.2015 stabilisce che l'Istituto Superiore di Sanità' (ISS) coordini la raccolta e l'analisi dei dati "real - word" delle modalità d'uso e della sicurezza delle preparazioni magistrali a base di cannabis. A tale scopo è stata predisposta una piattaforma web, ad accesso riservato alle Regioni, alle ASL e ai singoli medici, per la registrazione delle schede di monitoraggio. I dati ricavati da tale monitoraggio sono di fondamentale importanza per produrre informazioni di ritorno agli operatori sanitari per una corretta modalità di utilizzo della cannabis ad uso medico.

Al momento del rilascio della prescrizione il medico compila la scheda raccolta dati indicando (come dettagliato nel Modulo D che rappresenta il fac - simile della suddetta scheda web based):

- Età
- Sesso
- Posologia in peso di cannabis
- Esigenze di trattamento riportate sulla ricetta
- Esiti nella patologia trattata nel caso di prosecuzione della terapia.
- Sospensione della terapia e relative motivazioni

Il medico invia la scheda compilata con i dati in forma anonima, in conformità con il codice in materia di protezione dei dati personali, all'ISS utilizzando la piattaforma web

predisposta

dall'ISS:

<http://www.epicentro.iss.it/farmaci/CannabisUsoMedico.asp>

La compilazione della scheda web dovrà essere effettuato sia in caso di prima prescrizione che di prosecuzione nonché di sospensione della terapia per garantire il necessario monitoraggio

Per la compilazione della scheda di monitoraggio le Direzioni Sanitarie di ciascuna Azienda hanno individuato i medici prescrittori e comunicato i nominativi degli stessi ad A.Li.Sa che ha chiesto all' ISS le credenziali per l'accesso.

Ai fini della dispensazione dei preparati galenici magistrali a base di cannabis il medico prescrittore dovrà fornire alla farmacia pubblica o convenzionata l'attestazione dell'avvenuta compilazione della scheda di monitoraggio indicando sulla ricetta:

- a) il codice identificativo corrispondente alla prescrizione rilasciata al paziente;
- b) oppure, in caso di impossibilità ad accedere al sito web dell'ISS, allegando alla ricetta il modulo cartaceo della scheda ISS compilata; in tal caso il medico dovrà inserire i dati riportati sulla scheda cartacea sul portale web appena possibile.

Tali adempimenti sono indispensabili per la erogazione a carico del SSR.

La verifica del rispetto da parte dei medici prescrittori di tali procedure rientra tra i compiti dei Servizi Farmaceutici Territoriali delle Aziende.

Indicazioni per la prescrivibilità dei preparati galenici

Per quanto riguarda gli impieghi di cannabis per uso medico si confermano gli impieghi individuati D.M. 9 novembre 2015 e già previsti nei provvedimenti regionali

Come principio generale l'uso del preparato galenico a base di cannabinoidi va riservato ai casi in cui non si possa ricorrere ad altre soluzioni terapeutiche in commercio perché inefficaci oppure si vuole sfruttare la sinergia con esse per contenerne gli effetti collaterali, riducendone il dosaggio (v.Tab.4).

Tab. 4 Esigenze di trattamento per l'utilizzo con preparati galenici di C. sativa a carico del SSR

1. nausea e vomito e dolore, in corso di chemio e radioterapia refrattari alle terapie in commercio
2. riduzione dell'appetito e del peso corporeo nei pazienti HIV/AIDS
3. dolore muscolare da spasticità nei pazienti mielolesi, con patologie neurologiche o con fibromialgia refrattari ad altre terapie in commercio
4. la "fatigue", e il peggioramento dell'umore nel paziente oncologico ed "end-stage"
5. dolore cronico refrattario

1. Nel paziente oncologico il controllo del vomito indotto da chemioterapia (CINV) resta per alcuni casi ancora un problema.¹² Nonostante farmaci come gli inibitori del re-uptake della serotonina e gli inibitori della neurochinina-1 abbiano ridotto il tasso di emesi acuta, in molti casi non sono in grado di ridurre e prevenire la nausea o gestire la CINV tardiva e la CINV episodica acuta.
2. Servono studi con più casistica e a lungo termine poiché la forza dei lavori in letteratura è debole per dimostrare l'efficacia e la sicurezza della cannabis e dei cannabinoidi nei pazienti HIV/AIDS.²
3. Nelle patologie neurodegenerative accompagnate da spasticità (rigidità muscolare), crampi muscolari dolorosi, dolore alle estremità, tremori, disfunzione vescicale, ecc. le terapie in commercio per controllare questi sintomi possono presentare importanti effetti collaterali. Nei due studi più importanti su questa popolazione di malati condotti in Gran Bretagna, gli autori osservano un miglioramento oggettivo della mobilità, un miglioramento soggettivo della spasticità, dolore, qualità del

sonno e condizioni generali. Osservano inoltre una riduzione dei ricoveri a fronte di una bassa incidenza di effetti collaterali con una dose massima giornaliera di THC di 25 mg^{13,14}

4. La “fatigue” non solo del paziente oncologico ma anche nel paziente “end stage”. Vi è ormai una comprovata evidenza che la sofferenza globale dei malati cronici terminali non affetti da cancro è sovrapponibile a quella dei malati neoplastici.¹⁹ Anche nei malati cronici non oncologici con malattie in fase di rapida progressione risulta eticamente doveroso e clinicamente appropriato evitare terapie sproporzionate per eccesso, avviando un tempestivo approccio palliativo con l’obiettivo di migliorare la qualità della vita residua del malato
5. Negli studi sperimentali è dimostrata l’azione sinergica sul dolore di cannabinoidi e oppiacei^{15,16} L’unico lavoro in letteratura che abbia dimostrato una equivalenza analgesica con un oppioide è del 1975 di Noyes, che osservava la corrispondenza di analgesia fra 10 e 20 mg di THC orale e 60 e 120 mg di codeina.¹⁸

Modalità di somministrazione e dosaggio

La posologia dei derivati della Cannabis è estremamente variabile e dipende da numerosi fattori che concorrono a determinare il dosaggio. Tra i fattori più rilevanti vi sono:

- Sesso, età e peso del paziente
- Natura della patologia
- Tipo e gravità dei sintomi
- Risposta individuale
- Terapie concomitanti
- Via di somministrazione

Perciò il medico dovrà valutare caso, per caso decidendo il dosaggio più opportuno. Nella scheda tecnica del Bedrocan, il Ministero della Salute olandese raccomanda di iniziare con la dose più bassa possibile⁷, senza però indicare specificatamente quale sia.

In letteratura i dosaggi utilizzati nelle sperimentazioni possono variare notevolmente in base principalmente alla patologia indagata ed al tipo di materia prima utilizzata (pianta secca, estratti fluidi, THC puro, ecc.).

Ad oggi perciò non esiste un protocollo codificato di impiego.

E' fondamentale ricordare che i cannabinoidi sono liposolubili e si accumulano nel tessuto adiposo che li rilascia lentamente. Questo fa sì che le prime somministrazioni possano sembrare inefficaci, tuttavia il successivo rilascio di principi attivi da parte del tessuto adiposo innalza la frazione attiva circolante.

E' consigliabile iniziare con dosaggi bassi e somministrarli per due settimane prima di prendere in considerazione l'aumento del dosaggio.

Nei trials clinici, una volta raggiunto il dosaggio terapeutico, non è stata osservata la necessità di aumentare ulteriormente la dose di farmaco per mantenerne l'efficacia terapeutica.

Una review di 165 studi, nell'intento di confrontare i diversi protocolli terapeutici con THC ha definito tre dosaggi:

- dosaggi bassi inferiori a 7 mg THC /die,
- dosaggi medi fra 7 e 18 mg THC /die
- alti dosaggi maggiori di 18 mg THC/die. ¹¹

Indizio utile per determinare la dose massima tollerata è la **manifestazione** di effetti collaterali: alla loro comparsa è necessario ridurre gradualmente il dosaggio somministrato.

Il gruppo di lavoro ha stabilito che il medico deve prescrivere il prodotto a dosi progressivamente crescenti e che 2 g/die di "Bedrocan" (19% THC = 380 mg/die) è il dosaggio massimo erogabile a carico del SSR.

Tale riferimento potrà essere riconsiderato alla luce dei dati ottenuti durante il periodo di osservazione.

Il calcolo del dosaggio deve essere fatto anche in base agli esami chimici del laboratorio.

La tabella 5 propone un esempio di calcolo del dosaggio da prescrivere facendo riferimento ad un preparato a base di cannabis con incrementi settimanali fino ad un massimo di 2 g/die Tali dosaggi sono da ritenersi massimi anche ai fini dell'erogabilità del preparato galenico da parte del SSR.

Si suggerisce quindi la seguente formula: "*iniziare con n° x di gocce al giorno e modificare il dosaggio seguendo le indicazioni del medico*"

Nella posologia si dovrà tener conto sia della percentuale di principi attivi contenuti nella inflorescenza sia della estrazione degli stessi a seconda del tipo di preparazione (decotto o olio).

A mero titolo esemplificativo si riporta la tabella (*) con le quantità di principi attivi (THC e CBD) che sono contenute nei ml di decotto preparato per esempio con Cannabis FM2.

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

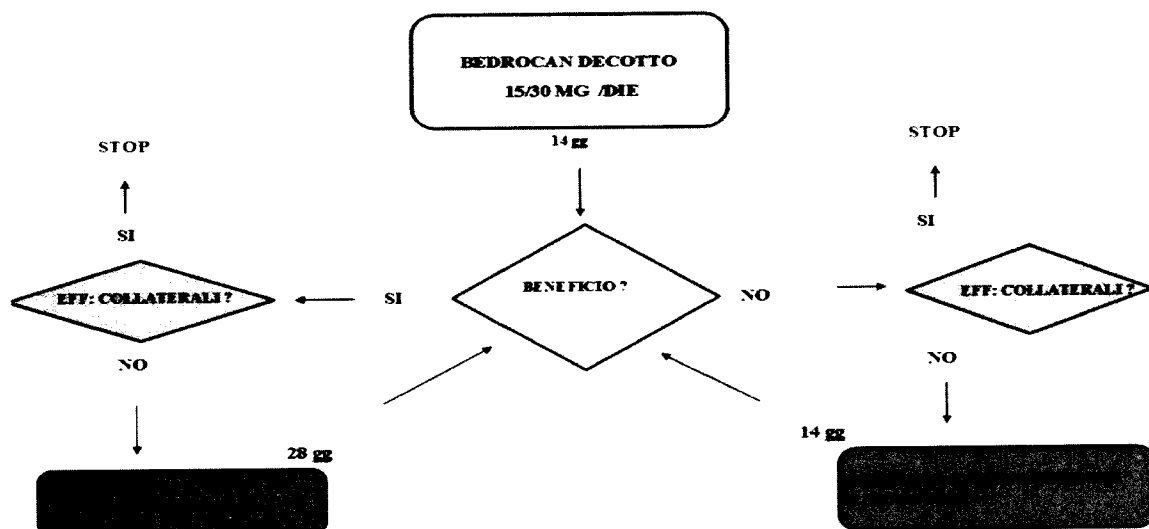
(*)dati forniti dal laboratorio farmacodipendenze, tossicodipendenze e doping del Dipartimento del farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità.

Si riporta, altresì, la tabella (*) con le quantità medie di principio attivo (THC e CBD) che sono contenute nell'olio preparato con Cannabis FM2.

Microlitri¹ di olio assunto	mg THC assunto	mg CBD assunto
30	0,11	0,23
150	0,57	1,16
300	1,12	2,31
450	1,72	3,47

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

Tabella n .5



Follow up

Si stabiliranno visite di controllo cadenzate secondo le modalità ritenute più opportune da ciascun centro (più ravvicinate in fase di titolazione e poi a cadenza mensile in fase di mantenimento). Un modello già collaudato in alcune ASL regionali prevede la titolazione ogni 7-15 giorni e il mantenimento ogni mese.

Il follow up dovrà essere opportunamente registrato sulla scheda web di monitoraggio prevista da ISS

Sospensione della terapia

Si sospenderà la terapia in caso di:

- Inefficacia (essendo una sostanza liposolubile è consigliato attendere almeno quindici giorni per valutarne l'effetto).
- Effetti collaterali presenti (andrà sempre fatta una valutazione rischio/beneficio non esistendo EBM in merito).

- Non aderenza alle prescrizioni o a alla dichiarazione di impegno da parte del paziente.

La sospensione della terapia dovrà essere opportunamente registrata sulla scheda web di monitoraggio prevista da ISS

DISPENSAZIONE

Le preparazioni galeniche magistrali a base di Cannabis ai sensi della tabella 7 della F.U. sono dispensabili su presentazione di ricetta medica, da rinnovare volta per volta. La validità della ricetta è di trenta giorni.

L'allestimento della preparazione galenica magistrale deve avvenire secondo le norme di Buona Preparazione (NBP) secondo la posologia indicata dal medico.

La dispensazione a carico del SSR, dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi ad uso medico è avvenuta, in fase di prima applicazione del protocollo operativo, da parte delle farmacie pubbliche ospedaliere e territoriali del SSR.

Per la dispensazione nell'area metropolitana di Genova le farmacie delle Aziende ed Enti ospedalieri possono erogare i medicinali prescritti dagli specialisti afferenti alle stesse Aziende

Tuttavia a fronte dell'aumento delle prescrizioni mediche e della conseguente necessità di allargare la preparazione anche alle farmacie convenzionate si è reso necessario definire un documento tecnico per la definizione delle procedure operative per l'allestimento delle preparazioni galeniche magistrali con l'individuazione di standard e requisiti in grado di assicurare:

- qualità dei prodotti in termini di efficacia, sicurezza e aderenza alla prescrizione
- rispetto delle norme di buona preparazione
- procedure uniformi in tutta la Regione

A tale scopo con Delibera di A.Li.Sa. n. 90 del 10.08.2017 è stato costituito un gruppo di lavoro con competenze specificatamente farmaceutiche composto da rappresentanti dei farmacisti pubblici, dell'ordine professionale, delle società scientifiche e dell'Università.

