

**DOCUMENTAZIONE ESPLICATIVA AD USO
INFORMATIVO
con divieto di e-commerce**

CANNABIS TERAPEUTICA



INDICE:

- 1. Introduzione**
- 2. Indicazioni**
- 3. I tipi di cannabis**
- 4. I principi attivi**
- 5. Meccanismo d'azione**
- 6. Prescrizione e ricetta tipo**
- 7. Modalità d'uso**
- 8. Dosaggio**
- 9. La preparazione galenica**
- 10. Posologia**

1. Introduzione

La Cannabis è sicuramente nota a tutti per il suo utilizzo "ludico" e come droga di abuso per le sue proprietà psicotrope sulla regolazione dell'umore e sulla sensazione di benessere che ne deriva, tuttavia negli ultimi anni è tornata in auge per la terapia di alcune forme neurologiche altrimenti non curabili o di difficile trattamento. L'istituzione che si è proposta allo studio e soprattutto alla regolamentazione è l'OMC (Office of Medicinal Cannabis) del Ministero della Salute Benessere e Sport Olandese. Solo recentemente il Ministero della Salute italiano ha emanato un Decreto che inserisce la Cannabis nelle sostanze farmacologicamente attive e ne dispone le regole per la sua prescrizione, preparazione e dispensazione.

2. Indicazioni - Terapia con la cannabis

Le più importanti patologie che si possono trattare con l'infiorescenza della Cannabis sono:

- Disturbi che coinvolgono la spasticità con dolore (sclerosi multipla, lesioni al 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
- Glaucoma

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.

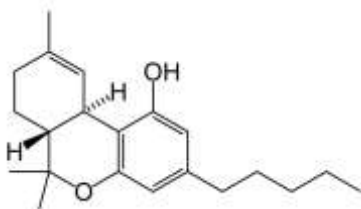
2. Tipi di cannabis coltivati



Attualmente in commercio ci sono tre tipi di Cannabis distinte a seconda della famiglia del vegetale da cui sono tratte. La prima, ed attualmente la sola reperibile in Italia, è la **Cannabis varietà Bedrocan** con un titolo del 19% in THC (Tetraidrocannabinolo) e meno dell'1% in CBD (Cannabidiolo); la seconda è la Cannabis varietà Bedrobinol titolata in 12% in THC e meno dell'1% in CBD e la terza è la Cannabis varietà Bediol con il 6% in THC ed il 7,5% in CBD.

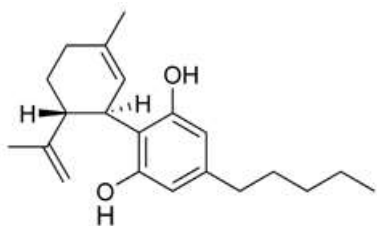
4. Principi attivi contenuti

Δ -9-tetraidrocannabinolo (THC):



È stato isolato da Raphael Mechoulam, Yechiel Gaoni, e Habib Edery dall'istituto Weizmann, Israele, nel 1964. In forma pura, a temperature più fredde, è un solido vetroso, diventa viscoso e appiccicoso, se riscaldato. Il THC ha una bassissima solubilità in acqua, ma buona solubilità nella maggior parte dei solventi organici.

Cannabidiolo (CBD):



Ha effetti sedativi, ipnotici, antiepilettici, antidistonici, antiossidanti e antinfiammatori. Si è rivelato inoltre in grado di ridurre la pressione endo oculare ed è un promettente antipsicotico atipico. Il CBD potenzia l'efficacia analgesica del THC prolungandone la durata di azione ed al tempo stesso ne riduce gli effetti collaterali su frequenza cardiaca, respirazione e temperatura corporea.

