

Guida clinica introduttiva

Una guida per l'uso razionale
dei farmaci a base di cannabis

Autori:
Dr. Jürgen Fleisch & Martin Woodbridge
Editore:
Professor emerito Dr. Carl Burgess

Copyright © 2025

Tutti i diritti sono riservati. La riproduzione e/o distribuzione di tutta o parte di questa guida non è consentita in alcun modo senza la corrispondente autorizzazione e consentimento dell'autore per iscritto.

Quest'opuscolo è stato pubblicato grazie ai fondi della Bedrocan International, che ne possiede i diritti d'autore.

Bedrocan International detiene il copyright.

Tradotto ed editato dall'inglese all'italiano da:
Elena Morandini e Arianna Andriesse

Fotografia: Bedrocan e Shutterstock

Guida clinica introduttiva

Una guida per l'uso razionale
dei farmaci a base di cannabis



Indice

1. Prefazione 7
   - Razionale d'uso dei farmaci a base di cannabis 7
   - Profilo degli autori e dell'editore 7
   - Riconoscimenti 8
   - Avviso legale 8

2. Contesto attuale 9
   - Ripercorrere il passato per orientarsi verso il futuro 9
   - Farmaci a base di cannabis 9
   - Applicazioni 10

3. Farmacologia 13
   - Farmacodinamica 13
   - Dosaggio e somministrazione 16
   - Farmacocinetica 18

4. Strategia terapeutica 25
   - Strategia clinica 25
   - Somministrazione per via inalatoria 31
   - Avvertenze e precauzioni 34
   - Piano terapeutico 40

5. Farmacia 42
   - La cannabis come farmaco 42
   - I principali problemi della prassi farmaceutica 42
   - Considerazioni importanti durante la dispensazione 43
   - Ostacoli alla dispensazione in ospedali e hospice 45
   - Oltre al clamore mediatico 45
   - Considerazioni importanti 46

6. Infermieristica 47
   - Valutazione, monitoraggio e collaborazione 47
   - Somministrazione per via inalatoria 47
   - Somministrazione per via mucosa orale 49
   - Somministrazione per via orale 50
   - Considerazioni importanti 50

7. Contributi dei professionisti sanitari 51
Prescrizione: dialogo con i prescrittori 52
Dispensazione: dialogo con i farmacisti 77
Somministrazione: dialogo con gli infermieri 94
Appendici 105
Strumenti per la valutazione clinica 106
Interazioni farmacologiche 111
Riferimenti e letture 117

1. Prefazione

Razionale d'uso dei farmaci a base di cannabis

Nel settore sanitario, i farmaci di alta qualità sono risorse fondamentali per prevenire e curare le malattie, oltre che per tutelare la salute pubblica.

> *«Un uso razionale del farmaco consiste nel fornire il trattamento appropriato in base al bisogno clinico del singolo paziente, nella dose adeguata alle sue necessità, per un periodo di tempo appropriato e al costo più basso possibile, sia per il paziente che per la comunità.»*
>
> *Per un uso razionale dei farmaci, OMS 2020*

I farmaci a base di cannabis sono derivati dalla cannabis, con un contenuto definito e standardizzato di cannabinoidi. Questi farmaci vengono in genere assunti per via inalatoria, attraverso la mucosa orale, o per via orale, e sono sconosciuti alla maggior parte dei professionisti sanitari.

Il razionale d'uso di questi farmaci richiede che i professionisti sanitari ne valutino l'utilità clinica, ponendo sempre al centro la salute del paziente.

Questa guida clinica introduttiva intende fornire informazioni sulle corrette modalità di prescrizione, dispensazione e somministrazione. L'obiettivo è migliorare la capacità dei professionisti sanitari di comunicare con pazienti, familiari o caregiver sui benefici e i rischi dei farmaci a base di cannabis, e di prendere decisioni terapeutiche che favoriscano la salute del paziente e ottimizzino i risultati del trattamento.

Profilo degli autori e dell'editore

Questa *Guida clinica introduttiva* si basa su ricerche, osservazioni cliniche ed esperienza professionale. Offre spunti pratici e concreti per un uso consapevole dei farmaci a base di cannabis.



Il primo autore è il **dr. Jürgen Fleisch** (Dottore in Medicina, Dottore in Filosofia), borsa di studio in medicina del dolore a Portland, negli Stati Uniti d'America. Dal 2007 pratica anestesiologia e terapia del dolore presso il Centro medico universitario di Leiden (LUMC), nei Paesi Bassi. Il LUMC è un ESMO [European Society for Medical Oncology], un Centro Specializzato di Oncologia Integrata e Cure Palliative. Grazie alla sua stretta collaborazione con il Dipartimento di Oncologia, il dottor Jürgen conosce bene il dolore e i sintomi correlati nei pazienti oncologici, facendo uso sia di farmaci classici che della terapia del dolore. Possiede, inoltre, una notevole esperienza della prescrizione di farmaci a base di cannabis.



Il secondo autore è **Martin Woodbridge** (Master in Salute Pubblica e Clinica, Dottore in Salute Pubblica). Ha svolto formazione e attività di insegnamento presso la Wellington School of Medicine dell'Università di Otago. Inoltre, ha lavorato per Medsafe, l'agenzia del farmaco neozelandese. Nel 2007, ha redatto le linee guida cliniche e regolatorie per la cannabis ad uso medico per il Ministero della salute della Nuova Zelanda. Da allora ha fornito consulenze sull'elaborazione di programmi terapeutici a base di cannabis in Oceania e Asia, nonché per la guida regolatoria del Consiglio internazionale per il controllo degli stupefacenti delle Nazioni Unite, sulla cannabis destinata all'uso medico e scientifico. È autore del testo complementare *A primer to medicinal cannabis*. Martin ha collaborato con i dottori Carl Burgess e Jürgen Fleisch su diversi progetti relativi ad un uso razionale dei farmaci.