A fine 2017 il gruppo di lavoro ha definito il documento tecnico che rappresenta il riferimento per la verifica del possesso dei requisiti necessari per l'allestimento delle preparazioni galeniche magistrali sia per i farmacisti pubblici che per i farmacisti

privati, La preparazione dei preparati galenici magistrali sarà consentita alle farmacie pubbliche e private convenzionate previa verifica del possesso dei requisiti.

Per quanto attiene l'allestimento e la titolazione delle preparazioni galeniche magistrali si rimanda al documento tecnico ad oggetto: **“STANDARD TECNICI ALISA Preparazioni Galeniche Magistrali a base di Cannabis ad uso medico a cura del Gruppo di Lavoro di A.li.Sa - Delibera n. 90 del 10 agosto 2017”** di cui all'Allegato 2 alla delibera.

Al momento è consentito l'allestimento delle preparazioni magistrali da assumere per via orale (decocto, estratto in olio) e per via inalatoria tramite apposito vaporizzatore. Non sono supportati in letteratura scientifica usi di forme farmaceutiche diverse da quelle di cui sopra.

Il Farmacista procede all'allestimento della preparazione galenica magistrale previa verifica, secondo le modalità indicate al paragrafo precedente, dell'avvenuta compilazione da parte del medico prescrittore della scheda di monitoraggio pubblicata sul portale dell'ISS.

Il farmacista non è tenuto a procedere con l'allestimento della preparazione se la ricetta e la scheda di monitoraggio non sono compilati conformemente alle disposizioni contenute nel presente documento.

Qualora la prescrizione sia stata rilasciata (difformente da quanto previsto nel paragrafo: *“presa in carico del paziente”*, del capitolo: VII: *appropriatezza prescrittiva presa in carico del paziente, prescrizione medica, modalità di dispensazione*) ad un paziente residente in una ASL diversa da quella del medico prescrittore, il farmacista preparatore effettua la dispensazione e informa la ASL di appartenenza del medico prescrittore.

La dispensazione al paziente delle preparazioni magistrali a base di cannabis deve avvenire nel rispetto dell'art. 45, commi 4 e 5 del D.P.R. 309/90.

Il farmacista ritira la ricetta e consegna all'assistito o a chi ritira la preparazione copia della ricetta timbrata e firmata a dimostrazione della leicità del possesso della preparazione magistrale.

Ai sensi dell'art. 5, comma 4 della legge 94/1998, le ricette di cui sopra in originale o in copia devono essere trasmesse dal farmacista preparatore al Servizio Farmaceutico della propria ASL per il successivo inoltro al Ministero della Salute (Ufficio 2 – Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico).

Il farmacista acquista la materia prima tramite il buono acquisto previsto dal D.M. 18 dicembre 2006 ed effettua la registrazione sul registro di entrata ed uscita degli stupefacenti in farmacia (art. 60 e 62 del D.P.R. 309/90).

VIII) ADEMPIMENTI SUCCESSIVI ALLA DISPENSAZIONE

ADEMPIMENTI A CARICO DELLE FARMACIE

Oltre agli adempimenti dettagliati nell'Allegato 2 alla delibera ad oggetto: *“STANDARD TECNICI A.Li.Sa. Preparazioni Galeniche Magistrali a base di Cannabis ad uso medico a cura del Gruppo di Lavoro di A.li.Sa - Delibera n. 90 del 10 agosto 2017”* relativi all'allestimento della preparazione, la Farmacia preparatrice provvede all'invio ad A.Li.Sa. (in formato elettronico: foglio excell) dei report contenenti i dati per il monitoraggio degli acquisti, dei consumi e dei pazienti in trattamento utilizzando il format ad HOC (MODULO G). A seconda delle richieste degli organi centrali e delle esigenze che si potrebbero verificare A.Li.Sa. si riserva di integrare gli adempimenti di cui sopra.

Tutte le Aziende e gli Enti sanitari della Regione Liguria sono tenuti a rendicontare i consumi nei Flussi Ministeriali secondo quanto dettagliato nelle specifiche della Farmaceutica Erogazione Diretta e Farmaceutica Erogazione Ospedaliera. In particolare i codici utilizzabili per la rendicontazione sono di reperibili nell'anagrafe NSIS all'indirizzo

L'assolvimento del debito informativo da parte delle farmacie convenzionate sarà successivamente definito.

ADEMPIMENTI A CARICO DEI SERVIZI FARMACEUTICI AA SS LL

- 1) Compiti di vigilanza. I servizi farmaceutici sono tenuti a monitorare e verificare l'aderenza e la conformità delle prescrizioni e della dispensazione dei prodotti galenici magistrali a base di cannabis alle disposizioni di Alisa di cui agli allegati 1, 2, 3.
- 2) Raccolta delle Ricette SSR relative alle prescrizioni di preparati magistrali compilate in base all'art. 5, comma 3, della L. 94/1998 e integrate (come dettagliato nel paragrafo I) anche per assicurare l'evidenza dell'avvenuta compilazione della scheda di monitoraggio previste dell'ISS.

- 3) Raccolta segnalazioni pervenute dai farmacisti preparatori nel caso di prescrizioni rilasciate a pazienti residenti in una ASL diversa da quella del medico prescrittore, valutazione delle stesse, trasmissione ad Alisa di sintetiche relazioni con le azioni intraprese.
- 4) Trasmissione:
 - Invio trimestrale delle ricette in forma anonima e in conformità con il codice in materia di protezione dei dati personali (v. decreto legislativo 30 giugno 2003 n 196 e comma 4 art 5 della legge 94/98) a Ministero della Salute (Ufficio II della Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico)
 - dei dati ad ISS, come riportato nel paragrafo precedente tale trasmissione è assolta con la compilazione delle schede di monitoraggio sul portale web di ISS ed il loro controllo.
- 5) Elaborazione ed invio ad ALISA dei report riepilogativi contenenti i dati delle prescrizioni (in formato elettronico: foglio excell) utilizzando il format ad HOC (MODULO H)

A seconda delle richieste degli organi centrali e delle esigenze che si potrebbero verificare A.Li.Sa. si riserva di integrare gli adempimenti di cui sopra.

ADEMPIMENTI A CARICO DI ALISA

- 1) Invio al Ministero della Salute – Ufficio Centrale Stupefacenti – Direzione Generale dei Dispositivi Medici e Servizio Farmaceutico entro il 31 maggio di ogni anno del fabbisogno previsto per anno successivo secondo il modello ad hoc predisposto.
- 2) Raccolta e valutazione dei dati inviati dalle Farmacie e dalle Aziende Sanitarie Locali.
- 3) Monitoraggio dei trattamenti e degli esiti anche attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro ad hoc

- 4) Formazione
- 5) Coordinamento di progetti volti ad approfondire le conoscenze e migliorare l'utilizzo cannabis per uso medico
- 6) Aggiornamento periodico degli indirizzi alle Aziende SSR.

IX) MONITORAGGIO D'USO E DELLA SICUREZZA

Il monitoraggio della sicurezza dei preparati galenici magistrali a base di cannabis, coordinato dall'ISS, avviene tramite la raccolta delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse associate alla somministrazione, secondo le procedure del sistema di fitosorveglianza.

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente (entro due giorni lavorativi) le sospette reazioni avverse all'ISS tramite la compilazione della scheda di segnalazione di cui all'allegato B del D.M. 9.11.2015 scaricabile dal sito: www.epicentro.iss.it/focus/erbe/fitosorveglianza.asp.

Tale scheda deve essere inviata via fax all'ISS.

Le schede sono raccolte e registrate, in forma anonima, in un database dedicato e riservato presso l'ISS consultabile dagli esperti del comitato scientifico del sistema di fitosorveglianza al quale compete la valutazione clinica.

Nel caso di reazioni gravi dovrà essere acquisito il follow up del paziente.

X) FORMAZIONE

La Delibera di A.Li.Sa. n. 166 dell'1.12.2017 ad oggetto: “ Indicazioni alle Aziende del Servizio Sanitario Ligure per la realizzazione di percorsi formativi di interesse regionale per gli anni 2017 – 2019” ha specificamente previsto per l'area farmaceutica la realizzazione di un corso di formazione rivolto a medici e farmacisti operanti nel SSR al fine di assicurare la qualità e la sicurezza nel management della cannabis ad uso medico in conformità ai modelli gestionali adottati e nel rispetto degli adempimenti previsti dall'ISS.

BIBLIOGRAFIA

1. Mayo Clinic Proc February 2012.87(2):172-186 www.mayoclinicproceedings.org
2. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS (Review). The Cochrane Collaboration 2013
3. Mohamed Ben Amar: Cannabinoids in medicine: a review of their therapeutic potential" *Journal of Ethnopharmacology* 105 (2006)1-25
4. Sandra P. Welch, Billy R. Martin The pharmacology of marijuana. In principles of addiction medicine 249-260
5. C. Henquet et al: Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis and psychotic symptoms in young people *BMJ* 2005 330:11
6. Kumar Hn et AL Pharmacological actions and therapeutics of cannabis and cannabinoids *Anaesthesia* 200156c1059-1061
7. Ministry of Health, Welfare and Sports Office Medicinal Cannabis P.O.Box 16144 2500 BC The Hague The Netherlands
8. Nora D. et Al "Adverse health effects of marijuana use" *NEJM*2014;370 2219-27
9. J.M. Walker, S.M. Huang "Cannabinoid analgesia" *Pharmacology & Therapeutics* 95 (2002) 127-135
10. J.M. Walker et Al The neurobiology of cannabinoid analgesia *Life Sciences* V, ol. 65, Nos. 627,p p. 665413.1999
11. Zuurman L et Al Biomarkers for effects of cannabis and THC in healthy volunteers *British Journal of clinical pharmacology* 2008 67:1 5-21
12. Todaro B "Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting." *JNatiComprCancNetw* 2008; 68:2575
13. Zajicek et al « Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study multicenter randomised placebo controlled trial 2003 the *Lancet* 362,1517-1526
14. Fox et AL « The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis *neurology* 62 1105.11092004
15. Iversen 2003Cannabis and the brain *Brain* 126, 1252.1270
16. Lynch and Clark 2003"Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non cancer pain *Journal of pain and symptom Management* 25, 496-498
17. Maldonado and Valverde 2003Participation of the opioid system in cannabinoid-induced antiception and emotional-like responses *European Neuropsychopharmacology* 13,401-410
18. Noyes 1975 The analgesic proprieties of delta-9-tetrahydrocannabinol e codeine *clinical pharmacology and therapeutics* 18, 84-89
19. GR Gristina et al 2014 Il percorso clinico e assistenziale nelle insufficienze croniche d'organo "end stage" *Recenti ProgMed* 105;9-24
20. Declan W. Et al 2003 "Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology" *Support Care Cancer* 11:137-143
21. The college of family physicians of Canada " Authorizing Dried Cannabis for Chronic Pain and Anxiety " September 2014
22. F. Firenzuoli Cannabis "erba medica "EDRA Edizioni 2015
23. Hazecamp A. et Al "Cannabis tea revised: a systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea 2007 *J. Ethnopharmacology*

24. J Kramer Ca Medical marijuana for cancer *Cancer J Clin* 2015;65:109-122
25. Deshpandeet Al Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancerpian *Canadian family Physician* Vol 61 8/2015
26. Tomidalet AL “Cannabinoids and galucoma” *Br J ophtalmology* 2004;2004 88:708-713
27. Tomida et Al “Effect of sublingual application of cannabiboids on intraocular pressure: a pilot study *J Glaucoma* 2006; 15:349-353
28. Medical marijuana for cancer JKramer Ca *Cancer J Clin* 2015:65:109- 122
29. Efficacy and adverse effects of medical marujiana for chronic non cancer pianDeshpandeet Al *Canadian family Physician* Vol 61 8/2015
30. Cartabellotta A, Iacono C Uso terapeutico della cannabis nel dolore cronico: efficacia ed effetti avversi *Evidence* 2017;9(9):e1000173
31. Blumentrath et al Cannabinoid hyperemesis and the cyclic vomiting syndrome in adults: recognition, diagnosis, acute and long-term treatment *GMS German Medical Science* 2017, Vol. 15, ISSN 1612-3174
32. Taha T, Talhamy S, Wollner M, et al. The effect of cannabis use on tumor response to Nivolumab in patients with advanced malignancies. Oral presentation at: ESMO 2017 Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract 1545PD.
33. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine - The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research - January 2017
34. WHO - Agenda Item 5.2 - CANNABIDIOL (CBD) Pre-Review Report — November 2017

**CONSENSO INFORMATO PER LA TERAPIA CON PREPARATO
GALENICO A BASE DI CANNABIS AD USO MEDICO**

Io sottoscritto/a _____ nato/a a _____
il _____ e residente a _____ in via
_____ n. _____ telefono _____ dichiaro di essere
stato correttamente informato dal Dott./Dott.ssa. _____ in
merito alla terapia a cui verrò sottoposto, con particolare riferimento a:

- **principi attivi prescritti**
- **dosaggio**
- **modalità di somministrazione**
- **durata del trattamento**
- **implicazioni medico legali dovute all'assunzione di sostanze psicotrope durante l'utilizzo di macchinari (per esempio guida di autovettura)**

ed ai potenziali effetti collaterali ed avversi, come da nota informativa che mi viene consegnata, ed esprimo liberamente il mio consenso al trattamento.

La necessità di ricorrere alla specialità medicinale sopraindicata è dovuta alla mancanza di valida alternativa terapeutica, avendo il sottoscritto praticato, senza benefici, le alternative disponibili in commercio sul territorio nazionale.

Ricevo copia della scheda informativa e sottoscrivo il modulo di impegno ad aderire alle condizioni di cura.

Data _____

Firma del paziente _____

Timbro e firma del medico prescrittore _____

Recapito a cui fare riferimento in caso di emergenza _____

**NOTA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE IN TERAPIA CON
PREPARATO GALENICO A BASE DI CANNABIS AD USO MEDICO**
(da consegnare al paziente per la sottoscrizione del consenso informato)

Cos'è una sostanza psicotropa?