5. Meccanismo d'azione

Tetraidrocannabinolo (THC) Le azioni farmacologiche del THC risultano dal suo legame con i recettori cannabinoidi CB₁, e CB₂, che si trovano principalmente nel sistema nervoso centrale, e nel sistema immunitario. Esso agisce come un parziale ligando agonista su entrambi i recettori, cioè, li attiva ma non per intero. La presenza di questi recettori specializzati nel cervello fece presupporre agli scienziati che cannabinoidi endogeni vengono prodotti naturalmente dal corpo umano, si scoprirono infatti numerosi endocannabinoidi tra cui l'Anandamide, l'Arachidonoilglicerolo (2-AG) la Virodamina e molti altri. Il THC stimola il rilascio di dopamina dal nucleus accumbens, provocando nella persona sensazioni di euforia, rilassamento, percezione spazio-temporale alterata; alterazioni uditive, olfattive e visive, ansia, disorientamento, stanchezza, e stimolazione dell'appetito. Il legame dei cannabinoidi ai recettori CB₁ causa una inibizione presinaptica del rilascio di vari neurotrasmettitori (in particolare dopamina, NMDA e glutammato), ed una stimolazione delle aree della sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e del midollo rostrale ventromediale (RVM), che a loro volta inibiscono le vie nervose ascendenti del dolore. A livello del midollo spinale il legame dei cannabinoidi ai recettori CB₁ causa un'inibizione delle fibre afferenti a livello del corno dorsale, ed a livello periferico il legame dei cannabinoidi con i recettori CB₁ e CB₂ causa una riduzione della secrezione di vari prostanoidi e citochine proinfiammatorie, la inibizione di PKA e PKC e del segnale doloroso. Il meccanismo per la stimolazione dell'appetito si crede sia il risultato di attività del THC nell'asse gastro-ipotalamico. L'attività del CB₁ nei centri della fame dell'ipotalamo aumenta l'appetibilità del cibo quando i livelli dell'ormone della fame Grelina aumentano in seguito all'entrata di cibo nello stomaco.

La DL₅₀ del tetraidrocannabinolo è rispettivamente di 1270 mg/Kg di peso vivo somministrata per via orale (veicolato in olio di sesamo) nei ratti maschi è di 730 mg/Kg nei ratti femmine è di 482 mg/Kg di peso vivo per inalazione. Tale valore è ritenuto molto alto, secondo le opinioni, tale da considerare la tossicità acuta del THC relativamente bassa rispetto ad altre sostanze psicotrope o farmaci.

Cannabidiolo (CBD) Interagisce come agonista verso i recettori dei cannabinoidi GPR55, verso i recettori vanilloidi TRPV1 e TRPV2 e verso i recettori per la serotonina 5-HT_{1a}. Il cannabidiolo è inoltre un'antagonista, non specifico, dei recettori cannabinoidi CB₁ e CB₂, dei recettori per gli oppioidi MOR (μ) e DOR (Δ) e di altri neurotrasmettitori. Secondo una recente ricerca di laboratorio effettuata da un'équipe del California Pacific Medical Center Research Institute, il cannabidiolo potrebbe essere in grado di bloccare il gene Id-1 che provoca la diffusione delle metastasi del cancro al seno, ma anche di altre forme tumorali.

6. Prescrizione e ricetta tipo

La ricetta per la prescrizione della cannabis ha delle particolarità proprie legate all'attuale legislazione e classificazione. Infatti nella Tabella II, sezione B del decreto stupefacenti (Dpr 309/90), che inserisce i medicinali vegetali, sia di origine industriale che allestiti in farmacia, a base di Cannabis, nelle sostanze stupefacenti e limitata nella prescrizione a seconda della patologia per la quale è prescritta. Secondo quanto riportato sulla Gazzetta ufficiale n. 100 del 30 aprile 2013, Supplemento ordinario n. 33, il medicinale è dispensabile mediante ricetta medica limitativa, da rinnovare volta per volta (Rnrl), redatta da centri ospedalieri o da specialisti in neurologia per la cura della spasticità da moderata a grave nella sclerosi multipla.

Per le altre indicazioni le istruzioni impartite dall'AIFA sono per la libera prescrizione anche non in ambito ospedaliero o da parte di medico neurologo sempre dietro ricetta medica da rinnovare volta per volta.