L'editore è il Professor Emerito dr. Carl Burgess (laureato in Medicina e Chirurgia, Dottore in Medicina, Membro del Royal College of Physicians, Membro Onorario del Royal Australasian College of Physicians, Membro Onorario del Royal College of Physicians) è membro dell'Ordine al Merito della Nuova Zelanda per i Servizi alla Farmacologia. Ha insegnato medicina interna e farmacologia clinica dal 1982 al 2013 presso la Wellington School of Medicine dell'Università di Otago, ed è stato anche medico ospedaliero consulente presso il Capital and Coast Health, in Nuova Zelanda. Carl è coinvolto nella ricerca di farmacologia clinica dal 1976. Offre come bagaglio personale una profonda conoscenza della farmacologia clinica e dell'uso razionale dei farmaci, avendo investigato l'uso clinico di antidepressivi, antiaritmici, anticoagulanti e broncodilatatori, tra le altre classi di farmaci. Carl è membro del Comitato Permanente per le Sperimentazioni Terapeutiche (SCOTT, Standing Committee on Therapeutic Trials), incaricato della valutazione scientifica delle richieste di studio per nuovi farmaci in fase di sperimentazione per un possibile uso terapeutico.

Riconoscimenti

Gli autori desiderano ringraziare i professionisti sanitari di tutto il mondo per i loro preziosi contributi clinici, basati sulle loro esperienze come prescrittori, farmacisti e infermieri che lavorano con farmaci a base di cannabis (vedi sezione: contributi dei professionisti sanitari). Un ringraziamento anche al Professor Associato dr. Simon Adamson per i suoi consigli sugli strumenti di screening (vedi appendice: strumenti per la valutazione clinica).

Avviso legale

La guida clinica introduttiva è un prodotto della Woodbridge Research Ltd. Si tratta di una risorsa educativa accessibile gratuitamente, finanziata seguendo la politica di educazione libera da influenze commerciali. Questo progetto è stato reso possibile grazie al finanziamento fornito da Bedrocan International.

Quest'opuscolo si basa sui dati, le informazioni e le evidenze cliniche disponibili fino al 2025. Prende in considerazione il razionale d'uso dei farmaci a base di cannabis all'interno di un modello assistenziale basato sulla collaborazione tra prescrittore e farmacista.

Pur avendo fatto ogni sforzo per garantire l'accuratezza e la natura scientifica delle informazioni al momento della sua stampa, gli autori non forniscono dichiarazioni, esplicite o implicite, sulla tolleranza e sull'efficacia dei farmaci a base di cannabis e delle modalità di somministrazione fino a quando non verranno forniti dati clinici affidabili, né sul fatto che i contenuti di questo opuscolo possano essere diventati obsoleti a causa dei rapidi sviluppi scientifici e clinici in questo campo.

Né gli autori né l'editore si assumono responsabilità per eventuali danni che possano derivare dall'uso delle informazioni contenute in questo opuscolo, né forniscono garanzie riguardo alla natura e ai contenuti dello stesso. Gli autori non si assumono alcuna responsabilità per gli eventuali danni causati da contenuti pubblicati da terzi sia come allegati, scritti o stampati all'interno di questo opuscolo.

2. Contesto attuale

Ripercorrere il passato per orientarsi verso il futuro

La cannabis comprende una singola specie di pianta dioica, la *Cannabis sativa Linneus*, ed è una delle piante medicinali più antiche documentate, essendo stata utilizzata in diverse parti del mondo, per secoli.

È una pianta originaria dell'Altopiano Centrale del Tibet. La cannabis coltivata per uso stupefacente si è diffusa in tutto il mondo, probabilmente dall'Asia Centrale, lungo l'antica Via della Seta. Più recentemente, la selezione delle piante e l'ibridazione estesa hanno portato allo sviluppo di numerose varietà coltivate, con composti chimici specifici.

Già negli anni Sessanta furono identificati i principali cannabinoidi biologicamente attivi della pianta di cannabis: il delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ-9-THC o THC) e il cannabidiolo (CBD). All'inizio degli anni Novanta, furono scoperti i recettori dei cannabinoidi CB1 e CB2, confermando quali sono i meccanismi biologici, usati per esercitare la loro azione.[1]. La nostra comprensione del sistema endocannabinoide, dei recettori dei cannabinoidi, dei cannabinoidi endogeni e di quelli derivati dalla pianta, è in costante aggiornamento.

Negli ultimi anni ci sono stati sviluppi significativi nelle tecniche di coltivazione, nella qualità dei prodotti finiti e nei controlli di produzione, nonché in modalità di somministrazione più sicure. Un grande passo avanti è stato fatto nel 2024, con la pubblicazione della monografia sui fiori di cannabis della Farmacopea Europea,[2] che stabilisce che i fiori di cannabis prescritti devono essere di qualità farmaceutica.

Attualmente, le ricerche affidabili accumulate nel tempo dimostrano che i cannabinoidi hanno applicazioni terapeutiche per specifiche condizioni.[3-6] Di conseguenza, i farmaci a base di cannabis rappresentano una potenziale opzione terapeutica al giorno d'oggi.