Le sostanze psicotrope sono medicinali a base di principi attivi ottenuti per sintesi chimica oppure per estrazione da piante conosciute fin dall'antichità, che agiscono sulle funzioni psichiche. L'attività farmacologica, quindi le indicazioni, sono differenti a seconda della classe del medicinale; le sostanze più note sono la morfina e gli oppiacei, potenti analgesici utilizzati nel trattamento degli stati dolorosi, le benzodiazepine ad attività ansiolitica ed ipnotica, i barbiturici utilizzati nel campo dell'anestesia e come anticonvulsivanti. L'impatto sulla capacità cognitiva dei derivati della Cannabis sativa ad uso terapeutico e non ricreativo non è ancora totalmente chiarito.

Cosa sono i preparati a base di cannabis medica?

I prodotti che possono essere impiegati per l'allestimento delle preparazioni galeniche sono le sostanze vegetali esportate dall'Office for Medicinal Cannabis del Ministero della salute, del welfare e dello sport olandese. Tali prodotti, denominati "Bedrocan", "Bediol", "Bedrobinol", "Bedica" e "Bedrolite" sono regolarmente in commercio secondo quanto previsto dalle Convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti, in quanto oggetto di specifica autorizzazione dell'International Narcotics Control Board, INCB, ma sono sprovvisti di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi delle direttive comunitarie in materia di medicinali ad uso umano. Dal mese di ottobre 2016 è stata messa a disposizione la cannabis prodotta in Italia dall'Istituto Farmaceutico Militare di Firenze Cannabis FlossFM2" (THC 5-8 % e CBD 7,5 -12%).

Non esistono quindi indicazioni terapeutiche autorizzate per tali sostanze vegetali, ai sensi delle direttive citate.

Prescrizione e normativa in materia di sicurezza stradale

Le prescrizioni di preparazioni magistrali sono regolamentate dall'articolo 5 del D.L. 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94.

La legge 38/2010 art. 1 tutela il diritto del cittadino ad accedere alla terapia del dolore; tuttavia, in assenza di specifici aggiornamenti normativi, è necessario richiamare quanto tuttora previsto dalle vigenti disposizioni in tema di sicurezza stradale (**Decreto Legislativo n. 285 del 30/04/1992 Nuovo Codice della Strada e s.m.i.**), in particolare dall'art.119, dedicato ai requisiti di idoneità psico-fisica per conseguire e mantenere la patente di guida e dall' art.187, relativo al reato di "Guida in stato di alterazione psico-fisica per effetto della assunzione di sostanze psicotrope e/o stupefacenti".

La responsabilità di tale reato viene accertata quando esiste la prova sia della assunzione di sostanze stupefacenti o psicotrope, sia dello stato di alterazione psico-fisica, riconducibile alla stessa assunzione.

Al proposito, si riporta quanto disposto nell'Allegato tecnico per la produzione di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis" del D.M. 9-11-2015: *"...omissis I soggetti in terapia, inoltre, dovrebbero essere esentati dalla guida di veicoli o dallo svolgimento di lavori che richiedono allerta mentale e coordinazione fisica per almeno 24 h dopo l'ultima somministrazione con cannabis per uso medico...omissis"*.

Interazioni

La Cannabis può dare effetti cumulativi se assunta contemporaneamente ad alcool, ansiolitici o oppiacei. Hanno effetto accelerante della metabolizzazione dei cannabinoidi, e di conseguenza ne diminuiscono la biodisponibilità, farmaci quali: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, troglitazone ed iperico.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più comuni sono: euforia, tachicardia, ipotensione ortostatica, cefalea, vertigini, bruciore e rossore degli occhi, secchezza delle fauci, debolezza muscolare.

Gravidanza e allattamento

L'uso è controindicato in caso di gravidanza e allattamento.

La cannabis può avere effetti tossici sullo sviluppo fetale, la terapia con l'estratto standardizzato richiede l'uso di un valido metodo contraccettivo, che deve essere continuato per almeno tre mesi dopo l'interruzione della stessa. In caso di gravidanza si deve interrompere immediatamente la terapia.

Bambini e adolescenti

L'uso a lungo termine è sconsigliato quando il cervello è in fase di sviluppo, cosa che nell'uomo avviene fino a 21-22 aa., poiché sappiamo che i metaboliti attivi della Cannabis comportano cambiamenti nel cervello degli adolescenti come per esempio la diminuzione della sostanza bianca e l'aumento della grigia.

La cannabis può slantentizzare psicosi.

Tuttavia va fatta eccezione in caso di bambini ed adolescenti senza altre opportunità terapeutiche, fermo restando il rapporto rischio/beneficio ovviamente favorevole al paziente.

Sovradosaggio

Il sovradosaggio della Cannabis può determinare depressione o sentimenti di paura e panico.

È possibile che il paziente perda conoscenza. Generalmente i sintomi scompaiono spontaneamente nel giro di poche ore, comunque la sintomatologia può essere attenuata mediante la somministrazione di benzodiazepine. In caso di tachicardia si può somministrare un betabloccante. Nei casi più gravi si raccomanda il trasporto del paziente presso una struttura ospedaliera.

Dipendenza

La dipendenza fisica è presente così come per alcuni farmaci psicoattivi (beta bloccanti, analgesici, antidepressivi, benzodiazepine ecc.) ed è per questo che la prescrizione richiede il controllo medico. L'inalazione di cannabis con un alto contenuto di dronabinolo aumenta il rischio di effetti collaterali psicologici: si evitano o riducono con la somministrazione orale (decotto o olio).

Posologia e via di somministrazione

Nella cannabis ad uso medico i cannabinoidi sono presenti in forma inattiva: il riscaldamento li converte in molecole attive per decarbossilazione. Quindi qualunque via di somministrazione richiede prima il riscaldamento.

Vaporizzatore

L'uso inalatorio è consentito solo per la continuità terapeutica mediante l'utilizzo di un vaporizzatore (dispositivo medico marcato CE) ad aria calda e filtrata. Non sono idonei i comuni apparecchi per aerosol.

Il vaporizzatore, utilizzato secondo scheda tecnica, permette il riscaldamento senza la combustione. Se dotato di termostato 180°/195°C è possibile riutilizzare la stessa cannabis per 2-3 volte.

Decotto

Preparazione del decotto di Cannabis infiorescenze

Per la preparazione del decotto di Cannabis infiorescenze, in un recipiente si introducono quantità Cannabis infiorescenze e di acqua fredda secondo il seguente rapporto: 100 ml di acqua fredda per 100 ml di Cannabis infiorescenze utilizzata.

Si raccomanda di non utilizzare quantità di acqua inferiori a 100 ml. Riscaldare ad ebollizione e lasciare 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. Lasciare raffreddare il decotto per circa 15 minuti prima di filtrarlo. Mescolare prima di filtrare su colino e pressare con un cucchiaino il residuo rimasto sul filtro per recuperare più liquido e arricchire la soluzione finale. Assumere il decotto preparato di fresco. Come tutti i decotti, la preparazione può essere conservata in frigorifero per 24 ore al massimo.

Olio

Per "Cannabis Olive Oil" si intende un estratto oleoso ottenuto a partire da infiorescenze femminili di Cannabis farmaceutica, preparato esclusivamente dal Farmacista in un laboratorio galenico.

L'estrazione dei cannabinoidi avviene in **olio di oliva FU** (olio di oliva biologico ad utilizzo FARMACEUTICO, con relativa monografia in Farmacopea Ufficiale Italiana), dal momento che i principi attivi della cannabis sono lipofili e, come tali, si sciolgono in un veicolo oleoso.

L'olio si presenta limpido ma, nel caso si notino tracce di materiale vegetale sul fondo, questo è dovuto al naturale processo di filtrazione meccanica. L'olio viene dispensato in contenitori di vetro scuro con contagocce.

Rispetto alle cartine di Cannabis, **l'olio è già pronto all'uso** in quanto già attivato con il calore in fase di estrazione e non necessita di ulteriori trattamenti da parte del paziente.

Va conservato al buio, lontano da fonti di calore.

Sport e viaggi

Cannabis è considerata sostanza dopante dal Comitato Olimpico (sez III lista delle sostanze proibite in condizioni particolari)

Se si deve passare la frontiera munirsi del certificato con la prescrizione e informarsi sulle leggi del Paese perché molte nazioni puniscono severamente l'importazione, l'uso o il possesso di cannabis.

Conservazione

Tenere custodite le cartine, le capsule, l'olio in un luogo asciutto e lontano dalla portata di altri.

Presenza di cannabinoidi nelle urine/sangue

Le tracce di cannabinoidi possono persistere per diverse settimane dopo la fine della cura.

Interventi chirurgici o altre cure mediche

Considerate le importanti implicazioni neurologiche centrali e periferiche e gli effetti sull'apparato cardiovascolare, la terapia con cannabinoidi ad uso medico va sempre segnalata ai curanti per le opportune gestioni del caso.

Dichiarazione di impegno ad aderire alle condizioni di cura ⁽²¹⁾

Poiché riteniamo un impegno molto serio l'impostazione e la supervisione della terapia con cannabis a scopo terapeutico, vi chiediamo di leggere attentamente, comprendere e sottoscrivere questo modulo.

1. Ho letto e compreso l'informativa che mi è stata consegnata e ho chiesto al Dr. _____ di procedere alla prescrizione per l'erogazione a carico del SSR di preparazione galenica magistrale a base di cannabis ad uso medico.
2. Mi impegno a non consumare altra cannabis oltre il dosaggio di preparazione galenica magistrale a base di cannabis ad uso medico prescritto e a rispettare le scadenze per il rifornimento
3. Mi impegno a non distribuire SSR la preparazione galenica magistrale a base di cannabis ad uso medico ad altre persone, sia per uso personale che per vendita. Sono consapevole che la rivendita di cannabis è un'attività illegale
4. Sono consapevole che l'uso di cannabis in chi ha il cervello ancora in fase di crescita, può slantennizzare psicosi. Pertanto farò in modo che nessuna persona sotto i 25 anni abbia accesso alla mia cannabis.
5. Mi impegno a conservare la preparazione galenica magistrale a base di cannabis ad uso medico in modo sicuro.
6. Sono consapevole che assumere cannabis con altre sostanze, soprattutto sedativi, può essere pericoloso e può causare morte. Non userò sostanze illegali (cocaina, eroina) o farmaci psicotropi (analgesici, ansiolitici, ecc.) che non mi siano stati prescritti.
7. Non assumerò farmaci prescritti da altri medici se non ne sarà prima edotto il medico prescrittore .
8. Mi impegno a sottopormi ad esami di laboratorio, compreso l'esame tossicologico delle urine, quando richiestomi dal medico
9. Mi impegno a sottopormi al colloquio medico con eventuale visita ogni mese
10. Sono consapevole che in Italia l'uso di cannabis è illegale ed è stata approvata dal nostro governo solo per uso terapeutico
11. Sono consapevole che il mio medico prescrittore non può conoscere tutti i rischi associati a questa terapia
12. Mi impegno a riferire al mio prescrittore ogni effetto collaterale e/o alterazioni del mio stato mentale
13. Mi assumo la responsabilità di ogni rischio connesso alla terapia con cannabis incluso alterazioni dello stato mentale e ogni altro effetto collaterale
14. Sono consapevole che i cannabinoidi non si devono assumere in gravidanza e allattamento; mi impegno ad informare il medico prescrittore in caso di gravidanza
15. Sono consapevole che fumare sostanze come cannabis è dannoso alla salute. Eviterò di fumare cannabis, eviterò di mischiare cannabis con tabacco. Mi impegno ad assumerla solo per via orale o con il vaporizzatore.
16. Sono consapevole che il medico prescrittore può decidere di interrompere la prescrizione se ritiene che il mio stato mentale sia compromesso o i rischi superino il beneficio.
17. Accetto di sottopormi a visite specialistiche o accertamenti clinici ogni volta che il medico prescrittore lo riterrà opportuno.
18. Mi impegno ad evitare la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari pericolosi per almeno 24 ore dall'assunzione di cannabis e anche di più se percepisco effetti negati della terapia sulle mie capacità di guida
19. Sono consapevole che ogni illecito riconducibile all'uso non terapeutico di cannabis è perseguibile ai sensi di legge.
20. Seguire attentamente ogni impegno elencato sopra e sottoscrivere questo modulo è la condizione indispensabile per accedere alla terapia con cannabis sono anche consapevole che violando uno qualunque degli impegni assunti il medico prescrittore può interromperne l'autorizzazione all'uso terapeutico
21. Mi impegno a portare in visione al mio medico di medicina generale ed eventualmente ad altro curante questo modulo e l'informativa che mi è stata consegnata
22. Autorizzo il medico prescrittore di cannabis a fornire notizie relative alla terapia in atto ad altri specialisti o ai familiari, qualora l'assunzione della terapia potesse comportare un concreto rischio per la mia o l'altrui sicurezza nel rispetto delle vigenti norme sulla privacy.

Nome e cognome paziente _____ Firma _____

Data _____ Firma prescrittore _____

Progetto pilota statale per la cannabis ad uso medico

Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con Cannabis

Regione _____

ASL _____

MEDICO PRESCRITTORE

Nome _____ Cognome _____

Recapito telefonico _____ Indirizzo mail _____

 medico ospedaliero/specialista MMG

specializzazione (specificare) _____

PAZIENTE

Codice alfanumerico _____

Età (anni) [] []

sesso [] []

M F

(ai sensi art.5 comma 3 legge 94/98)

PRESCRIZIONE

 Cannabis FM2 Cannabis FM19 Importazione (specificare) _____

Data inizio terapia [] [] [] [] [] [] [] []

Durata terapia (giorni) [] []

Posologia in peso di cannabis

Dose die _____

N. somministrazioni / die _____

Modalità di assunzione

 orale inalatoria altro (specificare titolo e dosaggio) _____

Esigenza di trattamento

- analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali
- 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
- effettoantinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali

- 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
 - effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali
 - riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard
 - altro(*specificare*) _____
-

TERAPIA **Prima prescrizione** **Proseguimento terapia** **Sospensione**

Proseguimento della terapia sintomatologia migliorata sintomatologia stabile

Sospensione della terapia stabile sintomatologia peggiorata comparsi effetti indesiderati sintomatologia stabile

Data sospensione terapia

Impiego attuale della cannabis sostituisce terapia convenzionale integra terapia

SEZIONE DA COMPILARE SOLO ALLA PRIMA PRESCRIZIONE

Terapia convenzionale

- il trattamento precedente non ha prodotto gli effetti desiderati
 il trattamento precedente ha provocato effetti indesiderati non tollerabili
 il trattamento necessita di incrementi posologici che potrebbero superare la dose terapeutica
 altro (*specificare*) _____

Paziente già in trattamento con prodotti a base di cannabis

Prodotto _____
posologia _____

Data dell'ultima assunzione di cannabis | | | | | | | | | |

Durata del trattamento < 6 mesi 6-12 mesi > 12 mesi

- il trattamento ha migliorato la sintomatologia il trattamento non ha modificato la sintomatologia
 il trattamento ha peggiorato la sintomatologia sono comparsi effetti indesiderati

Nel caso in cui si osservi una sospetta reazione avversa, si ricorda di compilare la scheda di segnalazione (Allegato B del DM 9.11.2015) scaricabile dal sito www.epicentro.iss.it/focus/erbe/fitosorveglianza.asp

Osservazioni del medico prescrittore _____

Timbro SSN (*se convenzionato*)

Luogo _____ data | | | | | | | | | |

Istruzioni per la compilazione

Secondo quanto previsto dal Decreto del Ministero della salute 9 novembre 2015, al momento della prescrizione, il medico compila la Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con *Cannabis* e la invia alla ASL territorialmente competente secondo le indicazioni che le stesse Regioni forniranno.
Il medico prescrive la preparazione magistrale secondo la normativa vigente, con particolare riferimento all'art. 5 della legge 94/98.

