

## **Cannabis Medicinale**

### **Informazioni per i medici**

#### **1. Nome del farmaco**

Cannabis, fiori secchi (Cannabis Flos)

Cannabis viene fornito in tre varietà:

Varietà	dronabinol / THC	Cannabidiol / CBD
<u>Bedrocan</u>	ca. 18%	<1%
<u>Bedrobinol</u>	ca. 11%	<1%
<u>Bediol (granulato)</u>	ca. 6%	ca. 7,5%

#### **2. Composizione qualitativa e quantitativa**

La cannabis è costituito dalle infiorescenze essiccate della pianta femminile di *Cannabis sativa* L., ed è coltivato e lavorato in condizioni standardizzate, al fine di ottenere un prodotto costante. La cannabis contiene diverse componenti, comprese le sostanze che appartengono ai cannabinoidi, come ad esempio il dronabinol (Delta-9-tetraidrocannabinolo, THC) e cannabidiolo (CBD). Il contenuto dei cannabinoidi dipende dal tipo (varietà) di cannabis.

#### **3. Forma farmaceutica**

Fiori secchi della pianta di *Cannabis sativa* L. di sesso femminile (gamma-irradiati)

#### **4. Informazioni cliniche**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

L'efficacia dei componenti della cannabis è stata esaminata in vari studi clinici di piccole e grandi dimensioni. I risultati di questi studi indicano che la cannabis medicinale può avere un effetto positivo terapeutico per il trattamento sintomatico di:

- Disturbi che coinvolgono la spasticità con dolore (sclerosi multipla, lesioni midollo spinale)
- Nausea e vomito (risultante dalla chemioterapia, radioterapia e terapia combinata per l'HIV)
- Dolore cronico (in particolare dolore neurogenico)
- Sindrome di Gilles de la Tourette,
- Trattamento palliativo del cancro e dell'AIDS

L'uso di cannabis è indicato solo quando i risultati con i protocolli terapeutici riconosciuti sono insoddisfacenti o quando sono troppi e gravi gli effetti collaterali che si verificano. La letteratura medica menziona anche un numero significativo di altre indicazioni. Tuttavia, la base scientifica per l'applicazione nel caso di queste indicazioni è ancora limitato, e sono necessarie ulteriori ricerche.

La varietà di cannabis da utilizzare deve essere individuata con l'esperienza. Finora, non esiste evidenza scientifica che dia un'indicazione certa sulla preferenza da dare ad una delle varietà disponibili di cannabis. Dati recenti indicano che il dronabinol e il CBD in associazione migliorano il controllo del dolore e dello spasmo in pazienti affetti da Sclerosi Multipla. L'inalazione di cannabis con un elevato contenuto di dronabinol aumenta il rischio di effetti collaterali psicotropi. Ciò può essere evitato quando si usa la cannabis per le prime volte, scegliendo una varietà a basso contenuto di dronabinol o attraverso la somministrazione orale del tè ottenuto con la cannabis.

#### **4,2 Posologia e modo di somministrazione**

La quantità di cannabis al giorno dovrebbe essere determinata su base individuale. Il dosaggio iniziale deve essere basso e può essere aumentato lentamente in relazione di come i sintomi evolvono. Il dosaggio necessario per raggiungere gli effetti desiderati è spesso diverso / inferiore al dosaggio che induce effetti collaterali di tipo psicotropo (sensazione sgradevole con capogiro, confusione, stanchezza, paranoia).

Due metodi di somministrazione sono raccomandati: via orale o per inalazione. L'inalazione di cannabis presenta un forte e rapido effetto terapeutico rispetto alla somministrazione orale, ma di più breve durata.

##### Orale (tè): (vedi anche 6.6)

Bere 1 tazza (0,2 litri) di tè alla sera, caldo o freddo.

Quando si utilizza questo metodo, tenere presente che ci vuole una media di due settimane prima di raggiungere il massimo effetto della sostanza, se dopo circa due settimane, il risultato è troppo limitato o insoddisfacente, bere una tazza in più (0,2 litri) al mattino.

##### Inalazione (vaporizzatore): (vedi anche 6.6.)

1-2 volte al giorno, inalare un paio di volte fino a quando l'effetto desiderato o fino a quando vengono raggiunti gli effetti psicologici. Attendere 5-15 minuti dopo la prima inalazione e tra le inalazioni per avere il tempo di percepire l'azione della sostanza.

Quando si utilizza il metodo di inalazione, la forza della cannabis deve essere tenuto in considerazione. Stare attenti al dosaggio quando si passa da una varietà di cannabis ad un'altra, soprattutto se la cannabis con un minore contenuto di dronabinol è stato utilizzato in precedenza.