Farmaci a base di cannabis

I farmaci a base di cannabis sono derivati dalla cannabis, con un contenuto definito e standardizzato di cannabinoidi. La disponibilità di farmaci a base di cannabis è in aumento a livello mondiale.

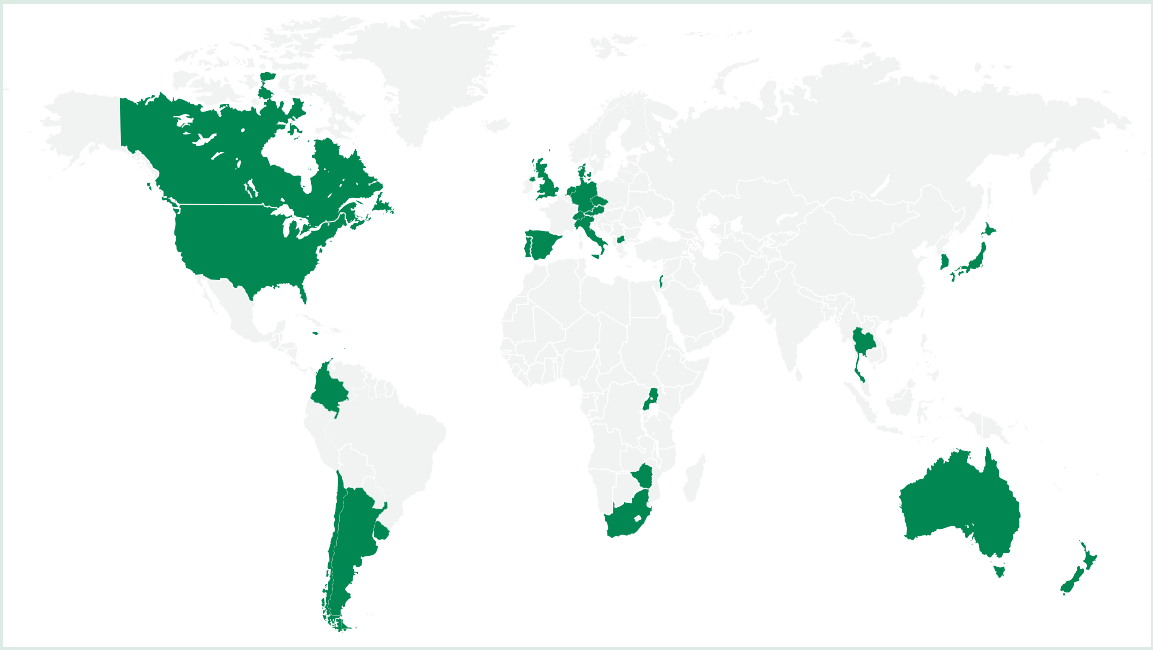
Lo status normativo varia da paese a paese: alcuni permettono l'uso della cannabis esclusivamente per scopi medici e scientifici, altri ne consentono sia l'uso medico che quello ricreativo per adulti, mentre in altri ancora non esiste alcuna legislazione in materia.

Nel settore medico, prevale la percezione che i farmaci a base di cannabis siano diventati disponibili più per via della pressione popolare che attraverso il normale processo di sviluppo farmacologico. La recente e rapida reintroduzione dei cannabinoidi nella pratica medica moderna implica che ci sia ancora molto da comprendere e scoprire.

Esistono diverse strategie utilizzate per fornire e dispensare questi farmaci ai pazienti. Un modello basato sulla prescrizione e sulla successiva dispensazione in farmacia (se paragonato ai cosiddetti dispensari di cannabis, alle cliniche della cannabis o servizi di spedizione postale), sembra fornire ai pazienti un'assistenza di maggior qualità (continuità dell'assistenza e gestione condivisa del paziente).

Solo pochi farmaci a base di cannabis, come Sativex® ed Epidiolex®, sono approvati e registrati per indicazioni specifiche, e solo in pochi paesi. Altri prodotti non sono approvati, ma devono comunque soddisfare uno standard minimo di qualità. Questi prodotti non sono stati sottoposti ai normali processi di approvazione dei farmaci e non è stata determinata in modo completo la tollerabilità o l'efficacia clinica delle loro formulazioni. Oltre ai farmaci derivati dalla cannabis, tra i cannabinoidi approvati e registrati figurano Marinol® (dronabinolo, THC sintetico) e Cesamet® (nabilone, analogo sintetico del THC).

Mappa: Paesi che coltivano la pianta di cannabis e producono cannabis per scopi medici e scientifici



I paesi che coltivano la pianta di cannabis e producono cannabis per scopi medici e scientifici sono indicati nella mappa riportata qui sopra: Argentina, Australia, Austria, Canada, Cile, Colombia, Repubblica Ceca, Danimarca, Germania, Israele, Italia, Giamaica, Giappone, Lesotho, Paesi Bassi, Nuova Zelanda, Macedonia del Nord, Portogallo, Repubblica di Corea, Saint Vincent e Grenadine, Spagna, Svizzera, Thailandia, Uganda, Regno Unito, Stati Uniti d'America, Uruguay, Zimbabwe. [7]

Nonostante i numerosi progressi tecnici, diversi di questi paesi non hanno effettivamente accesso a farmaci con un contenuto definito e standardizzato di cannabinoidi.