NB Compete all'ISS l'aggiornamento della scheda di cui sopra. Si rinvia pertanto alla consultazione del sito <http://www.epicentro.iss.it/farmaci/CannabisUsoMedico.asp> per 44 accedere al modello attualmente in uso e ai futuri aggiornamenti.

REGISTRO PAZIENTI ARRUOLATI: ASL/AO

CODICE PAZIENTE	NOME COGNOME	INDICAZIONE	DATA INIZIO	DATA FINE	NOTE
0001					
0002					
0003					
0004					
0005					
0006					
0007					
0008					
0010					
0011					
0012					
0013					
0014					
0015					
0016					
0017					
0018					
0019					
0020					
0021					
0022					
0023					
0024					
0025					
0026					
0027					
0028					
0029					
0030					
0031					
0032					

Modulo F

RICETTA PER PREPARAZIONI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS

(FAC-SIMILE)

CARTA INTESTATA del CENTRO

(Ricetta non Ripetibile-RNR)

Medico Prescrittore:

Carta intestata con Cognome e nome. _____

N° iscrizione all'ordine dei medici _____

Indirizzo _____

Telefono _____

Paziente:

ID Paziente (codice alfa numerico assegnato dal Centro prescrittore, NB: non riportare nome e cognome)-----

Età (anno di nascita).....

Sesso.....

ASL di residenza.....

Id registrazione ISS (in mancanza di tale codice, allegare copia compilata della scheda cartacea)

Esigenze di trattamento per l'utilizzo con preparati galenici di C. sativa a carico del SSR

- nausea e vomito e dolore, in corso di chemio e radioterapia refrattari alle terapie in commercio
- riduzione dell'appetito e del peso corporeo nei pazienti HIV/AIDS
- dolore muscolare da spasticità nei pazienti mielolesi, con patologie neurologiche o con fibromialgia refrattari ad altre terapie in commercio
- la "fatigue" e il peggioramento dell'umore nel paziente oncologico ed "end-stage"
- dolore cronico refrattario

R/

- A) Cannabis Infiorescenze con alto contenuto di THC (THC17-26%, CBD< 1%) o, ad esempio Bedrocan
- B) Cannabis Infiorescenze con medio contenuto di THC (THC13-14 %, CBD< 1%) o, ad esempio "Bedrobinol o "Bedica"
- C) Cannabis Infiorescenze con contenuto simile in THC e CBD (THC 5-8%, CBD 6-12%) o, ad esempio Bediol o FM2
- D) Cannabis infiorescenze con elevato contenuto di CBD (CBD 8-10%, THC<_1%) o, ad esempio Bedrolite

F.S.A

- Una cartina/capsula apribile damg di infiorescenza e di tali n°..... cartine/capsula apribile
- Estratto di cannabis infiorescenze in olio(indicare tipologia)
.....mg/ml (infiorescenza di cannabis/olio),di tali ml

S/

- Assumere n°..... cartine/capsule apribili n°..... volta/e al giorno per via orale come decotto
- Assumere n°..... cartine/capsule apribili n°..... volta/e al giorno per via inalatoria con apposito vaporizzatore
- Assumere una quantità di estratto in olio pari aml/gtt....volta al giorno quantificato corrispondente a Gocce/ ML di estrattovolta/e al giorno per via orale
(* il calcolo viene eseguito dal farmacista in funzione del titolo di THC o di CBD (nel caso C) dell'estratto ottenuto che deve essere indicato in etichetta secondo NBP

Nota. La quantità prescritta non può superare i 30 giorni di terapia

Motivazione della prescrizione (barrare la casella)

- Paziente non responsivo alle terapie convenzionali non ottenendo un pain relief adeguato (NRS >5)
- Effetti secondari alle terapie convenzionali non tollerabili
- I necessari incrementi posologici potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali
- Altro (specificare).....

Si dichiara che:

- Per il suddetto paziente non sussistono valide alternative terapeutiche
- Che il paziente ha sottoscritto consenso informato a tale trattamento
- Che la scheda paziente da inviare ad ISS è stata compilata secondo il DM 09 novembre 2015 e ss.mm.ii.

Data _____

Timbro e firma identificabile del medico
Codice Regionale del medico

MODULO CONSEGNA (RISERVATO a FARMACIA)

CONSEGNATA

Prep.n° _____ Scad. _____

Data consegna: _____

Timbro e firma Farmacista

Documento di identità del ritirante _____

Firma per ricevuta _____

Modulo G

FORMAT MONITORAGGIO DATI SINTETICI RELATIVI AGLI ACQUISTI E ALLA EROGAZIONE

ENTE.....				
MONITORAGGIO ACQUISTI periodo dalal				
PRODOTTO	TOT QUANTITA in grammi	TOT Importo economico	Note	
FM2				
Cannabis infiorescenze con alto contenuto di THC (THC17-26%, CBD _≤ 1%)				
Cannabis infiorescenze con contenuto simile in THC e CBD (THC 5-8%, CBD 6-12%)				
Cannabis infiorescenze con elevato contenuto di CBD (CBD 8-10%, THC<_1%)				
Prodotti di importazione (specificare)				
MONITORAGGIO EROGAZIONE periodo dalal				
PRODOTTO	Forma farmaceutica Cartine/capsule apribili/olio	TOT QUANTITA in grammi di infiorescenze di cannabis	TOT Pazienti	TOT Unità posologiche (indicare numero tot cartine o ml tot olio)

Modulo H

FORMAT MONITORAGGIO DATI SINTETICI RELATIVI ALLE PRESCRIZIONI

MEDICO	N. Ricette olio	N. Ricette cartine	N. Ricette capsule
Medico 1			
Medico 2			
Medico...			

APPENDICE NORMATIVA di RIFERIMENTO

Normativa di riferimento

- D.P.R. 9.10.1990 n. 309 di approvazione del Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, e successive modifiche e integrazioni;
- D.L. 17 febbraio 1998 n. 23, convertito in legge 8 aprile 1998 n. 94 che disciplina il corretto allestimento delle preparazioni magistrali;
- Legge 24 dicembre 2007 n. 244 (legge finanziaria per il 2008)
- La legge 15.03.2010 n. 38 riguardante l'accesso alle cure palliative e alle terapie del dolore;
- D.L. 20/03/2014 n. 36 convertito con modificazioni nella L. 16.05.2014 n. 79.
- D.L.vo 24 aprile 2006 n. 219 e successive modifiche e integrazioni di attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;
- D.M. 11 febbraio 1997 che disciplina le modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero;
- D.M. 18 novembre 2003 che regola l'allestimento delle preparazioni di medicinali in farmacia, con la rispondenza ai requisiti di Farmacopea vigente in osservanza delle Norme di Buona Preparazione (NBP);
- D.M. 31 gennaio 2006, pubblicato sulla G.U. n.161 del 14 marzo 2006, di modificazione del D.M. 11 febbraio 1997, recante: «Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero»;
- D.M.S. 23/01/2013 con il quale sono state aggiornate le tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modifiche e integrazioni, per l'inserimento nella Tabella II, Sezione B, dei medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte).
- D.M. 9 novembre 2015 ad oggetto: "Funzioni di organismo statale per la cannabis previsto dagli art. 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961 come modificata nel 1972", pubblicato sulla G.U. n. 279 del 30.11.2015, che disciplina la produzione nazionale e specifica le modalità di impiego, la prescrizione, l'allestimento, la dispensazione e il monitoraggio delle preparazioni magistrali a base di cannabis.

- Decreto Ministeriale 22 settembre 2017 recante: “Aggiornamento della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali”, pubblicato sulla G.U. n. 250 del 25.10.2017;
- D.L.vo n. 502 del 30 dicembre 1992 e ss.mm.ii.
- L.R. n. 26 del 3.08.2012 ad oggetto: “Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche”, pubblicata sul BURL n. 13 del 7.08.2012, come modificata dalla legge n. 28 del 9/08/2013
- Circolare del Ministero della Salute – Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico del 14.12.2016 con la quale è stato comunicato l’inizio della commercializzazione della Cannabis FM2 prodotta dallo stabilimento Chimico Militare di Firenze in attuazione dell’accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e il ministero della Difesa
- Circolare Regione Liguria protocollo n. 209213 del 9/12/2013

STANDARD TECNICI ALISA

Preparazioni Galenica Magistrale a base di Cannabis ad uso medico

**A cura del Gruppo di Lavoro di A.Li.Sa
Delibera n. 90 del 10 agosto 2017**

INDICE

1. PREMESSA

2. INTRODUZIONE

3. AMBITO DI APPLICAZIONE e RESPONSABILITA'

4. PROCEDURA

4.1 APPROVVIGIONAMENTO

4.2 ALLESTIMENTO

A. cartine per decozione

B. cartine per la somministrazione tramite
vaporizzatore specifico

C. capsule apribili, contenenti polvere micronizzata,
per decozione

D. capsule apribili per la somministrazione tramite
vaporizzatore specifico

E. olio (metodica validata "Romano-Hazekamp"
(Medical Science 2013)

F. olio (metodica SIFO SIFAP mod.)

4.3 FORMALISMI per la DISPENSAZIONE

4.4 ASSEGNAZIONE DATA LIMITE di UTILIZZO

4.5 ETICHETTATURA

4.6 DOCUMENTAZIONE

5. REQUISITI STRUTTURALI

6. REQUISITI TECNOLOGICI

APPENDICE

A) GLOSSARIO

B) FORMAT FOGLIO DI LAVORO

C) BUONO INVIO CAMPIONI A LABORATORI

D) CRITICITA'

E) BIBLIOGRAFIA

F) IL GRUPPO DI LAVORO

1. PREMESSA

Il presente documento è stato redatto dal gruppo di lavoro, costituito a seguito di deliberazione A.Li.Sa. (n. 90 del 10 agosto 2017), con competenze specificatamente farmaceutiche, al quale è stato attribuito l'incarico di elaborare standard tecnici per l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi.

I componenti del gruppo di lavoro sono: Dott. G. Castello (Presidente dell'ordine dei farmacisti di Genova e Delegato regionale degli Ordini dei farmacisti liguri), Dott. E. Lancellotti (Presidente regionale SIFAP: società italiana farmacisti preparatori), Dott.ssa S. Peri (Segretario regionale della società scientifica SIFO: società italiana farmacisti ospedalieri), Dott.ssa G. Negro (Dirigente farmacista dell'ospedale S. Paolo di Savona), la Prof. E. Russo (titolare del corso di Tecnologia, Socioeconomia e Legislazione Farmaceutiche I, con esercitazioni, presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Genova) e le Dott. sse B. Rebesco e M.S. Rivetti (farmaciste di Alisa).

Il documento tecnico definisce le procedure operative e le norme di legge ad esse associate al fine di garantire:

- la qualità dei prodotti in termini di efficacia, sicurezza e aderenza alla prescrizione,
- il rispetto delle Norme di Buona Preparazione,
- procedure uniformi in tutta la Regione.

A questo proposito è stata consultata la normativa vigente:

- Farmacopea Ufficiale Italiana (FU) XII edizione (DM 3/12/08, G.U. n°304 del 31 dicembre 2008), Norme di Buona Preparazione FU XII, DM 18 novembre 2003 e DM 22 giugno 2005, Farmacopea Europea 9 edizione (1 gennaio 2017),
- Regio Decreto 30 settembre 1938 n. 1706,
- Accordo di collaborazione Ministero della Salute e Ministero della Difesa: 18 settembre 2014
- DM 9 novembre 2015,
- DPR 309/90 e sue modifiche,
- L. n. 94/98, D.lg. n. 219/06.
- Decreto 30 aprile 2004 normativa antidoping.
- DM 11 febbraio 1997 *"Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero"*
- LR Liguria N° 26 del 03/08/2012: *"Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutica"* come modificata della Legge Regionale N° 28 del 09/08/2013; DGR Liguria N° 271 del 01/04/2016.
- linee guida Europee in materia di sostanze e preparazioni vegetali (EMA: *"Quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products"*, e *"Declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products"*)

Il Gruppo di Lavoro (GDL) si occuperà dell'aggiornamento e delle eventuali ulteriori integrazioni del documento.

2. INTRODUZIONE

Questo documento ha l'obiettivo di riassumere le indicazioni della norma per chiaramente individuare requisiti e procedure necessarie per assolvere all'obbligo di garantire al paziente la sicurezza e l'efficacia delle terapie.

Nel Cap 1- Generalità - delle Norme di Buona Preparazione (NBP) della FU XII Ed. viene chiaramente esplicitato lo scopo delle norme come "*documento.....per garantire la qualità come supporto imprescindibile all'efficacia e alla sicurezza del medicinale*" galenico magistrale ed officinale (B1, B2). In tale capitolo si sottolinea inoltre che "*la preparazione dei medicinali è una componente importante della professione di farmacista. L'organizzazione di un efficiente sistema integrato di controllo risponde all'esigenza fondamentale di salvaguardare la salute del paziente.*"

L'attività galenica deve rispondere ai bisogni clinici reali, e quindi l'attenzione deve essere posta a preparazioni non reperibili in commercio, in dose unitaria personalizzata, non standardizzate che richiedono la validazione del processo con forte esigenza di precisione, sicurezza e tempestività.