Con la somministrazione ripetuta di cannabis, ci vogliono 2 settimane per arrivare a concentrazioni allo stato stazionario di dronabinol nel corpo. Ciò deve essere tenuto presente quando si valuta l'attività del farmaco.

#### **4.3 Controindicazioni**

L'uso di cannabis non è raccomandato per i pazienti predisposti a disturbi psicotici.

Utilizzare con cautela nei pazienti con problemi psicologici latenti.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni durante l'uso di cannabis**

I pazienti con malattie cardiache (aritmia cardiaca, angina pectoris) dovrebbero evitare alte dosi di cannabis a causa degli effetti indesiderati cardiovascolari (in particolare tachicardia) che possono manifestarsi. Tolleranza a questi effetti si sviluppa entro pochi giorni o una settimana di trattamento. Il dosaggio può essere aumentato solo lentamente, come indicato dagli effetti sul cuore e solo dopo aver consultato il medico.

Gli effetti psicologici della cannabis possono essere preoccupanti per gli utenti inesperti. Si consiglia di somministrare cannabis per la prima volta in un ambiente tranquillo e familiare, e in presenza di un'altra persona che può calmare il paziente, se necessario.

Fumare non è raccomandato. Il fumo di cannabis contiene i prodotti di combustione nocivi, tra cui sostanze cancerogene e monossido di carbonio. Come conseguenza, l'uso frequente di cannabis fumata per un lungo periodo di tempo espone gli utenti a rischi per la salute derivanti dal fumo. Il fumo di cannabis può alterare la funzione polmonare (cambiamenti istopatologici nelle mucose) e ridurre la resistenza alle infezioni. I fumatori regolari di cannabis possono sviluppare faringite, rinite e BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva). Per limitare i danni causati dai prodotti di combustione, la cannabis può essere inalata da un vaporizzatore (apparecchiatura che riscalda e vaporizza i componenti utili della cannabis senza arrivare alla combustione e alla produzione di sostanze nocive)

#### **4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione**

Sono noti gli effetti cumulativi, quando la cannabis viene utilizzata allo stesso tempo con altre sostanze tranquillanti come l'alcol, benzodiazepine e oppiacei. *Fondamentalmente c'è una sola ricerca che abbia valutato l'interazione con altri farmaci. La constatazione è stata che non vi sono i potenziali effetti della cannabis medicinali sulla farmacocinetica di altri farmaci quali l'irinotecan e docetaxel, o altro (antitumorali) quando sono impiegati in concomitanza.*

Il dosaggio efficace di oppiacei è risultato significativamente ridotto nel caso di combinazione di oppiacei con la cannabis in studi su animali.

A causa dell'elevato effetto di primo passaggio nel fegato, in particolare nel caso di somministrazione orale di cannabis, è possibile che possa verificarsi interazioni farmacocinetiche con farmaci, che sono metabolizzati attraverso gli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Farmaci che inibiscono questi isoenzimi sono i macrolidi (in particolare, claritromicina ed eritromicina), antimicotici (itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo e miconazolo), calcio-antagonisti (in particolare, diltiazem e verapamil), inibitori della proteasi HIV (ritonavir in particolare), amiodarone e isoniazide. L'uso simultaneo degli inibitori dell'enzima di cui sopra può aumentare la biodisponibilità di dronabinol e con questo, la possibilità di accentuati effetti collaterali.

Farmaci che accelerano la ripartizione dei dronabinol mediante gli isoenzimi citati sono rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, troglitazone e l'erba di San Giovanni (iperico). Quando un paziente smette di assumere questi farmaci, un aumento della biodisponibilità di dronabinol può essere previsto.

Interazioni sono possibili anche con farmaci (dronabinol-simili, cannabinoidi sintetici) che sono fortemente legati alle proteine plasmatiche.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

L'uso di cannabis durante la gravidanza dovrebbe essere evitato. Dronabinol è noto per raggiungere il feto attraverso il cordone ombelicale. Non vi sono indicazioni che l'uso di cannabis durante la gravidanza provochi deformità. La ricerca non ha mostrato alcun effetto inequivocabile sui parametri di crescita. Bambini in età scolare che sono stati esposti alla cannabis mentre erano nell'utero, hanno un QI globale normale, ma un punteggio più basso su alcuni aspetti (in particolare, nella loro capacità di ragionamento astratto-visivo, funzione di memoria, e la funzione esecutiva, che è la capacità di dimostrare flessibilità nel comportamento intenzionale). Iperattività, problemi di concentrazione e impulsività sono anche riportati in bambini di 10 anni.