Prescrittore:
Cognome e nome
N° iscrizione all'ordine dei medici
Indirizzo
telefono

utilizzatore:
Cognome e nome
Indirizzo
Telefono

data

R/

Cannabis flos 19% (HTC 19% - CBD <1%)

F.S.A.

una busta filtro da milligrammi. e di tali n°.....busta filtro

Quantità totale milligrammi

S/

Una busta filtro Volta/e al giorno da assumersi :

- ☐ in infusione per via orale
- ☐ vaporizzata per via polmonare

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma prescrittore

7. Modalità d'uso

Per comprendere correttamente la ragione delle modalità di assunzione è bene sapere che l'infiorescenza di Cannabis, per poter rilasciare il proprio principio attivo, deve essere riscaldata sopra i 90° C. Per questo viene preparata come un tè.

Bedrocan (Cannabis flos 19% HTC) è la varietà più adatta per la preparazione del tè.

- Bollire 200 ml di acqua in un tegame con il coperchio.
 - Aggiungere una busta filtro da 0,2 grammi di cannabis medicinale.
 - Abbassate il fuoco e lasciate il tè sobbollire dolcemente per 15 minuti con il coperchio ancora sul piatto.
 - Prendere il tè dal fornello e versare direttamente in tazza. La comodità di avere la busta filtro evita di dover colare il tè.
 - Bere il tè ben caldo. Si può aggiungere zucchero, sciroppo o miele per migliorare il gusto.
- Il rapporto tra acqua e droga deve essere di 1000:1 cioè in un litro d'acqua un grammo di droga.

8. Dosaggio

Compatibilmente con le indicazioni particolari del medico prescrittore, iniziare a bere 1 tazza (0,2 litri) di tè in serata. Se questo fornisce insufficiente sollievo dopo una o due settimane, è possibile bere una tazza in più al mattino. Se il tè fornisce ancora insufficiente sollievo, bisogna rivolgersi al medico curante e valutare l'opportunità circa l'inalazione di cannabis medicinale utilizzando un vaporizzatore. L'inalazione agisce più in fretta e il suo effetto è più forte del tè di cannabis. Inoltre, il dosaggio è più facilmente regolabile.



L'apparecchio vaporizzatore specifico sopra illustrato è il Volcano ed ha la funzione di nebulizzare la cannabis per uso inalatorio.

Bedrocan e Bedrobinol sono disponibili in forma di punte di fiori secchi (flos).

Bediol è fornito sotto forma di granuli. Tutte le tre varietà possono essere usate per fare il tè o inalate attraverso un inalatore.

Date le caratteristiche chimico-fisiche dell'HTC, in quanto scarsamente solubile in acqua, è possibile sostituire l'acqua con il latte o con altro veicolo lipofilo.

In questo caso è possibile assumere il liquido anche freddo in quanto il principio attivo non si deposita sulle pareti del contenitore.

9. La preparazione galenica in Farmacia

9.1 Il laboratorio galenico della Farmacia

Il laboratorio moderno di galenica in Farmacia ha tutte le caratteristiche ed i controlli come quello di una industria farmaceutica. L'unica differenza sta nell'ampiezza dei locali e la tipologia delle preparazioni. Il compito della Farmacia è quello di soddisfare le richieste dei prescrittori con preparazioni magistrali (su ricetta medica) atte a personalizzare la cura con dosaggi particolari o con associazioni di vari principi attivi. Come si può vedere delle figure riportate di seguito gli arredi, le attrezzature ed i macchinari sono consoni all'oggetto proposto. In evidenza la comprimitrice eccentrica, il turboemulsore, il miscelatore per polveri, l'imblisteratrice, la pompa peristaltica, i setacci, le incapsulatrici di tutte le capacità, i contenitori e parte delle materie prime sia chimiche che naturali.