Questo comporta l'obbligo di conoscere e applicare le specifiche indicazioni della norma (NBP; FU XII Ed) per garantire la realizzazione di un processo controllato che possa assicurare al paziente il massimo beneficio delle cure.

La qualità, la sicurezza e l'efficacia dei preparati galenici non dipendono soltanto dalla professionalità dell'operatore, dalla sua competenza scientifica ma anche dall'accurata organizzazione della struttura e dai controlli eseguiti in tutte le fasi della preparazione.

Per quanto concerne i medicinali cannabinoidi, dal 2007, sono state aggiornate le tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope stabilendo l'inserimento, nell'attuale tabella dei Medicinali sezione B di cui al DPR 309/90 ed ss.mm.ii, delle seguenti sostanze: il delta-9- tetraidrocannabinolo, il trans-delta-9-tetraidrocannabinolo (dronabinol) ed il nabilone. Nella sezione B è stata inoltre disposta l'inclusione dei medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e titure).

Per quanto riguarda i prodotti a base di Cannabis, ad oggi in Italia un solo medicinale di origine industriale ha ottenuto l'AIC ed è stato inserito in Classe H. Il medicinale in questione è a base di due estratti di Cannabis sativa (foglie e fiori) contenenti cannabidiolo (CBD) e delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e viene utilizzato per il

trattamento specifico della spasticità da moderata a grave in pazienti affetti da sclerosi multipla che non hanno risposto adeguatamente al trattamento con altri medicinali.

In quanto all'allestimento di medicinali galenici magistrali, nel mese di dicembre 2016, lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, autorizzato alla produzione dal Ministero della Salute nel settembre 2014, ha reso disponibile i primi lotti di Cannabis prodotta sul territorio nazionale denominata FM2. Si tratta di infiorescenze essiccate e tritate contenenti THC in quantità compresa tra il 5 e l'8% e CBD tra il 7,5 e il 12%.

Sono inoltre disponibili diversi prodotti in commercio in altri Stati.

In particolare in Italia vengono importati i prodotti autorizzati dal Ministero della Salute, del Welfare e dello Sport olandese. Di seguito sono elencate le specifiche dei prodotti in questione:

- **Bedrocan®**: il prodotto è sotto forma di infiorescenze essiccate. È titolato al 22% in THC e <1% in CBD, per la preparazione è utilizzata Cannabis sativa, il prodotto è immesso sul mercato sotto il nome di: Cannabis Flos var. Bedrocan®.
- **Bedrobinol®**: il prodotto è sotto forma di infiorescenze essiccate. È titolato al 13,5% in THC e < 1% in CBD, per la preparazione è utilizzata Cannabis sativa, il prodotto è immesso sul mercato sotto il nome di: Cannabis Flos var. Bedrobinol®
- **Bediol®**: il prodotto è commercializzato in forma granulare, cioè i fiori essiccati vengono tritati per ottenere particelle aventi una dimensione di 5 millimetri. È titolato al 6% in THC e 8% in CBD, per la preparazione è utilizzata Cannabis sativa, il prodotto è immesso sul mercato sotto il nome di Cannabis Flos var. Bediol® granuli.
- **Bedica®**: il prodotto è commercializzato in forma granulare. È titolato al 14% in THC e <1% in CBD, per la preparazione è utilizzata Cannabis indica, il prodotto è immesso sul mercato sotto il nome di: Cannabis Flos var. Bedica®.
- **Bedrolite®**: il prodotto è in fase di standardizzazione ma è già presente sul mercato sotto il nome di: Cannabis Flos var. Bedrolite®. Il prodotto è commercializzato in forma granulare, per la preparazione è utilizzata Cannabis sativa. Contiene circa il 9% di CBD e lo 0,4% di THC.

3. AMBITO DI APPLICAZIONE e RESPONSABILITA'

I presenti standard si applicano alle preparazioni galeniche magistrali di cannabis ad uso terapeutico a carico del SSR.

L'ambito di applicazione definito è il seguente: sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti a base di Cannabis.

I metodi raccomandati e noti di somministrazione (DM 19/11/2015) delle infiorescenze essiccate ad uso terapeutico sono 2: orale ed inalatorio.

Le forme farmaceutiche prese in considerazione per l'uso orale sono:

- cartine per decozione,
- capsule, contenenti polvere micronizzata apribili per decozione,
- olio contenente i principi attivi estratti dalla Cannabis.

Mentre per l'uso inalatorio, utilizzando per la somministrazione un vaporizzatore specifico, le forme farmaceutiche sono:

- cartine
- capsule apribili contenenti polvere

Il GDL ha ritenuto in questa prima stesura di definire gli standard per le forme farmaceutiche sopra indicate, riservando ai successivi aggiornamenti gli ulteriori necessari approfondimenti per altre forme farmaceutiche.

MATRICE RESPONSABILITA'

	Farmacista	Farmacista preparatore	Farmacista responsabile
Controllo formalismi della ricetta	e		r
Approvvigionamento			e r
Allestimento		e r	r
Formalismi per la dispensazione	e		e r
Assegnazione scadenza		e	r
Etichettatura		e	r
Documentazione	e	e	e r

r: responsabile

e: esegue

4. PROCEDURA

4.1 APPROVVIGIONAMENTO

Le modalità operative riguardo l'approvvigionamento variano a seconda se il prodotto venga ordinato allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze o importato direttamente dall'Olanda "Bureau Medicinale Cannabis" o dalle ditte presenti sul mercato italiano, ad esempio ACEF, FL Group, Farmalabor, Comifar e Galeno.

4.1.1 Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare.

All'Istituto si possono ordinare:

- a) Cannabis FM 2 - Cannabis infiorescenze macinate flacone da 5 g prodotta dallo stesso Istituto tramite buono acquisto stupefacenti di cui al Decreto ministeriale 18 dicembre 2006.
- b) Prodotti vegetali di importazione a diversa concentrazione in principi attivi e precisamente:
 - Cannabis infiorescenze con elevato contenuto di THC (THC 17-26%, CBD \leq 1%)
 - Cannabis infiorescenze con contenuto simile di THC e CBD (THC 5-8 %, CBD 6-12%)
 - Cannabis infiorescenze con elevato contenuto di CBD (CBD 8-10% THC \leq 1%)

Il Fac simile del buono acquisto e tutte le informazioni inerenti la compilazione dello stesso sono reperibili sul portale dell'ISS all'indirizzo:
www.farmaceuticomilitare.it/cannabis.aspx?Inrid=25

Nelle more della piena disponibilità di sostanze attive di origine vegetale a base di cannabis di produzione nazionale allo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze possono essere ordinati i prodotti di importazione.

4.1.2 Olanda - Bureau Medicinale Cannabis:

Al momento della redazione del presente documento solo le strutture pubbliche sono autorizzate all'importazione diretta dall'Olanda secondo la procedura di seguito dettagliata.

E' necessario richiedere al Ministero della Salute l'autorizzazione all'importazione inviando via fax il modulo "*Modello di richiesta di permesso di importazione di medicinali stupefacenti non registrati in Italia o carenti sul mercato nazionale*" compilato in tutte le

sue parti e firmato dal Direttore di Farmacia e dal medico specialista prescrittore. Nello specifico vanno riportate le seguenti informazioni: denominazione ed indirizzo della struttura sanitaria o della farmacia richiedente l'importazione; denominazione ed indirizzo della ditta estera presso la quale il medicinale è acquistato; dogana d'ingresso del medicinale nel territorio nazionale; denominazione, forma farmaceutica e quantità del medicinale; dichiarazione del medico curante relativa alla mancanza di alternative terapeutiche disponibili nel territorio italiano, da riportare nella richiesta di autorizzazione, in quanto condizione essenziale per il rilascio dell'autorizzazione.

Il Ministero della Salute, una volta ricevuto tale modulo, provvederà ad inviare tre copie del permesso di importazione. Il farmacista redigerà una lettera di acquisto destinata al ministero olandese insieme a due copie del permesso di importazione, rilasciato dal Ministero della Salute, e ad una copia del contratto *on the delibery of cannabis* rilasciato dall'Olanda, tramite raccomandata con ricevuta di ritorno indirizzata a "Office of Medicinal Cannabis – P.O. Box 16114 – 2500 BC Den Haag – The Netherlands".

Il ministero olandese, ricevendo tale modulistica, invierà la fattura per il pagamento anticipato dei prodotti a base dei cannabinoidi richiesti. La ricevuta di tale pagamento dovrà essere inviata al seguente indirizzo mail: info@cannabisbureau.nl

Al momento del ricevimento del materiale, il farmacista dovrà controllare qualitativamente la merce ricevuta, dovrà effettuare movimento di carico su registro stupefacenti indicando il quantitativo in grammi, infine notificare al Ministero della Salute l'avvenuta consegna.

4.1.3 Ditte presenti sul mercato italiano:

Qualora l'ordine venga effettuato alle ditte presenti sul territorio italiano (es ACEF, FL Group, Farmalabor, Comifar e Galeno) occorre compilare come per gli altri stupefacenti il buono acquisto che poi, insieme all'ordine, verrà inviato via pec o via raccomandata alla ditta.

4.2 ALLESTIMENTO

Dopo aver verificato i formalismi legislativi della prescrizione, come descritto nello specifico paragrafo, si procede con l'allestimento secondo quanto di seguito dettagliato.

Operazioni preliminari

- Compilazione del Foglio di Lavoro (vedi appendice B) per ogni prescrizione: l'archiviazione del foglio di lavoro viene descritta nel paragrafo 4.6.
- Ogni preparazione deve essere registrata con numerazione progressiva e tale numero riportato sul corrispondente Foglio di Lavoro.
- Verifica dell'idoneità delle materie prime (corrispondenza alla formulazione, giacenza, data limite di utilizzo).
- Portare sul banco di lavoro le sostanze necessarie (può essere utile come metodologia di lavoro disporre sul piano di lavoro da un lato i componenti da pesare dall'altro quelli già pesati) in ogni zona si deve eseguire una preparazione alla volta.

Distinguiamo:

- A. Allestimento cartine per decozione
- B. Allestimento cartine per la somministrazione tramite vaporizzatore specifico
- C. Allestimento capsule apribili, contenenti polvere micronizzata, per decozione
- D. Allestimento capsule apribili per la somministrazione tramite vaporizzatore specifico
- E. Allestimento olio (metodica validata "Romano- Hazekamp" 2013)
- F. Allestimento olio (metodica SIFO SIFAP mod)

A. Cartine per decozione

Esecuzione della preparazione

Si pesano le infiorescenze di cannabis in base al dosaggio prescritto e in riferimento alla tipologia di cannabis si sminuzzano finemente le infiorescenze tramite operazioni farmaceutiche appropriate (a).

La pesata prevede l'utilizzo della bilancia analitica sensibile al milligrammo (vedi paragrafo 6) e l'operatore, addetto alla manipolazione, indossa abbigliamento idoneo.

Si suddivide la polvere nel numero prescritto di cartine e si chiudono (b).
Confezionare le cartine in idoneo contenitore (secondario) chiuso ed etichettato.

Etichettatura: vedi apposito paragrafo 4.5.

Controlli previsti dalla FU sulla preparazione finita.

- verifica della correttezza delle procedure eseguite.
- uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dose unica
- verifica del numero di unità allestite
- controllo dell'aspetto e della tenuta del contenitore primario e secondario
- verifica della corretta compilazione dell'etichetta

Formalismi di legge previsti per la dispensazione vedi apposito paragrafo 4.3.

Conservare le cartine, confezionate nel contenitore secondario, in armadio chiuso a chiave.

a) Il quantitativo totale di cannabis può essere miscelato con silice micronizzata anidra in quantità pari all'1% del peso totale. Il tutto viene poi polverizzato. Successivamente la polvere viene setacciata con setaccio 50 mesh (300 micrometri).

(b) Al fine di rendere identificabile ciascuna cartina, si può applicare un' etichetta riportante la denominazione del contenuto, il dosaggio, il numero di preparazione e la data di scadenza.

B. Cartine per la somministrazione tramite vaporizzatore specifico

Esecuzione della preparazione

Si pesano le infiorescenze di cannabis in base al dosaggio prescritto e in riferimento alla tipologia di cannabis si sminuzzano finemente le infiorescenze tramite operazione farmaceutica appropriata.

La pesata prevede l'utilizzo della bilancia analitica sensibile al milligrammo (vedi paragrafo 6) e l'operatore, addetto alla manipolazione, indossa abbigliamento idoneo.

Si suddivide la polvere nel numero prescritto di cartine e si chiudono (b).

Confezionare le cartine in idoneo contenitore (secondario) chiuso ed etichettato

Etichettatura : vedi apposito paragrafo 4.5.

Controlli previsti dalla FU sulla preparazione finita.

- verifica della correttezza delle procedure eseguite
- uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dose unica
- verifica del numero di unità allestite
- controllo dell'aspetto e della tenuta del contenitore primario e secondario

- verifica della corretta compilazione dell'etichetta

Formalismi di legge previsti per la dispensazione vedi apposito paragrafo 4.3.

Conservare le cartine, confezionate nel contenitore secondario, in armadio chiuso a chiave.

(b) Al fine di rendere identificabile ciascuna cartina, si può applicare un' etichetta riportante la denominazione del contenuto, il dosaggio, il numero di preparazione e la data di scadenza.

C. Capsule apribili contenenti polvere per decozione

Esecuzione della preparazione

Si pesano le infiorescenze di cannabis in base al dosaggio prescritto e in riferimento alla tipologia di cannabis si sminuzzano finemente le infiorescenze tramite operazioni farmaceutiche appropriate .

Il quantitativo totale di cannabis può essere miscelato con maltodestrina (in rapporto 5:1 rispetto all'infiorescenza). Il tutto viene poi polverizzato. Successivamente la polvere viene setacciata con setaccio 50 mesh (300 micrometri).