Applicazioni

I cannabinoidi sono stati recentemente introdotti come un ulteriore strumento terapeutico disponibile per i medici. Alla luce della situazione attuale, i farmaci a base di cannabis non sono considerati, almeno per il momento, un trattamento di prima linea. Infatti, sono spesso usati come trattamenti di terza linea, prescritti quando sono già state provate altre opzioni (farmaci registrati disponibili) che non hanno avuto successo, o quando gli effetti avversi di questi farmaci sono eccessivi per i pazienti.

Tra le numerose pubblicazioni sull'uso dei cannabinoidi, tre si distinguono per l'accurata indagine sugli aspetti positivi e negativi. Queste pubblicazioni includono:

- la revisione completa del 2017 delle National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM) degli Stati Uniti d'America sugli effetti sulla salute della cannabis e dei cannabinoidi;[4]
- il documento del 2018, che conferma la posizione della European Pain Federation (EFIC) su un uso appropriato dei farmaci a base di cannabis e della cannabis ad uso medico per la gestione del dolore cronico; [8]
- le linee guida pubblicate nel 2019 dal British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sui prodotti medicinali a base di cannabis.[3]

Tabelle: riassunto delle pubblicazioni sull'utilità clinica dei farmaci a base di cannabis e dei cannabinoidi

NASEM
La rassegna delle National Academies of Sciences, Engineering and Medicine degli Stati Uniti d'America

Nel 2017, le NASEM hanno concluso che esistono evidenze sostanziali sull'efficacia dei farmaci a base di cannabis per il trattamento di:

- dolore cronico negli adulti;
- nausea e vomito indotti dalla chemioterapia;
- sintomi di spasticità nella sclerosi multipla (miglioramento riportato dal paziente).

Evidenze moderate per:

- miglioramento dei risultati del sonno a breve termine in individui con disturbi del sonno associati;
- alla sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS);
- fibromialgia;
- dolore cronico;
- sclerosi multipla.

Evidenze limitate per:

- aumento dell'appetito e diminuzione della perdita di peso associata a HIV/AIDS;
- miglioramento dei sintomi di spasticità misurati dal medico nella sclerosi multipla;
- miglioramento dei sintomi di ansia;
- miglioramento dei sintomi del disturbo da stress postraumatico (PTSD).

Non sono state riscontrate evidenze di efficacia per: terapia oncologica; sindrome da anoressia/cachessia associata al cancro e anoressia nervosa; sindrome del colon irritabile (IBS); epilessia; spasticità nei pazienti con paralisi dovuta a lesioni del midollo spinale; sclerosi laterale amiotrofica (SLA); corea e alcuni sintomi neuropsichiatrici associati alla malattia di Huntington; sintomi del sistema motorio associati al morbo di Parkinson; distonie; astinenza derivata dall'uso di sostanze stupefacenti; esiti di salute mentale in individui con schizofrenia o disturbi schizofreniformi.

EFIC
L'European Pain Federation

Nel 2018, l'EFIC ha sintetizzato le evidenze disponibili per le diverse diagnosi di dolore e ha fornito indicazioni pratiche per una prescrizione sicura, tra cui:

- dolore oncologico: lo spray per via mucosa orale di Nabiximol (THC/CBD derivato dalla pianta) può essere considerato come parte di una sperimentazione terapeutica aggiuntiva per il dolore oncologico quando non si ottiene un sollievo sufficiente dagli oppioidi o da altri analgesici consolidati.
- Dolore neuropatico cronico: i farmaci a base di cannabis possono essere considerati come terapia di terza linea per il dolore neuropatico cronico.
- Dolore cronico non neuropatico e non oncologico: in casi eccezionali, i farmaci a base di cannabis possono essere presi in considerazione come trattamento sperimentale individuale, solo dopo il fallimento di tutte le terapie consolidate e previa un'attenta analisi e valutazione multidisciplinare.

Le diagnosi di dolore considerate comprendono: dolore addominale cronico, lombalgia cronica, morbo di Crohn, fibromialgia, cefalee e artrite reumatoide. Non vi sono evidenze sufficienti a supporto dell'uso di farmaci a base di cannabis per il trattamento del dolore "benigno" non neuropatico.

NICE
Le linee guida del British National Institute for Health and Clinical Excellence

Pubblicate nel 2019, le linee guida del NICE si concentrano su quattro ambiti della medicina in cui i farmaci a base di cannabis sono principalmente prescritti:

- nausea e vomito intrattabili: considerare il nabilone (THC sintetico) come trattamento aggiuntivo per adulti (oltre i 18 anni) con nausea e vomito indotti da chemioterapia, che persistono nonostante gli antiemetici convenzionali.
- Spasticità: offrire un trattamento sperimentale di quattro settimane con spray THC:CBD per trattare la spasticità da moderata a grave negli adulti con sclerosi multipla, se altri trattamenti farmacologici non sono efficaci. Dopo il periodo di prova, continuare con lo spray THC:CBD se il paziente ha almeno una riduzione del 20% dei sintomi correlati alla spasticità.
- Epilessia grave resistente ai trattamenti: il cannabidiolo (CBD) in associazione con clobazam è raccomandato come opzione terapeutica per le crisi epilettiche associate alla sindrome di Lennox-Gastaut nei pazienti di età pari o superiore a 2 anni, a condizione che la frequenza delle crisi atoniche (drop seizures) sia monitorata ogni 6 mesi e che il trattamento con cannabidiolo venga interrotto se la frequenza delle crisi non si è ridotta almeno del 30% rispetto ai 6 mesi precedenti l'inizio della terapia.
- Dolore cronico: non offrire farmaci a base di cannabis (compreso il nabilone, il dronabinolo, THC, THC:CBD e cannabidiolo) ai pazienti adulti con dolore cronico.