Tutte le preparazioni sono gestite da due software per la gestione del laboratorio che garantiscono il corretto carico e scarico delle materie prime nei loro diversi lotti interni, le loro scadenze, i metodi di preparazione, la numerazione e tutte le particolarità proprie di ogni singola preparazione. Tali software producono stampati per la corretta lavorazione delle materie prime e l'emissione dell'etichetta riportante tutti gli elementi caratterizzanti la preparazione stessa non ultima la tariffazione.



figura 1



figura 2

Nella figura 3 è illustrata una bassina. Macchinario abbastanza complesso e completamente automatizzato per la preparazione di confetti e granulati ad umido.



figura 3

Nella figura 4 viene esposto uno dei due posti di lavoro sotto cappa aspirante dove si trovano una incapsulatrice semi automatica e la bilancia analitica omologata al decimo di milligrammo.

Nella figura 5 si nota un altro angolo di uno dei due laboratori dove si vedono la lavavetreria, il deionizzatore per la produzione di acqua deiunizzata, il boiler, il lavello con gli scarichi per la raccolta dei primi lavaggi raccolti per essere smaltiti come rifiuti tossici.



figura 4



figura 5

Nella figura 6 si nota la cappa a flusso laminare, particolare apparecchiatura per la produzione di preparati in ambiente sterile. Sopra di essa si nota un miscelatore di polveri con portata 3 Kg.

Nella figura 7 si può notare una fase della preparazione delle attrezzature per la produzione dello “sciroppo ai retinoidi” tappa fondamentale per la multi terapia Di Bella.



figura 6



figura 7

9.2 La preparazione della cannabis

La preparazione della Cannabis avviene sotto cappa a flusso laminare. Nella figura 8 e 9 si evidenzia il prelevamento dell'infiorescenza dal contenitore originale, l'operazione di peso su bilancia analitica, il tutto regolato dalle indicazioni del Foglio di preparazione riportante i dosaggi, i contenitori primari e secondari ed ogni altro ragguglio inerente alla preparazione.



figura 8



figura 9

Nella figura 10 si nota come appare la bustina filtro appena riempita del quantitativo necessario e, nella successiva figura l'operazione di saldatura a caldo della stessa bustina.



figura 10

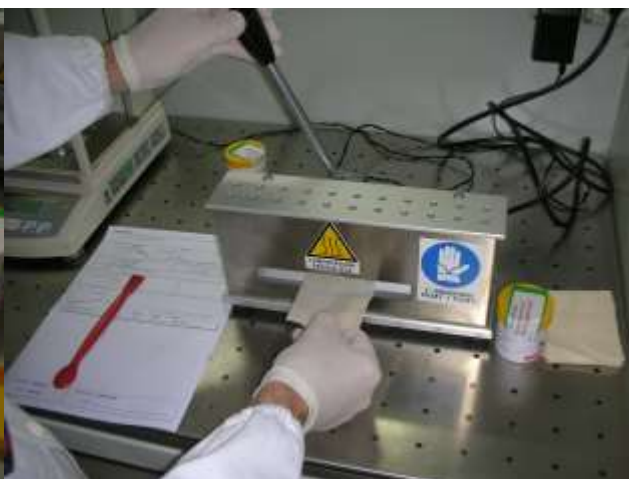


figura 11

La figura 12 mostra come appare la preparazione finita con il contenitore secondario e la sua etichetta.



figura 12

10. Posologia

Quale è il dosaggio della Cannabis Flos?

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:

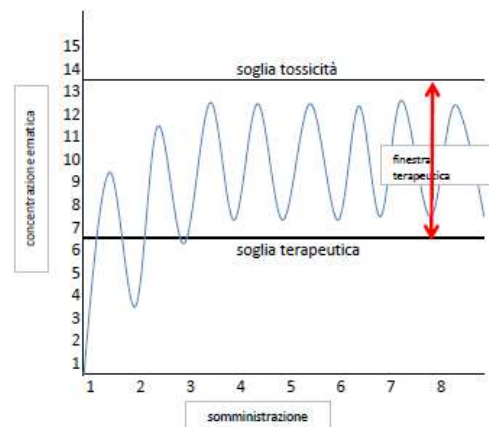
- Sesso, età e peso del paziente
- Natura della patologia
- Tipo e gravità dei sintomi
- Risposta individuale
- Terapie concomitanti
- Via di somministrazione

Perciò il dosaggio deve essere deciso dal medico, valutando caso per caso. Il produttore raccomanda di iniziare con la dose più bassa possibile, senza però indicare specificatamente quale possa essere.