La pesata prevede l'utilizzo della bilancia analitica sensibile al milligrammo (vedi paragrafo 6) e l'operatore, addetto alla manipolazione, indossa abbigliamento idoneo.

Pertanto si allestiscono le capsule e si confezionano in idoneo contenitore (secondario) chiuso ed etichettato.

Etichettatura : vedi apposito paragrafo 4.5.

Controlli previsti dalla FU sulla preparazione finita.

- verifica della correttezza delle procedure eseguite
- uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dose unica
- verifica del numero di unità allestite
- controllo dell'aspetto e della tenuta del contenitore primario e secondario
- verifica della corretta compilazione dell'etichetta

Formalismi di legge previsti per la dispensazione vedi apposito paragrafo 4.3.

Conservare le capsule, confezionate nel contenitore secondario, in armadio chiuso a chiave.

D. Capsule apribili per la somministrazione tramite vaporizzatore specifico

Esecuzione della preparazione

Si pesano le infiorescenze di cannabis in base al dosaggio prescritto e in riferimento alla tipologia di cannabis si sminuzzano finemente le infiorescenze tramite operazione farmaceutica appropriata.

La pesata prevede l'utilizzo della bilancia analitica sensibile al milligrammo (vedi paragrafo 6) e l'operatore, addetto alla manipolazione, indossa abbigliamento idoneo.

Pertanto si allestiscono le capsule e si confezionano in idoneo contenitore (secondario) chiuso ed etichettato.

Etichettatura : vedi apposito paragrafo 4.5.

Controlli previsti dalla FU sulla preparazione finita.

- verifica della correttezza delle procedure eseguite
- uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dose unica
- verifica del numero di unità allestite
- controllo dell'aspetto e della tenuta del contenitore primario e secondario
- verifica della corretta compilazione dell'etichetta

Formalismi di legge previsti per la dispensazione vedi apposito paragrafo 4.3.

Conservare le capsule, confezionate nel contenitore secondario, in armadio chiuso a chiave.

E. Olio metodica validata “Romano-Hazekamp” (Medical Science 2013)

Esecuzione della preparazione

Pesare i grammi di infiorescenze di Cannabis, mantenendo il rapporto 1g: 10 ml olio di oliva FU.

Sminuzzare finemente le infiorescenze tramite operazione farmaceutica appropriata.

Trasferire in becher di vetro pyrex.

Misurare con cilindro i ml di olio di oliva FU mantenendo il rapporto 1g: 10 ml. In considerazione del sistema filtrante che sarà successivamente utilizzato si può separare un'aliquota, pari al 10% per il lavaggio finale di becher e filtro utilizzato per l'estrazione a caldo.

Versare l'olio di oliva FU a temperatura ambiente sulle infiorescenze di cannabis.

Estrazione: porre il becher coperto, sotto agitazione continua, in un bagno ad olio alla temperatura di circa 98°C. Il becher deve essere immerso nel liquido di riscaldamento almeno 2 cm sopra il livello dell'olio contenuto, mantenendo costanti il livello e la temperatura del liquido di riscaldamento circa 98°C. per tutto il periodo di estrazione, pari a 2 ore.

Spremitura: mediante torchio meccanico con l'ausilio di siringa graduata cono catetere da 60 ml.

Filtrazione: mediante utilizzo di filtro adeguato posizionato all'interno della siringa graduata. Per migliorare la resa della filtrazione si sottolinea l'importanza di filtrare senza lasciar raffreddare la sospensione oleosa e di spremere il residuo rimasto della droga a frazioni successive.

Prelevare un campione da 0.2 mL e inviare, in idoneo contenitore refrigerato, al laboratorio di analisi per la titolazione, ai sensi del DM 9/11/15.

Eventualmente aggiungere alfa tocoferolo 0,05% V/V e agitare con una bacchetta di vetro

Etichettatura: vedi apposito paragrafo 4.5.

Controlli previsti dalla FU sulla preparazione finita.

- verifica della correttezza delle procedure eseguite
- controllo dell'aspetto e della tenuta del contenitore primario
- verifica della corretta compilazione dell'etichetta

Formalismi di legge previsti per la dispensazione vedi apposito paragrafo 4.3.

Conservare al riparo dalla luce e in frigorifero.

Sul registro di entrata e uscita per gli stupefacenti registrare le diverse operazioni:

- scarico inflorescenza utilizzata (in peso) nella pagina dedicata alla sostanza

- carico olio prodotto (in volume) nella pagina dedicata alla forma farmaceutica "olio"
- carico residuo di lavorazione (in peso) nella pagina dedicata al residuo di estrazione
- scarico di quanto inviato per analisi riportando in nota "campione 0.2 mL inviato per analisi" nella pagina dedicata alla forma farmaceutica "olio"

F. Olio metodica SIFO/SIFAP (modificata)

Esecuzione della preparazione

Pesare i grammi di infiorescenze di Cannabis, mantenendo il rapporto 1g: 10 ml olio di oliva FU.

Trasferire in capsula Petri di vetro pyrex con uno spessore max di 5mm.

Inserire la capsula in stufa a secco, con sensibilità +1°C e con possibilità di lettura dall'esterno, alla temperatura di 115°C per 40 minuti.

Estrarre e lasciare raffreddare per almeno 10 minuti, mantenendo il contenitore chiuso. Sminuzzare finemente le infiorescenze tramite operazione farmaceutica appropriata e trasferire in un becher.

Misurare con cilindro i ml di olio di oliva FU mantenendo il rapporto 1g: 10 ml. In considerazione del sistema filtrante che sarà successivamente utilizzato si può separare un'aliquota, pari al 10% per il lavaggio finale di becher e filtro utilizzato per l'estrazione a caldo.

Versare l'olio di oliva FU a temperatura ambiente sulle infiorescenze di cannabis.

Estrazione: porre il becher coperto, sotto agitazione continua, in un bagno ad olio alla temperatura di 100°C. Il becher deve essere immerso nel liquido di riscaldamento almeno 2 cm sopra il livello dell'olio contenuto, mantenendo costanti il livello e la temperatura del liquido di riscaldamento (100°C) per tutto il periodo di estrazione, pari a 40 minuti.

Spremitura: mediante torchio meccanico con l'ausilio di siringa graduata cono catetere da 60 ml.

Filtrazione: mediante utilizzo di filtro adeguato posizionato all'interno della siringa graduata. Per migliorare la resa della filtrazione si sottolinea l'importanza di filtrare senza lasciar raffreddare la sospensione oleosa e di spremere il residuo rimasto della droga a frazioni successive.

Prelevare un campione da 0.2 mL e inviare, in idoneo contenitore refrigerato, al laboratorio di analisi per la titolazione, ai sensi del DM 9/11/15.

Eventualmente aggiungere alfa tocoferolo 0,05% V/V e agitare con una bacchetta di vetro.

Etichettatura : vedi apposito paragrafo 4.5.

STD Tecnici preparazione galenica magistrale cannabis terapeutica REV 17/10/2017 pag. 14/28

Controlli previsti dalla FU sulla preparazione finita

- verifica della correttezza delle procedure eseguite
- controllo dell'aspetto e della tenuta del contenitore primario
- verifica della corretta compilazione dell'etichetta

Formalismi di legge previsti per la dispensazione vedi apposito paragrafo 4.3.

Conservare al riparo dalla luce e in frigorifero.

Sul registro di entrata e uscita per gli stupefacenti registrare le diverse operazioni:

- scarico inflorescenza utilizzata (in peso) nella pagina dedicata alla sostanza
- carico olio prodotto (in volume) nella pagina dedicata alla forma farmaceutica "olio"
- carico residuo di lavorazione (in peso) nella pagina dedicata al residuo di estrazione
- scarico di quanto inviato per analisi riportando in nota "campione 0.2 mL inviato per analisi" nella pagina dedicata alla forma farmaceutica "olio"

4.3 FORMALISMI per la DISPENSAZIONE

- Poiché i prodotti attualmente disponibili –sia di importazione che prodotti presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze – sono privi di indicazioni terapeutiche approvate in Italia, per la prescrizione di preparazioni magistrali a base di tali sostanze vegetali devono essere applicate le disposizioni di cui alla L 94/98.
- Poiché la Cannabis e i suoi derivati sono inseriti nella tabella dei medicinali, sezione B (DPR 309/90), è prevista una prescrizione medica non ripetibile con validità 30 giorni e conservazione di 2 anni, dalla data dell'ultima trascrizione, nel registro entrata/uscita degli stupefacenti dopo le operazioni di carico e scarico previste al punto precedente.
- Tutta la documentazione relativa alla preparazione deve essere conservata per 2 anni.
- Il farmacista dispensa la preparazione magistrale allestita, in conformità a quanto previsto dall'art. 45 commi 4 e 5 del T.U. (309/90). Il DM del 9 novembre 2015 prevede, altresì, che il farmacista consegni al paziente (o alla persona che ritira la preparazione magistrale, comunque non minorenni né manifestamente infermi di mente) copia della ricetta timbrata e firmata dal farmacista, per dimostrare la liceità del possesso. Tale copia della prescrizione dovrà riportare la data di spedizione.
- Gestione Registro Stupefacenti
 - a. SCARICO delle INFIORESCENZE
Contestualmente alla preparazione il Farmacista procede allo scarico, dal registro di Carico /Scarico dei Farmaci stupefacenti (RCS), dei grammi totali di infiorescenza di cannabis utilizzati. In questa operazione il farmacista fa riferimento al Foglio di Lavoro come documento di scarico.
 - b. CARICO della PREPARAZIONE
Sul registro carico /scarico dovrà essere predisposta una pagina dedicata a ciascuna preparazione, identificata da forma farmaceutica e dosaggio. Utilizzando il Foglio di Lavoro come documento di carico, si procederà alla registrazione della preparazione eseguita (es. numero delle cartine/ capsule preparate oppure: millilitri di olio estratto) nelle apposite pagine dello stesso registro, opportunamente intestate a ogni preparazione.
 - c. CARICO del RESIDUO LAVORAZIONE (solo per estrazione di olio)
Per quanto riguarda la procedura di estrazione in olio occorre registrare in entrata su pagina dedicata del registro, il residuo di infiorescenza utilizzata nell'estrazione stupefacenti.
Tale residuo va conservato e distrutto secondo la normativa degli stupefacenti (DPR 309/90 e successive modifiche).
 - d. SCARICO PREPARAZIONE
A consegna avvenuta si registra l'uscita, sulla pagina dedicata del registro, facendo riferimento alla prescrizione.
Nel caso dell'olio, bisogna scaricare, sulla pagina dedicata del registro stupefacenti, il campione/i di 0,2 ml riportando in nota: "campione 0,2 ml inviato per analisi"

La determinazione quantitativa, secondo una appropriata metodologia in conformità al DM 9 novembre 2015 può essere effettuata nel laboratorio della

farmacia, se dotato di idonee apparecchiature, oppure presso laboratori esterni (ad es. del SSN, universitari, di tossicologia forense) pubblici o privati certificati, autorizzati all'approvvigionamento e detenzione di sostanze stupefacenti, che aderiscano a programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) comprovanti prestazioni adeguate all'analisi del principio/i attivo/i. Nel caso in cui per la determinazione quantitativa del contenuto dei principi attivi il farmacista ricorra a un laboratorio esterno autorizzato, il campione di ciascuna preparazione magistrale, prelevato secondo una procedura scritta e condivisa con il laboratorio, deve essere accompagnato dall'apposito modello in allegato (vedi appendice C).

- In conformità alle disposizioni regionali e in applicazione di specifiche procedure aziendali approvate, compatibilmente con le esigenze di reparto, le farmacie ospedaliere possono allestire preparazioni estemporanee dell'estratto in olio quantificato per più pazienti in cura presso la propria struttura ospedaliera e con prescrizioni identiche, in applicazione delle NBP, comprensive di validazione del metodo analitico per la determinazione dei principi attivi.
- Per la vendita al pubblico, il farmacista applica la tariffa nazionale dei medicinali, che prevede in particolare per la sostanza *Cannabis* infiorescenze la tariffa di euro 9 al grammo, come stabilito nella tabella dei prezzi delle sostanze, allegato A al DM 22/09/2017. Il prezzo al pubblico della preparazione magistrale di estratto in olio deve essere conforme a quanto previsto dal DM 22/09/2017. I costi sostenuti dal farmacista per la titolazione di cui sopra non possono essere imputati al paziente.

4.4 ASSEGNAZIONE DATA LIMITE DI UTILIZZO

Secondo le NBP, in assenza di informazioni sulla stabilità devono essere osservati, per preparati non sterili, i seguenti limiti di utilizzazione della preparazione stessa conservata nelle condizioni indicate in etichetta:

formulazioni solide, liquide non acquose o con un contenuto alcolico non inferiore al 25 per cento: non oltre il 25 per cento del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati; tale periodo non può comunque superare i 6 mesi.

Per le specifiche preparazioni a base di olio di cannabis si raccomanda una data limite di utilizzo non superiore a 30 giorni dalla data di preparazione.

4.5 ETICHETTA

L'etichettatura, fermo restando il disposto all'art. 37 del R.D. 30 settembre 1938 n. 1706, deve riportare, chiaramente ed in modo facilmente leggibile ed indelebile:

- nome, indirizzo e numero di telefono della farmacia
- nome e cognome del medico prescrittore
- numero di preparazione così come riportato nel foglio di lavoro
- data di preparazione
- data entro la quale il medicinale deve essere utilizzato
- quantità e/o il numero di dosi forma
- composizione quali quantitativa dei principi attivi e di tutti gli eccipienti impiegati
- rapporto droga/estratto (DER)* come previsto dalle linee guida europee in materia di sostanze e preparazioni vegetali
- Soggetto a DPR 309/90 Tabella dei Medicinali Sez B
- Decreto 30 aprile 2004 normativa antidoping:
l'etichettatura deve includere un pittogramma riportante un simbolo di divieto, di colore rosso con all'interno la scritta: "DOPING"
oppure riportare la dicitura: "contiene sostanze il cui impiego è considerato doping ai sensi della legge 376/2000 e successive modifiche"
- Avvertenze: "Tenere fuori dalla portata dei bambini".
- Modalità di conservazione:
OLIO: Conservare al riparo dalla luce e in frigorifero
CARTINE e CAPSULE: Conservare al riparo dalla luce

* Rapporto droga estratto (DER): significa il rapporto tra la quantità della sostanza vegetale (*cannabis* infiorescenze) usata nella fabbricazione della preparazione vegetale (estratto) e la quantità della preparazione vegetale (estratto di *cannabis* infiorescenze in olio) ottenuta: es. DER = 3:1. Il numero (indicato come intervallo effettivo) riportato prima dei due punti è la quantità relativa di sostanza vegetale (*cannabis* infiorescenze); il numero riportato dopo i due punti è la quantità relativa di preparazione vegetale ottenuta (estratto di *cannabis* infiorescenze in olio).