Il NICE "consente" la prescrizione di farmaci a base di cannabis «solo in presenza di un bisogno clinico non soddisfatto.» In generale, il NICE adotta criteri rigorosi su chi può prescrivere questi farmaci: «...la prescrizione iniziale di farmaci a base di cannabis deve essere rilasciata da un medico iscritto al registro degli specialisti, con un interesse specifico nella patologia da trattare. Per i bambini e i pazienti giovani, il medico prescrittore iniziale deve essere inoltre uno specialista pediatrico operante in un centro di alta specializzazione.»

Molti farmaci a base di cannabis non sono approvati. I farmaci non approvati e le prescrizioni *off-label* di farmaci approvati rappresentano ancora un'incognita. Di conseguenza, è necessaria una solida giustificazione clinica a supporto di tale prescrizione.

Inoltre, solo un numero ristretto di professionisti sanitari ha esperienza nella prescrizione, dispensazione o somministrazione di farmaci a base di cannabis, tra cui figurano gli specialisti autorizzati a trattare con farmaci innovativi. Tuttavia, studi pubblicati sui medici di base indicano che questi sarebbero disposti a prendere in considerazione la prescrizione di farmaci a base di cannabis per condizioni gravi e terminali, laddove vi siano prove della loro efficacia. [9-11]

Le prescrizioni attuali evidenziano che i farmaci a base di cannabis contenenti THC o THC:CBD sono principalmente utilizzati per trattare il dolore in pazienti oncologici e nelle cure palliative. Ciò si basa sul fatto che i possibili benefici clinici si estendono a diverse condizioni, tra cui il dolore, la nausea e il vomito, oltre a migliorare il benessere del paziente, favorendone l'appetito e la qualità del sonno.

3. Farmacologia

Questa sezione s'incentra sulla farmacologia. Riguarda la chimica di base, il sistema endocannabinoide, il dosaggio e le forme di somministrazione, nonché le proprietà farmacocinetiche delle vie di somministrazione per inalazione, per via mucosa orale e per via orale.

Farmacodinamica

Cannabis sativa L.

La pianta di *Cannabis sativa* L. è composta da centinaia di composti chimici, di cui almeno cento sono cannabinoidi. La differenza tra le diverse varietà di cannabis (diverse varietà di cannabis coltivate o *cultivar*) è determinata dal contenuto di cannabinoidi e di terpeni specifici. I cannabinoidi possono essere agenti endogeni, di origine vegetale o sintetica, con attività farmacologica sui recettori cannabinoidi accoppiati a proteine G (CB1 e CB2). I terpeni sono composti aromatici volatili che conferiscono alla cannabis il suo caratteristico aroma. [12]

I cannabinoidi e i terpeni vengono prodotti all'interno dei tricomi ghiandolari, situati su tutta la superficie della pianta. La maggiore concentrazione di tricomi si trova sulle infiorescenze della pianta femminile non fecondata, ovvero il fiore di cannabis.

Le buone pratiche agricole permettono di ottenere materia prima dal cannabis che soddisfi gli standard farmaceutici di qualità e garantiscono una composizione chimica uniforme, adeguata all'uso medico [13-16]

Fitocannabinoidi

I fitocannabinoidi sono sintetizzati dalla pianta di cannabis.

La cannabis produce inizialmente CBG (cannabigerolo), che viene poi convertito in un acido fitocannabinoide specifico tramite l'ossido ciclasi cannabinoide. L'acido fitocannabinoide è la forma inattiva presente nella pianta fresca. I più abbondanti sono l'acido tetraidrocannabinolico (THCA) e l'acido cannabidiolico (CBDA).

Il riscaldamento a temperature superiori ai 100 °C provoca la decarbossilazione (rilascio di CO2), convertendo gli acidi nelle loro forme bioattive, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD). [17, 18]

Il THC è psicoattivo, euforizzante e, in dosi elevate, ha effetti intossicanti*. [19] Nell'organismo, il THC viene convertito in un potente metabolita psicoattivo, l'11-idrossi-THC (11-OH-THC). Il CBD è psicoattivo, ma non ha effetti intossicanti. I cannabinoidi sintetici e semi-sintetici imitano gli effetti dei fitocannabinoidi, come il THC.

I cannabinoidi, similmente agli oppioidi, agiscono su recettori specifici nell'organismo umano, noti come recettori cannabinoidi.

* OMS. ICD-10: l'intossicazione è una condizione transitoria che segue la somministrazione di una sostanza psicoattiva e provoca alterazioni del livello di coscienza, cognizione, percezione, giudizio, comportamento, o altre funzioni e risposte psicofisiologiche.