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). Non è perciò possibile stabilire un protocollo di impiego. 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. È perciò consigliabile iniziare con dosaggi bassi somministrandoli per 7-10 giorni prima di variare il dosaggio.

La tabella seguente riporta alcune indicazioni su possibili dosaggi in relazione alle varie patologie, tuttavia è fondamentale ricordare che **questi dosaggi sono puramente indicativi** e che **è sempre fondamentale la titolazione del farmaco sul paziente**.



INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE THC	QUANTITA' DI BEDROCAN (19% THC)
SNC: spasticità da para/tetraplegia, danno spinale, SLA, Corea di Huntington, morbo di Parkinson, ecc.	Da 10 mg a 20 mg/die.	Da circa 50 mg/die a circa 100 mg/die
Sclerosi multipla	Da 5-10 mg/die fino a 25 mg/die	Da circa 25 mg/die a circa 130 mg/die
Malattia di Alzheimer	Da 2,5 mg alla sera fino a 5 mg 2 v. al dì	Da circa 15 mg/die a circa 25 mg 2 v. al dì
Emicrania, emicrania a grappolo	Singola dose da 5 mg durante l'attacco	Circa 25 mg in singola dose
Paura/ansia, stress post-traumatico, depressione	Da 2,5 mg a 7,5 mg/die	Da circa 15 mg a circa 40 mg/die
Disturbi del sonno, apnee notturne	Da 2,5 mg a 10 mg/die	Da circa 15 mg/die a circa 50 mg/die
Sindrome di Tourette	Da 10 mg a 20 mg/die	Da circa 50 mg a circa 100 mg /die
Dolore cronico: dolore neuropatico, artrite, dolore fantasma	Da 5 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 25 mg/die	Da circa 25 mg poi aumentare settimanalmente di circa 15 mg fino a circa 130 mg/die
Fibromialgia	Da 2,5 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 15 mg/die	Da circa 15 mg poi aumentare settimanalmente di circa 15 mg fino a circa 80 mg/die
Terapia combinata con oppioidi	Da 10 mg a 20 mg/die	Da circa 50 mg a circa 100 mg /die
BPCO, asma	3-4 mg 2 volte al dì, prima dei pasti	Circa 15-20 mg 2 volte al dì, prima dei pasti
Malattie infiammatorie intestinali croniche: morbo di Crohn, colite ulcerosa, colon irritabile, enteropatia da glutine	Da 7,5 a 15 mg/die	Da circa 40 mg a circa 80 mg/die
Nausea, vomito da chemioterapia	Singola dose da 5-10 o 20 mg 2 ore prima del trattamento, ripetuta ogni 3-4 ore fino ad un massimo di 40 mg/die	Singola dose da circa 25-50 o 100 mg 2 ore prima del trattamento, ripetuta ogni 3-4 ore fino ad un massimo di circa 210 mg/die
Anoressia, cachessia	Da 2,5 mg a 10 mg due volte al giorno prima dei pasti	Da circa 15 mg a circa 50 mg due volte al giorno prima dei pasti
Incontinenza urinaria, disturbi vescicali	Da 5 mg a 25 mg/die	Da circa 25 mg a circa 130 mg/die

BIBLIOGRAFIA:

- Giuseppe Nicosia - Dolce Vita n° 45 – Marzo/Aprile 2013
- O.M.C.Ministero della Salute, Benessere e Sport – Ufficio della Cannabis Medicinale – 10/2011
- Scuola permanente di Formazione in attività di preparazione – SIFAP Bologna 4/2013
- Cannabis thea revisited : a systematic evaluation of the cannabinoid composition of Cannabis thea, Arno Hazekamp et alii, Journal of ethnopharmacology, 113 (2007): 85-90
- www.cannabisbureau.nl