In mancanza di spazio, si può utilizzare un'etichetta aggiuntiva da applicare al contenitore o allegare un foglio su cui annotare le istruzioni anche utilizzando pittogrammi.

4.6 DOCUMENTAZIONE

Registro Carico e Scarico

Il Registro di carico e scarico degli stupefacenti, compilato come specificato nelle singole procedure per l'allestimento e nel paragrafo dedicato ai formalismi per la dispensazione, deve essere conservato per due anni dal termine della compilazione.

Ricette

Le ricette di farmaci stupefacenti appartenenti alla tabella dei medicinali sezione B devono essere conservate per due anni come documento di scarico, secondo quanto previsto dalla Legge 38/2010.

Il farmacista dovrà fare una prima copia della ricetta originale; tale copia sarà allegata al foglio di lavoro per la documentazione interna di laboratorio.

Contestualmente alla spedizione il farmacista dovrà fare ulteriori due copie della ricetta originale (datata, timbrata e firmata): una da inviare entro un mese alla ASL di competenza e la seconda da consegnare al cliente finale (L.94/1998).

Foglio Di Lavoro

Seguendo le NBP riportate nella Farmacopea XII edizione, ogni preparazione dovrà essere corredata dal foglio di lavoro, riportante:

- il numero progressivo della preparazione,
- la data di allestimento,
- il lotto e la data di scadenza della materia prima utilizzata,
- la descrizione dettagliata del procedimento eseguito,
- la firma dell'operatore che ha eseguito la preparazione,
- firma dell'operatore che ha eseguito il controllo.

Al foglio di lavoro dovranno essere allegati i risultati dell'analisi dell'olio.

Sul foglio di lavoro deve comparire anche la copia facsimile dell'etichetta apportata alla preparazione.

Ad ogni ricetta deve essere allegato un foglio di lavoro dedicato.

Il foglio di lavoro, compilato in ogni sua parte e firmato dal farmacista operatore e dal farmacista responsabile del laboratorio, andrà allegato alla ricetta originale ed archiviato per due anni dalla data della preparazione.

Si rimanda all'appendice per il format del foglio di lavoro.

5. REQUISITI STRUTTURALI

LOCALI

Il locale adibito alle preparazioni dovrà soddisfare le NBP contenute nella Farmacopea Ufficiale italiana vigente e scelte dalla struttura (farmacia ospedaliera o di comunità). Il laboratorio della farmacia deve essere adeguato ad assicurare le corrette operazioni di preparazione confezionamento, etichettatura e controllo dei medicinali.

Di seguito vengono riportate alcune indicazioni essenziali previste dalle NBP.

La zona destinata alla preparazione deve essere separata e l'accesso alla zona di lavoro deve essere controllato e riservato al personale addetto a quel preciso compito.

Il laboratorio deve avere le pareti, il soffitto e il pavimento di materiale non poroso, preferibilmente liscio, resistente e non sgretolabile, privo di parti che perdono il rivestimento, capace di sopportare l'acqua calda e i detergenti; la pulizia deve avvenire regolarmente secondo procedure appropriate e documentate, che garantiscano la massima igiene.

Il laboratorio deve avere un piano di lavoro di materiale inerte, resistente, di facile pulizia e disinfezione, se necessario.

Le condizioni ambientali come la luce solare, l'illuminazione, la temperatura, l'umidità, la ventilazione, ecc. devono essere appropriate e tali da non esercitare effetti negativi, direttamente o indirettamente, sulla preparazione dei medicinali e sul corretto funzionamento delle apparecchiature.

Il laboratorio deve essere soggetto ad un adeguato programma di manutenzione periodica.

Deve essere presente evidenza documentale di tale programma.

6. REQUISITI TECNOLOGICI

APPARECCHIATURE

Le apparecchiature, gli utensili, il corredo di vetreria e la strumentazione, oltre quello minimo previsto dalla Tabella n. 6 della F.U., devono essere adeguati al numero ed alla natura delle preparazioni abitualmente eseguite.

La vetreria e la strumentazione devono essere accuratamente pulite dopo ogni utilizzo e, se necessario, disinfettate e sterilizzate; la vetreria, gli utensili e le apparecchiature devono essere conservati adeguatamente in apposita zona.

Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente controllati e calibrati secondo dei programmi di uso e di manutenzione che prevedano anche semplici procedure di verifica dello strumento prima di ogni utilizzazione.

Deve essere presente evidenza documentale del programma e degli interventi di manutenzione.

Le attrezzature (Tabella 6 FU XII) necessarie per le preparazioni sono:

- Bilancia sensibile al mg (divisione reale (d) della scala = 0,001g) della portata di almeno 500 g o in alternativa due distinte bilance, l'una sensibile al mg (d=0,001 g) della portata di almeno 50 g e l'altra sensibile a 0,50 g (d= 0,50 g) della portata di almeno 2 kg.
- Incapsulatrice
- Sistema di aspirazione per polveri.
- Corredo di vetreria chimica comune e graduata, sufficiente alla esecuzione delle preparazioni.
- Percolatore - Concentratore a vuoto.
- Polverizzatore per ridurre le dimensioni delle particelle solide.
- Stufa.
- Bagno ad olio.
- Frigorifero.

Di seguito viene riportata tabella esplicativa sull'utilizzo e l'obbligo delle attrezzature:

Attrezzatura	Obbligo FU XII (Tab 6)	Obbligo Cartine	Obbligo Capsule	Obbligo olio
Bilancia	si	si	si	si
Incapsulatrice	no	no	si	no
Sistema di aspirazione per polveri	no	si	si	no
Corredo di vetreria	si	si	si	si
Percolatore- Concentratore a vuoto	no	no	no	si
Polverizzatore	no	si	si	no
Stufa	no	no	no	si/no
Bagno maria	si	no	no	no
Frigorifero	si	no	no	si

APPENDICE

A) GLOSSARIO

GALENICO MAGISTRALE

“Medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscele, diluizioni, ripartizioni ecc. eseguite per il singolo paziente su indicazione medica” (Glossario delle Norme di Buona Preparazione delle Farmacopea XII).

B) FORMAT FOGLIO DI LAVORO

FORMAT FOGLIO DI LAVORO

Il foglio di lavoro dovrà contenere i seguenti ELEMENTI FONDAMENTALI:

1. Ragione sociale Farmacia
2. Denominazione preparazione (nome p.a, mg per dose, numero dosi, forma farmaceutica)
3. Forma farmaceutica
4. Data Preparazione
5. Data validità
6. Numero progressivo preparazione
7. Generalità paziente (sigla alfanumerica)
8. Generalità medico prescrittore
9. Generalità preparatore
10. Generalità responsabile laboratorio
11. Posologia in peso di cannabis (*dose die e numero somministrazioni die*)
12. Prezzo praticato IVA compresa (sostanze, onorario, addizionale, contenitori)
13. Peso della singola dose
14. Peso totale
15. Numero dosi
16. Tipo contenitore primario
17. Tipo contenitore secondario

Controlli

1. Attinenza e correttezza procedure (SI/NO)
2. Aspetto (SI/NO)
3. Confezionamento (SI/NO)
4. Piano di lavoro ed attrezzature
5. Aspetto, colore, odore
6. Saggi effettuati
7. pH
8. Laboratorio esterno
9. Titolazione (allegare certificato analisi per olio)
10. Saggi effettuati (uniformità peso/volume)

Note

Esito: accettato (SI/NO)

Firma operatore

Firma responsabile laboratorio

N.B. Il presente documento, debitamente compilato in ogni sua parte e firmato da farmacista operatore e farmacista responsabile del laboratorio, andrà allegato alla ricetta originale ed archiviato per due anni dalla data della preparazione.

C) BUONO PER INVIO DI CAMPIONI AI LABORATORI

BUONO SEMPLIFICATO PER L'INVIO DI CAMPIONI A LABORATORI DI ANALISI (D.P.R. n.309/90)

n. progressivo annuale _____ Anno _____

FARMACIA _____

INDIRIZZO _____

FARMACISTA RESPONSABILE _____

RUOLO _____ FIRMA _____

DATA INVIO _____

LABORATORIO _____

AUTORIZZAZIONE MINISTERIALE _____

INDIRIZZO _____

RESPONSABILE _____

RUOLO _____ FIRMA _____

DATA RICEZIONE _____

DESCRIZIONE CAMPIONE DA ANALIZZARE	QUANTITA'INVIATA

NOTE E AVVERTENZE

Il presente buono semplificato è utilizzato dalle farmacie esclusivamente per l'invio di campioni di preparazioni magistrali contenenti sostanze stupefacenti incluse nelle sezioni A,B,C della Tabella dei medicinali allegata al D.P.R. 309/90 e s.m.i. (eseguite dietro presentazione in farmacia di prescrizioni magistrali redatte ai sensi dell'art.5 della L.94/1998) a laboratori pubblici o privati certificati nell'ambito del Sistema di Assicurazione di Qualità e autorizzati all'approvvigionamento e detenzione di sostanze stupefacenti (standard e calibratori) ai sensi della normativa vigente. Il modello può essere utilizzato per l'invio di uno o più campioni e deve essere redatto in due copie:

-La prima copia è conservata dalla farmacia, a corredo della documentazione delle attività e delle operazioni di preparazione svolte, da conservare in farmacia, in applicazione della corretta gestione della qualità.

-La seconda copia accompagna il campione e costituisce documento giustificativo per il trasporto e la registrazione in entrata.

La quantità inviata deve essere indicata in unità di peso o volume, specificando il riferimento alla prescrizione magistrale, così come registrata per lo scarico dal registro entrata uscita e come annotato nella documentazione delle attività di preparazione svolte, in applicazione delle Norme di Buona Preparazione previste dalla FU vigente.

Dalla Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (XII edizione -2008): "il farmacista può eseguire i controlli in farmacia o farli eseguire da un laboratorio esterno pubblico o privato certificato" (pag. 1422); "la farmacia può decidere di avvalersi di strutture professionali esterne per svolgere, fuori dalla farmacia stessa sotto forma di contratto, i controlli di qualità richiesti per le preparazioni eseguite. Il contrattista esterno è tenuto ad osservare le normative vigenti e deve essere certificato nell'ambito del Sistema di Assicurazione di Qualità" (pag. 1425).

I laboratori devono essere autorizzati all'approvvigionamento e detenzione di sostanze stupefacenti (standard e calibratori) dal Ministero della Salute, ai sensi degli articoli 17 e seguenti del DPR 309/90 e sono tenuti ad indicare il numero e la data di autorizzazione, in corso di validità. I laboratori pubblici operanti in strutture sanitarie provviste di Farmacia possono approvvigionarsi e detenere sostanze stupefacenti contenute in standard e calibratori per il tramite della Farmacia e non devono richiedere autorizzazioni ministeriali.

D) CRITICITA' E SPUNTI DI MIGLIORAMENTO

Il gruppo di lavoro evidenzia alcune criticità che sono emerse durante la stesura del documento e che hanno portato ad ampie riflessioni tra i componenti del gruppo. Di seguito vengono elencate e discusse:

- la ricetta non ripetibile richiesta per la dispensazione dei preparati contenenti Cannabis è quella prevista dalla L 94/98 in cui vige l'anonimato del paziente, individuato con un codice alfanumerico, come riportato nel DM 19/11/2015. Nel momento in cui dobbiamo registrare l'uscita della preparazione magistrale contenente Cannabis nel registro degli stupefacenti dobbiamo obbligatoriamente riportare il cognome e nome dell'intestatario della ricetta che in questo caso non è presente perché sostituito dal codice alfanumerico.
- Ricetta: relativamente alla dispensazione vale la legge 94/98, mentre per lo scarico dei residui vale la legge sugli stupefacenti.

Il gruppo di lavoro mette in evidenza questi disallineamenti delle norme ed evidenzia la necessità di un approfondimento per definire norme più dettagliate sia nella specifica materia di approvvigionamento, allestimento e dispensazione di preparati a base di Cannabis sia relativamente alla disciplina preparati galenici magistrali che richiede una un'unica ed esaustiva normativa.

E) BIBLIOGRAFIA

- 1) Farmacopea Ufficiale Italiana (FU) XII edizione (DM 3/12/08, G.U. n°304 del 31 dicembre 2008), Norme di Buona Preparazione FU XII, DM 18 novembre 2003
- 2) DM 22 giugno 2005, Farmacopea Europea 9 edizione (1 gennaio 2017),
- 3) DM 9 novembre 2015,
- 4) DPR 309/90 e sue modifiche,
- 5) Legge 8 aprile 1998 n. 94 *"Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico"*
- 6) D.L.vo n 219/06
- 7) DM 11 febbraio 1997 "Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero"
- 8) LR Liguria N° 26 del 03/08/2012: "Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutica" come modificata della Legge Regionale N° 28 del 09/08/2013;
- 9) DGR Liguria n.° 271 del 01/04/2016;
- 10) Decreto ministeriale 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. Farmacopea Ufficiale XII ed., DM 3/12/08, G.U. n°304 del 31 dicembre 2008
- 11) Raccomandazione n° 7, settembre 2007 Ministero della Salute, Dipartimento della Qualità Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema ufficio III *"Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivanti da errori nella terapia farmacologia"*
- 12) Monografia Cannabis FU tedesca 16 agosto 2017
- 13) Luigi L Romano, Ano Hazekamp Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids* 2013;1(1):1-11, Vol 7, Issue 1 May 5, 2013
- 14) Koppel BS et al., Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. *Neurology*, 2014; 82: 1556 – 1563.
- 15) Martin Sanchez E, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med.* 2009;10(8):1353-68.
- 16) Linee guida AIOM per la terapia del dolore in oncologia. Edizione 2015.
- 17) Lutge et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013 (issue 4).
- 18) Linee guida AIOM per il trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica. Edizione 2015.