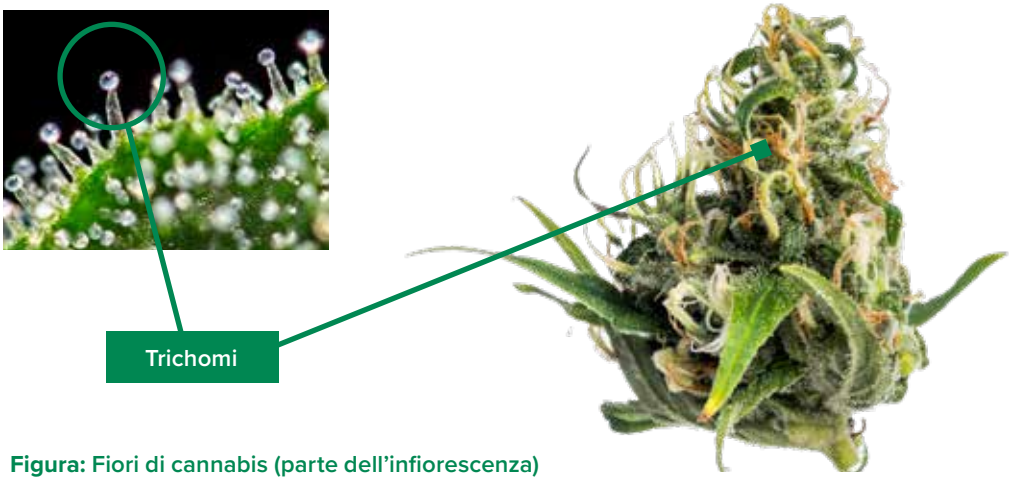


Figura: Fiori di cannabis (parte dell'infiorescenza)

Figura: confronto tra oppioidi e cannabinoidi

	
Papaver somniferum (papavero da oppio) Capsula di papavero	***Cannabis sativa* L. (cannabis)** Tricomi/estratto grezzo di resina
Oppioidi: morfina, codeina	Cannabinoidi: delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD)
Recettore oppioide: recettore μ (Recettore accoppiato a proteine G)[20]	Recettore cannabinoide: CB1 e CB2 (Recettori accoppiati a proteine G)[21, 22]

Azioni del THC

Il THC attiva sia i recettori CB1 che CB2 (come agonista parziale ad alta affinità), influenzando così l'attività di diversi sistemi fisiologici. A livello del recettore CB1, il THC modula il rilascio di neurotrasmettitori, in particolare l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) e il glutammato. La risposta indotta dal THC è fortemente influenzata sia dal livello di espressione e dall'efficienza del segnale dei recettori cannabinoidi, che dal rilascio continuo di endocannabinoidi.

Azioni del CBD

Il CBD, rispetto al THC, si lega meno ai recettori CB1 e CB2, ma in parte ne blocca l'attività (funzionando come un antagonista parziale). Il CBD è un potente antagonista dei recettori agonisti CB1 e CB2 nelle cellule o nei tessuti che contengono questi due recettori. Inoltre, il CBD inibisce l'assorbimento e l'idrolisi dell'endocannabinoide anandamide (AEA), aumentandone così la concentrazione nei tessuti dove viene prodotto. Infine, il CBD è stato identificato come un agonista del recettore della serotonina (5-HT1A), effetto che potrebbe essere alla base delle sue presunte azioni ansiolitiche e antipsicotiche. [23-26

Sistema endocannabinoide

Il sistema endocannabinoide umano

Il sistema endocannabinoide umano (ECS) contiene i recettori dei cannabinoidi (CB) che vengono attivati da endocannabinoidi prodotti naturalmente dall'organismo. Tra gli endocannabinoidi identificati e studiati approfonditamente vi sono N-arachidonoiletanolamina (anandamide; AEA) e 2-arachidonoilglicerolo (2-AG).

L'ECS è coinvolto in una serie di funzioni omeostatiche e fisiologiche. Inoltre, gioca un ruolo cruciale sul sistema nervoso, regolando molteplici processi fisiologici, tra cui la gestione della risposta al dolore, l'appetito, la digestione, il sonno, l'umore e la memoria.

L'ECS influenza anche la soglia convulsiva, la coordinazione, l'integrazione sensoriale (tatto, equilibrio, percezione spaziale) ed altri processi come il sistema immunitario e l'infiammazione, la funzione cardiaca, la fertilità, la fisiologia ossea, il sistema centrale di gestione dello stress, lo sviluppo neurale e la pressione oculare.

Con l'avanzare della ricerca sul sistema endocannabinoide umano crescerà anche la nostra comprensione su come agiscono i fitocannabinoidi, e ciò si tradurrà nella creazione di farmaci più efficaci.

I recettori cannabinoidi

Gli endocannabinoidi sono neurotrasmettitori retrogradi di origine lipidica che mostrano attività biologiche simili a quelle dei fitocannabinoidi. I fitocannabinoidi della *Cannabis sativa* L. agiscono in modo analogo agli endocannabinoidi prodotti naturalmente. Tuttavia, a differenza dei fitocannabinoidi, gli endocannabinoidi vengono rapidamente degradati dall'enzima FAAH (idrolasi delle ammidi degli acidi grassi). I fitocannabinoidi esercitano i loro effetti farmacologici legandosi a specifici recettori cannabinoidi. I recettori cannabinoidi (CB) appartengono alla superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G, che mediano gli effetti farmacologici dei fitocannabinoidi, degli endocannabinoidi e dei composti sintetici cannabimimetici.[1, 21, 22]

Ad oggi, sono stati identificati con certezza due tipi di recettori cannabinoidi: CB1 e CB2.

Recettori CB1

I recettori CB1 si trovano principalmente nelle cellule nervose del cervello e del midollo spinale.