Il dronabinol è stato rilevato nel latte materno. Pertanto, l'uso di cannabis durante l'allattamento non è raccomandato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e far funzionare le apparecchiature**

L'uso di cannabis può ridurre il tempo di reazione ed abbassare la capacità di concentrarsi. Ciò può creare problemi nello svolgimento delle attività quotidiane. Guidare un'automobile è vietato nei Paesi Bassi e il funzionamento delle apparecchiature non è raccomandato.

#### **4.8 Effetti collaterali**

Gli effetti sullo stato psicologico della cannabis possono variare ampiamente, e dipendono da diversi fattori: la quantità di cannabis, il metodo di somministrazione, l'esperienza con la cannabis dell'utente e la costituzione personale, quale è lo stato psicologico della persona al momento dell'utilizzo e quale è la predisposizione dell'utente a sperimentare gli effetti nuovi. Una persona può raggiungere uno stato alterato della sua psiche dopo aver usato la cannabis. Questo può esprimersi come un sentimento di euforia che lentamente si trasforma in una piacevole sensazione di calma e di riposo. Gli utenti possono anche sperimentare altri effetti, come la sedazione, l'allegria con risate, la fame, una maggiore sensibilità alla percezione del colore e della musica, un senso perturbato di tempo e spazio, e letargia. Questa percezione alterata può dar luogo ad un senso di ansia, panico e confusione.

Irrequietezza e insonnia sono anche riportati. La cannabis a volte può provocare una reazione psicotica, caratterizzata da deliri e allucinazioni. Un rapporto di parentela tra uso di cannabis e schizofrenia è stata stabilita, anche se non è chiaro se la relazione è causale.

Dal punto di vista fisico gli effetti collaterali che possono essere dovuti alla cannabis sono:

- Tachicardia
- Ipotensione ortostatica
- Mal di testa
- Sonnolenza
- Senso di caldo o freddo nelle mani e piedi
- Bruciore agli occhi e loro arrossamento
- Debolezza muscolare
- Secchezza delle fauci
- Nei fumatori di cannabis (e dopo aver inalato): irritazione delle vie respiratorie

Questi effetti sono temporanei e scompaiono poche ore dopo l'uso.

L'uso intensivo e prolungato di cannabis, si presume possa avere un effetto sulla conoscenza, ma questo è reversibile. In alcuni casi, l'uso di cannabis provoca dipendenza e abuso. Consumatori cronici che si fermano possono sperimentare sintomi fisici, come forme lievi di irrequietezza, irritabilità, insonnia e nausea.

#### 4.9 Sovradosaggio

Una dose eccessiva di cannabis può causare depressione o sentimenti di paura, fino al punto di panico e svenimenti. I sintomi dovrebbero scomparire spontaneamente in poche ore. In caso di sovradosaggio, per contrastare gli effetti procurati dalla cannabis può essere prescritta una benzodiazepina (diazepam), se necessario. La tachicardia può essere trattata con un beta-bloccante (propranololo).

### 5. Proprietà farmacologiche

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

I cannabinoidi agiscono sui recettori dei cannabinoidi. Almeno due diversi recettori (proteine-G- accoppiate) sono stati identificati: i recettori CB1 e CB2. Il recettore CB1 si trova in particolare nelle cellule del sistema nervoso centrale, mentre è di tipo periferico il CB2 che è situato principalmente nel sistema immunitario e del tratto gastrointestinale.

#### 5. Proprietà farmacocinetiche

##### Assorbimento

L'assorbimento dei cannabinoidi nel corpo è correlato al metodo di somministrazione. Quando la cannabis viene inalata, i cannabinoidi vengono assorbiti nel sangue in pochi minuti attraverso i polmoni e trasportati al cervello. La concentrazione dei cannabinoidi nel cervello raggiunge un massimo in 15 minuti, che coincide con il picco degli effetti psicologici e fisiologici.

L'assorbimento varia molto per i singoli e dipende da vari fattori, compreso la temperatura di riscaldamento della cannabis, il numero di inalazioni, il tempo di attesa tra una inalazione e l'altra, il tempo di inalazione e la capacità polmonare del soggetto. Quando la cannabis viene assunta per via orale, l'assorbimento dei cannabinoidi nel sangue è lento e più imprevedibile. L'effetto psicoattivo è ritardato di 30 o anche 90 minuti con il massimo effetto che si raggiunge due o tre ore più tardi, e quindi della durata di quattro ad otto ore. La concentrazione di dronabinol raggiunta nel sangue con l'assunzione orale è il 25-30% rispetto a quella osservata dopo l'inalazione. Ciò è causato, in parte, dal grande effetto di primo passaggio nel fegato.