- 19) Müller Vahl KR, et al. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28 (2):384-388.
- 20) Fabio Firenzuoli, Francesco Epifani, Idalba Loiacono-‘Cannabis. “Erba” medica. Norme, preparazioni galeniche, attualità e prospettive di cura’.2015
- 21) Pacifici R, Marchei E , Salvatore F., Guandalini I., Busardò F.P., 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;
- 22) CIBG, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Medicinal Cannabis-Information for patients, 2011.

LETTURE CONSIGLIATE

- 23) USP United States Pharmacopeia (USP)
- 24) Goodman & Gilman’s “*The pharmacological basis of therapeutics*”.

F) GRUPPO di LAVORO

Dott. G. Castello (Presidente dell'ordine dei farmacisti di Genova e Delegato regionale degli Ordini dei farmacisti liguri),

Dott. E. Lancellotti (Presidente regionale SIFAP: società italiana farmacisti preparatori),

Dott.ssa G. Negro (Dirigente farmacista dell'ospedale S. Paolo di Savona),

Dott.ssa S. Peri (Segretario regionale della società scientifica SIFO: società italiana farmacisti ospedalieri),

Prof. E. Russo (titolare del corso di Tecnologia, Socioeconomia e Legislazione Farmaceutiche I, con esercitazioni, presso il Dipartimento di Farmacia dell' Università degli Studi di Genova),

Dott.ssa B. Rebesco (farmacista di Alisa Responsabile Ufficio: "Farmaceutica e protesica).

Dott.ssa M.S. Rivetti (farmacista di Alisa , Ufficio: "Farmaceutica e protesica).

Si ringrazia la Dott.ssa Sara Macis in servizio presso la farmacia ospedaliera S.Paolo di Savona per il prezioso fattivo contributo alla realizzazione del presente documento.

SINTESI ADEMPIMENTI PER EROGAZIONE PREPARATI GALENICI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS AD USO MEDICO A CARICO DEL SSR

Nel presente documento sono sinteticamente riepilogati gli adempimenti previsti. Per il dettaglio delle attività si rimanda agli allegati n°1 e 2 della delibera

I) ADEMPIMENTI MEDICI PRESCRITTORI

Il paragrafo 3) dell'allegato tecnico al D.M. 9.11.2015 reca le disposizioni inerenti l'appropriatezza prescrittiva e le modalità di dispensazione delle preparazioni magistrali a base di cannabis per uso medico; per quanto riguarda gli impieghi di cannabis per uso medico si confermano gli impieghi individuati D.M. 9 novembre 2015 già previsti nei provvedimenti regionali.

Le prescrizioni magistrali a base di cannabis possono essere prescritte da qualsiasi medico abilitato alla professione e iscritto all'Ordine dei Medici. Nella fattispecie delle preparazioni magistrali a carico del SSR la prescrizione è consentita ai medici specialisti delle reti della terapia del dolore e delle cure palliative, come previsto dalla D.G.R. n.271 dell'1.04.2016 ad oggetto: "Preparazioni galeniche a base di cannabinodi. Documento ARS. Indirizzi Aziende SSR".

Il medico:

- 1) iscrive il paziente nel registro pazienti del Centro prescrittore (Modulo E) utilizzando una numerazione continua e crescente. Il registro dei pazienti arruolati con la corrispondenza tra codice numerico e nome viene conservato dal Centro di Medicina del dolore o Cure palliative;
- 2) compila in tutti i suoi campi la ricetta non ripetibile RNR (Modulo F) da rinnovarsi volta per volta, in conformità alla normativa nazionale vigente in materia (art 5, commi 3 e 4 del D.L. 17 febbraio 1998 n. 23, convertito con modificazioni dalla Legge 8 aprile 1998 n. 94 e dall'art. 43, comma 9, del D.P.R. 309/90) riportante i dati relativi a:
 - Id Paziente (codice alfa numerico assegnato dal Centro prescrittore)
 - Età paziente (anno di nascita)
 - Sesso paziente
 - ASL di residenza del paziente
 - Id registrazione ISS (certificazione avvenuta compilazione scheda monitoraggio ISS)
 - Tipologia di prodotto prescritto, forma farmaceutica, dosaggio e posologia
 - Esigenze di trattamento
 - Motivazione della prescrizione;

3) compila la scheda di monitoraggio su portale web ISS (Modulo D – Scheda Progetto Pilota dell'ISS). Il D.M. 9.11.2015, paragrafo 5 dell'allegato tecnico, stabilisce che l'uso dei preparati magistrali a base di cannabinoidi per uso medico viene monitorato tramite la compilazione della scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati pubblicata sul portale web dell'ISS recante i seguenti campi:

- Codice alfa numerico
- Età
- Sesso
- Posologia in peso di cannabis
- Esigenze di trattamento
- Esiti nella patologia trattata nel caso di prosecuzione della terapia
- Sospensione della terapia e relative motivazioni

Il medico invia la scheda compilata con i dati in forma anonima, in conformità con il codice in materia di protezione dei dati personali, all'ISS utilizzando la piattaforma web predisposta dall'ISS: <http://www.epicentro.iss.it/farmaci/CannabisUsoMedico.asp>

Ai fini della dispensazione dei preparati magistrali a base di cannabis ad uso medico il medico prescrittore fornisce alla farmacia pubblica o convenzionata l'attestazione dell'avvenuta compilazione della scheda seguendo le seguenti modalità:

- a) Indicando sulla ricetta il codice identificativo corrispondente alla prescrizione rilasciata al paziente
- b) allegando alla ricetta il cartaceo della scheda compilata in caso di impossibilità di accesso al portale web dell'ISS. In tal caso il medico è tenuto a riportare i dati della scheda cartacea sul portale web dell'ISS appena possibile e comunque con sollecitudine.

Tali adempimenti sono da ritenersi obbligatori ai fini delle erogazione delle preparazione galeniche magistrali a base di cannabis per uso medico a carico del SSR.

Per la compilazione della scheda di monitoraggio la Direzione Sanitaria di ciascuna Azienda individua i medici prescrittori e comunica i nominativi degli stessi ad A.Li.Sa che , a sua volta, chiede all' ISS le credenziali per l'accesso alla suddetta piattaforma.

4) fornisce l'Informativa al paziente e raccoglie il consenso informato. La scelta terapeutica deve essere sempre condivisa con il paziente; il medico prescrittore deve informare il paziente dei vantaggi e dei rischi potenziali legati all'uso della cannabis consegnando al paziente la nota informativa di cui al Modulo B. Il medico è tenuto a raccogliere il consenso informato di cui al Modulo A e la dichiarazione di impegno ad aderire alle condizioni di cura di cui al Modulo C.

SISTEMA DI FITOSORVEGLIANZA

Il monitoraggio della sicurezza dei preparati magistrali a base di cannabis, coordinato dall'ISS, avviene tramite la raccolta delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse associate alla somministrazione, secondo le procedure del sistema di fitosorveglianza. Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente (entro due giorni lavorativi) le sospette reazioni avverse all'ISS tramite la compilazione della scheda di segnalazione prevista dal D.M. 9.11.2015 scaricabile dal sito: www.epicentro.iss.it/focus/erbe/fitosorveglianza.asp.

Tale scheda deve essere inviata via fax all'ISS.

Le schede sono raccolte e registrate, in forma anonima, in un database dedicato e riservato presso l'ISS consultabile dagli esperti del comitato scientifico del sistema di fitosorveglianza al quale compete la valutazione clinica.

Nel caso di reazioni gravi dovrà essere acquisito il follow up del paziente.

II) ADEMPIMENTI DEL FARMACISTA PREPARATORE

Dispensazione preparati magistrali a base di cannabis ad uso medico a carico del SSR.

La preparazione delle prescrizioni magistrali a base di cannabis ad uso medico è riservata ai farmacisti operanti presso le farmacie pubbliche e le farmacie private accreditate.

1) **Controllo conformità prescrizione medica e compilazione scheda di monitoraggio predisposta dall'ISS.**

Il farmacista procede con l'allestimento della preparazione dopo avere verificato la conformità della stessa alle norme vigenti in materia.

Per l'erogazione a carico del SSR è necessario che sia contestualmente verificata, secondo le modalità previste al paragrafo precedente, l'avvenuta compilazione da parte del medico della scheda di monitoraggio pubblicata sul portale dell'ISS.

Il farmacista non è tenuto a procedere con l'allestimento della preparazione se la ricetta e la scheda di monitoraggio non sono compilati conformemente alle disposizioni contenute nel presente documento.

Qualora la prescrizione sia stata rilasciata ad un paziente residente in una ASL diversa da quella del medico prescrittore il farmacista informa la ASL territorialmente competente.

Qualora la prescrizione sia stata rilasciata (difformente da quanto previsto nel paragrafo: "*presa in carico del paziente*", del capitolo: VII: *appropriatezza prescrittiva, presa in carico del paziente, prescrizione medica, modalità di dispensazione*) ad un paziente residente in una ASL diversa da quella del medico prescrittore, il farmacista preparatore effettua la dispensazione e informa la ASL di appartenenza del medico prescrittore.

2) **Aattività propedeutiche all'allestimento sono:**

- l'acquisto della sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis per uso medico mediante il modello di buono acquisto previsto da DM 18 dicembre 2006
- la registrazione della materia prima sul registro di entrata e uscita degli stupefacenti in farmacia (art 60 e 62 del D.P.R. 309/90)
- la compilazione del foglio di lavoro per ogni prescrizione secondo le specifiche tecniche di cui all'Allegato 2 alla delibera ad oggetto: "*STANDARD TECNICI ALISA Preparazioni Galeniche Magistrali a base di Cannabis ad uso medico a cura del Gruppo di Lavoro di A.Li.Sa. Delibera n. 90 del 10 agosto 2017*", al quale deve essere allegata copia della ricetta originale.

3) **Allestimento delle preparazioni magistrali secondo le norme di buona preparazione (NBP) secondo la posologia e le modalità di assunzione indicate dal medico prescrittore conformemente alle indicazioni contenute nell'Allegato 2 sopra citato**

- 4) Registrazione della preparazione con numerazione progressiva univoca che deve essere riportata sul foglio di lavoro.
- 5) Consegna al paziente o alla persona che ritira la preparazione di copia della ricetta timbrata e firmata al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis ad uso medico, in analogia al combinato disposto degli art. 43 e 45 del D.P.R. 309/90.
- 6) Scarico sul registro di entrata ed uscita stupefacenti delle preparazioni magistrali dispensate.
- 7) Conservazione di copia della ricetta per due anni, come documento di scarico ai sensi della legge n. 38/2010 per le prescrizioni di medicinali stupefacenti appartenenti alla tabella dei medicinali sezione B.
- 8) Invio della copia della prescrizione alla ASL territorialmente competente con cadenza mensile.
- 9) Trasmissione dei dati relativi alle prestazioni erogate tramite i flussi della Farmaceutica diretta ed ospedaliera per le farmacie pubbliche. Per le farmacie convenzionate le modalità di invio dei dati relativi alle prestazioni erogate a carico del SSR verranno definite con successivo provvedimento.
- 10) Oltre agli adempimenti riportati nei punti precedenti, le farmacie dovranno garantire il monitoraggio e la tracciabilità dei dati. Tali compiti sono assolti tramite invio trimestrale ad A.Li.Sa, in formato excell, dei dati sintetici relativi agli acquisti e alla erogazione secondo il format ad hoc (modulo G). A seconda delle richieste degli organi centrali e delle esigenze che si potrebbero verificare A.Li.Sa. si riserva di integrare gli adempimenti di cui sopra.

III) ADEMPIMENTI DELLE AZIENDE SANITARIE LOCALI

- 1) Compiti di vigilanza. I servizi farmaceutici sono tenuti a monitorare e verificare l'aderenza e la conformità delle prescrizioni e della dispensazione dei prodotti galenici magistrali a base di cannabis alle disposizioni di Alisa di cui agli allegati 1 e 2.
- 2) Raccolta delle ricette relative alle prescrizioni di preparati magistrali compilate in base all'art. 5, comma 3, della L. 94/1998 e integrate (come dettagliato nel capitolo: *“Appropriatezza prescrittiva presa in carico del paziente, prescrizione medica, modalità di dispensazione”*) per assicurare anche l'evidenza dell'avvenuta compilazione della scheda di monitoraggio previste dell'ISS.
- 3) Raccolta delle segnalazioni pervenute dai farmacisti preparatori nel caso di prescrizioni rilasciate a pazienti residenti in una ASL diversa da quella del medico prescrittore, valutazione delle stesse, trasmissione ad Alisa di sintetiche relazioni con le azioni intraprese.
- 4) Trasmissione:
 - Trimestrale delle ricette in forma anonima e in conformità con il codice in materia di protezione dei dati personali (v. decreto legislativo 30 giugno 2003 n 196 e comma 4 art 5 della legge 94/98) a Ministero della Salute (Ufficio II della Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico)
 - dei dati ad ISS, come riportato nel paragrafo precedente tale trasmissione è assolta con il ca compilazione delle schede di monitoraggio sul portale web di ISS ed il loro controllo.
- 5) Invio di report riepilogativi in formato excell contenenti i dati delle prescrizioni ad A.li.Sa (modello H)
A seconda delle richieste degli organi centrali e delle esigenze che si potrebbero verificare A.Li.Sa. si riserva di integrare gli adempimenti di cui sopra.

IV) ADEMPIMENTI A CARICO DI ALISA

- 1) Invio al Ministero della Salute – Ufficio Centrale Stupefacenti – Direzione Generale dei Dispositivi Medici e Servizio Farmaceutico entro il 31 maggio di ogni anno del fabbisogno previsto per anno successivo secondo il modello ad hoc predisposto.
- 2) Raccolta e valutazione dati inviati dalle Farmacie e dalle Aziende Sanitarie Locali.
- 3) Monitoraggio dei trattamenti e degli esiti anche attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro ad hoc.
- 4) Formazione.
- 5) Coordinamento progetti volti ad approfondire conoscenze e migliorare l'utilizzo cannabis per uso medico.
- 6) Aggiornamento periodico degli indirizzi alle Aziende SSR.