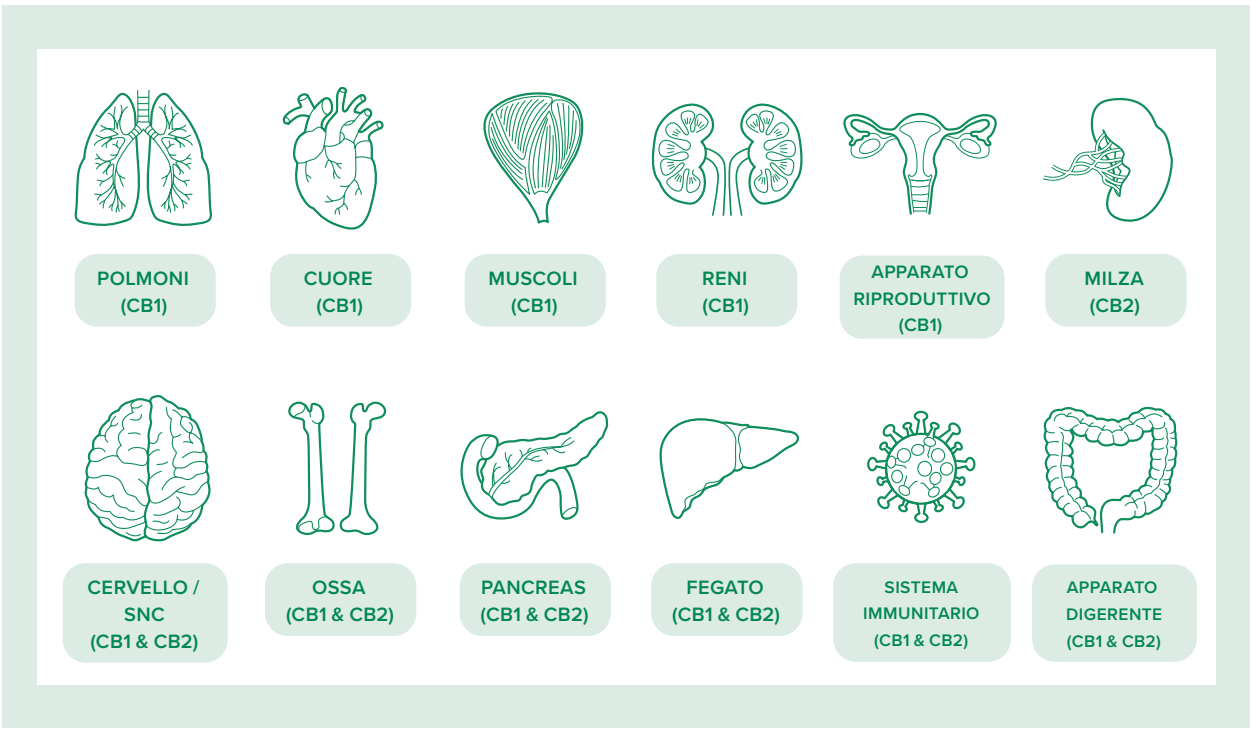
I recettori CB1 mediano la maggior parte, se non tutti, degli effetti psicoattivi del THC (e dei composti analoghi correlati), essendo presenti in alta concentrazione nel sistema nervoso centrale, in particolare nella corteccia, nell'ippocampo, nell'amigdala, nei tratti di uscita dei gangli della base e nel cervelletto. I recettori CB1 si trovano anche in alcuni organi e tessuti periferici, come i polmoni, il fegato, i globuli bianchi, le ghiandole endocrine e alcune parti dell'apparato riproduttivo, gastrointestinale e urinario.

L'isoforma CB1 è presente in grandi quantità nel sistema nervoso centrale. Si ritiene che sia il recettore accoppiato a proteine G più diffuso nel cervello. I recettori CB1, infatti, sono concentrati in aree che controllano dolore, appetito, emozioni e nausea,[27, 28] corrispondendo agli effetti comportamentali più evidenti: (a) midollo spinale – sensibilità periferica, percezione del dolore; (b) ipotalamo – appetito; (c) corteccia – funzioni cognitive ed emotive superiori; (d) midollo allungato – centro della nausea e del vomito, a livello della Chemoreceptor Trigger Zone (più semplicemente definita come CTZ).

Recettori CB2

Il recettore CB2 si trova principalmente negli organi periferici e correlati al sistema immunitario, come la milza (macrofagi splenici e linfociti B), le tonsille, le terminazioni nervose periferiche, il tratto gastrointestinale, nonché nelle cellule della microglia e nelle cellule dei granuli del cervello. [27] Si ipotizza che il recettore CB2 svolga un ruolo nella regolazione delle risposte immunitarie e delle reazioni infiammatorie. [29]

Figura: Posizione dei recettori cannabinoidi



Dosaggio e somministrazione

Forme farmaceutiche

La gestione del dosaggio è fondamentale per bilanciare gli effetti terapeutici desiderati con la prevenzione degli effetti avversi.

L'importanza della forma farmaceutica

La modalità di somministrazione dei farmaci a base di cannabis determina la comparsa, l'intensità e la durata degli effetti. Inoltre, influenza anche il comportamento del paziente in diversi modi, come, ad esempio, l'aderenza al regime terapeutico giornaliero *(compliance)*, l'intervallo di tempo tra le somministrazioni, la frequenza d'uso e il dosaggio giornaliero totale.