##### Distribuzione

Dopo essere stati assorbiti, i componenti della cannabis sono distribuiti in tutto il corpo. La concentrazione dei cannabinoidi aumenta più rapidamente nei tessuti che sono più irrorati di sangue: il cervello, polmoni, fegato e reni. Una parte sostanziale del dronabinol è immagazzinato nel tessuto adiposo. Il dronabinol ed i suoi metaboliti sono fortemente legati alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione del dronabinol è di 10 litri per chilogrammo di peso corporeo.

##### Eliminazione

Nel fegato, gli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 del sistema del citocromo P450 convertono il dronabinol in 11-idrossi-THC (11-OH-THC), un metabolita che è biologicamente attivo. Questa trasformazione contribuisce ad agire probabilmente sugli effetti della cannabis. Il metabolita del 11-OH-THC è ulteriormente convertito a 9-carbossi-THC (THC-COOH), che è biologicamente inattivo. Una serie di altri metaboliti inattivi sono pure formati. Il tempo di emivita di eliminazione del dronabinol e dell'11-OH-THC è di circa 25-36 ore. I metaboliti del dronabinol possono essere rilevati nelle urine fino a diverse settimane dopo l'ultimo uso di cannabis.

## **6 Informazioni farmaceutiche**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non ve ne sono.

### **6.2 Casi di incompatibilità**

Nessuno.

### **6.3 Periodo di validità**

I costituenti della cannabis si possono scomporre sotto l'influenza di luce e umidità. La cannabis può essere impiegata fino alla data di scadenza riportata sulla confezione originale.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

La cannabis deve essere conservata nella confezione originale a temperatura ambiente (15-25°C).

### **6.5 Tipo e contenuto della confezione**

La cannabis è disponibile per le farmacie in confezioni singole che contengono 5 grammi.

### **6.6 Istruzioni per l'uso e la trasformazione**

Nella cannabis, i cannabinoidi sono presenti principalmente come sostanze acide farmacologicamente inattive (per esempio, acido-THC). Il riscaldamento oltre i 90°C dà luogo a molecole neutre, tramite decarbossilazione. Per questo motivo, un passaggio di riscaldamento deve sempre essere effettuato prima della somministrazione, altrimenti le sostanze contenute nella cannabis non producono effetti.

#### Uso di vaporizzatore

Vedere le istruzioni di funzionamento allegate al dispositivo medico recuperabile presso le farmacie. La cannabis viene riscaldata, producendo l'evaporazione dei principi attivi. Successivamente, le sostanze così vaporizzate, convogliate in un apposito sacchetto, possono essere inalate evitando perciò la combustione. La temperatura di riscaldamento della sostanza è raggiunta quando un vapore appena visibile (una nebbia leggera) si viene a formare, ma senza produzione di fumo denso. Per i vaporizzatori muniti di un termostato, la temperatura dovrebbe essere fissata tra i 180-195°C. E' possibile riutilizzare 2-3 volte nel vaporizzatore la dose di cannabis perché il principio attivo viene liberato anche dopo ripetuti riscaldamenti.

#### Preparazione del tè

Far bollire 0,5 grammi di cannabis per 15 minuti in un mezzo litro d'acqua in un tegame coperto. Prima di utilizzare, filtrare ed eliminare le parti solide del tè. Addolcire la bevanda a piacere con miele o zucchero.

Il tè rimanente può essere conservato in un thermos se consumato il giorno stesso.

Quando il tè è fatto per diversi giorni è possibile conservarlo in frigorifero per un massimo di 5 giorni. Una sostanza grassa (la crema di latte) deve essere aggiunta al tè, al fine di mantenere i principi attivi in soluzione, altrimenti i principi attivi si separano ed aderiscono alle pareti del contenitore.

## **7. Indicazioni**

### Importazione

L'importazione di cannabis medicinale dai Paesi Bassi da una società o da una farmacia straniera è possibile attraverso il Ministero della Salute olandese.

Per questo, sono necessari i seguenti documenti:

- 2 copie originali di una licenza di importazione dal paese richiedente;
- Una lettera con la quantità di cannabis medicinale necessaria, e l'indicazione del paziente, fornita dal medico curante.

Dopo aver ricevuto i documenti viene richiesto un titolo di esportazione dai Paesi Bassi per l'assistenza sanitaria. Successivamente, si stilerà un contratto da inviare al richiedente insieme ad una fattura. Quando viene riconsegnato il contratto firmato e la fattura pagata, viene inviata la quantità di cannabis medicinale richiesta.