I principali fattori che incidono sulla tolleranza e sull'efficacia di una specifica forma farmaceutica sono riportati nella tabella seguente:

Tabella: riassunto delle vie di somministrazione

Forme farmaceutiche Fattori da considerare: forme farmaceutiche	
Accuratezza del dosaggio	La precisione del metodo di somministrazione che permette di raggiungere la dose desiderata, evitando il dosaggio per difetto o per eccesso e gli effetti collaterali.
Biodisponibilità	La frazione della dose che raggiunge il flusso sanguigno per fornire un effetto terapeutico. Generalmente, per i farmaci a base di cannabis, le forme farmaceutiche inalatorie hanno la biodisponibilità più alta, seguite da quelle sublinguali, buccale, rettali e orali.
Comparsa degli effetti	Misurazione del tempo necessario affinché si manifestino gli effetti del farmaco.
Durata degli effetti	La durata dell'attività del farmaco e l'intervallo di tempo tra le somministrazioni, nonché la frequenza d'uso.
Riproducibilità	La capacità del farmaco di produrre effetti ripetuti nel tempo con un'elevata precisione.
Tollerabilità	La forma farmaceutica deve essere facile da usare, di buona qualità e non causare danni o effetti collaterali intollerabili.

Vie di somministrazione

Esistono due principali vie di somministrazione:

- per inalazione: assorbimento polmonare, o
- per via orale: soluzioni per via mucosa orale, sprays, wafer con assorbimento sublinguale o buccale, oppure soluzioni orali e capsule ingerite con assorbimento a livello dell'intestino tenue.

I cannabinoidi possono anche essere applicati sulla pelle (per via transdermica), somministrati per via rettale (supposte) o tramite iniezione. Tuttavia, queste forme farmaceutiche sono assai meno comuni e raramente necessarie. L'effetto terapeutico di prodotti non standardizzati, come le tisane a base di cannabis, è imprevedibile a causa della grande variabilità dei livelli plasmatici. Di conseguenza, queste forme di somministrazione non vengono trattate in questo testo.

Sul mercato, esistono comunque diverse forme farmaceutiche che consentono la somministrazione attraverso molteplici vie per soddisfare le esigenze del singolo paziente.

Tabella: riassunto delle vie di somministrazione

	Inalazione (via polmonare)	Mucosa orale (sublinguale e buccale)	Orale (ingestione)
Somministrazione	Un vapore viene inalato dai polmoni.	Applicato sotto la lingua (sublinguale) o all'interno della guancia (buccale).	Assunto per bocca e ingerito.
Ingredienti	In genere, vapore di cannabinoidi e terpeni derivati da materiale erbaceo della cannabis.	Cannabinoidi isolati o estratti da materiale erbaceo di cannabis; può contenere diluenti o agenti sospendenti.	Cannabinoidi isolati o estratti da materiale erbaceo di cannabis; può contenere agenti sospendenti o addensanti.
Assorbimento	Assorbito dai polmoni. Il tasso di assorbimento è aumentato dall'ampia superficie polmonare. Una parte della dose viene inevitabilmente ingerita. La biodisponibilità può raggiungere il 40%.	Assorbito dai tessuti molli della bocca: sotto la lingua (sublinguale) o all'interno della guancia (buccale). Un buon tasso di assorbimento si ottiene con dosi ridotte. Una parte della dose viene inevitabilmente ingerita.	Assorbito nel tratto gastrointestinale e metabolizzato nel fegato. La velocità di assorbimento è influenzata dalla fisiologia intestinale, dall'alimentazione e dalla salute dello stomaco. Scarso assorbimento, ridotta biodisponibilità (<10%), e difficile da titolare.
Distribuzione	Rapida comparsa degli effetti.	La comparsa può variare in base all'assorbimento del rivestimento della bocca.	Comparsa lenta a causa dell'assorbimento intestinale e del metabolismo.
Metabolismo	Minimo metabolismo epatico di primo passaggio.	Parziale metabolismo epatico di primo passaggio dovuto a ingestione di una parte della dose.	Elevato metabolismo epatico di primo passaggio che crea un potente metabolita psicoattivo, 11-idrossi-THC (11-OH-THC).
Escrezione	Dipende dal rilascio dai tessuti adiposi al flusso sanguigno. Si trova in feci e urine.	Dipende dal rilascio dai tessuti adiposi al flusso sanguigno. Si trova in feci e urine.	Dipende dal rilascio dai tessuti adiposi al flusso sanguigno. Si trova in feci e urine.

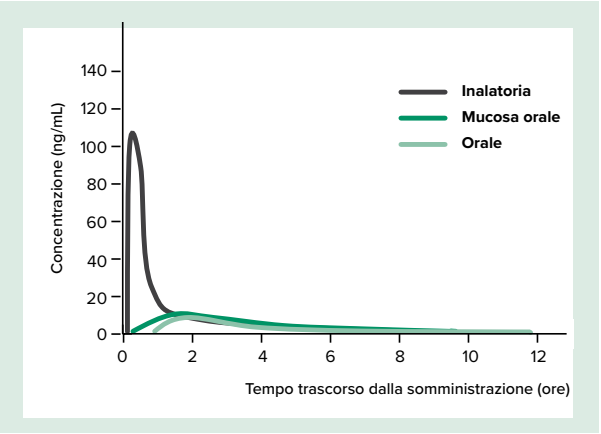
Farmacocinetica

Panoramica

La farmacocinetica di THC e CBD varia in funzione della via di somministrazione. [30, 31] In seguito all'inalazione, i livelli massimi di THC e CBD nel sangue dipendono dalla dose assunta. Le concentrazioni plasmatiche di THC diminuiscono rapidamente dopo l'inalazione per la veloce distribuzione nei tessuti e dal metabolismo epatico. La somministrazione per via sublinguale, per bocca e orale raggiunge più lentamente le concentrazioni massime, rispettivamente, di THC, CBD e 11-OH-THC. Si riscontra una notevole variabilità, in particolare sia per lo stesso soggetto (intra-paziente) che per soggetti diversi (inter-paziente), nella somministrazione per via orale.

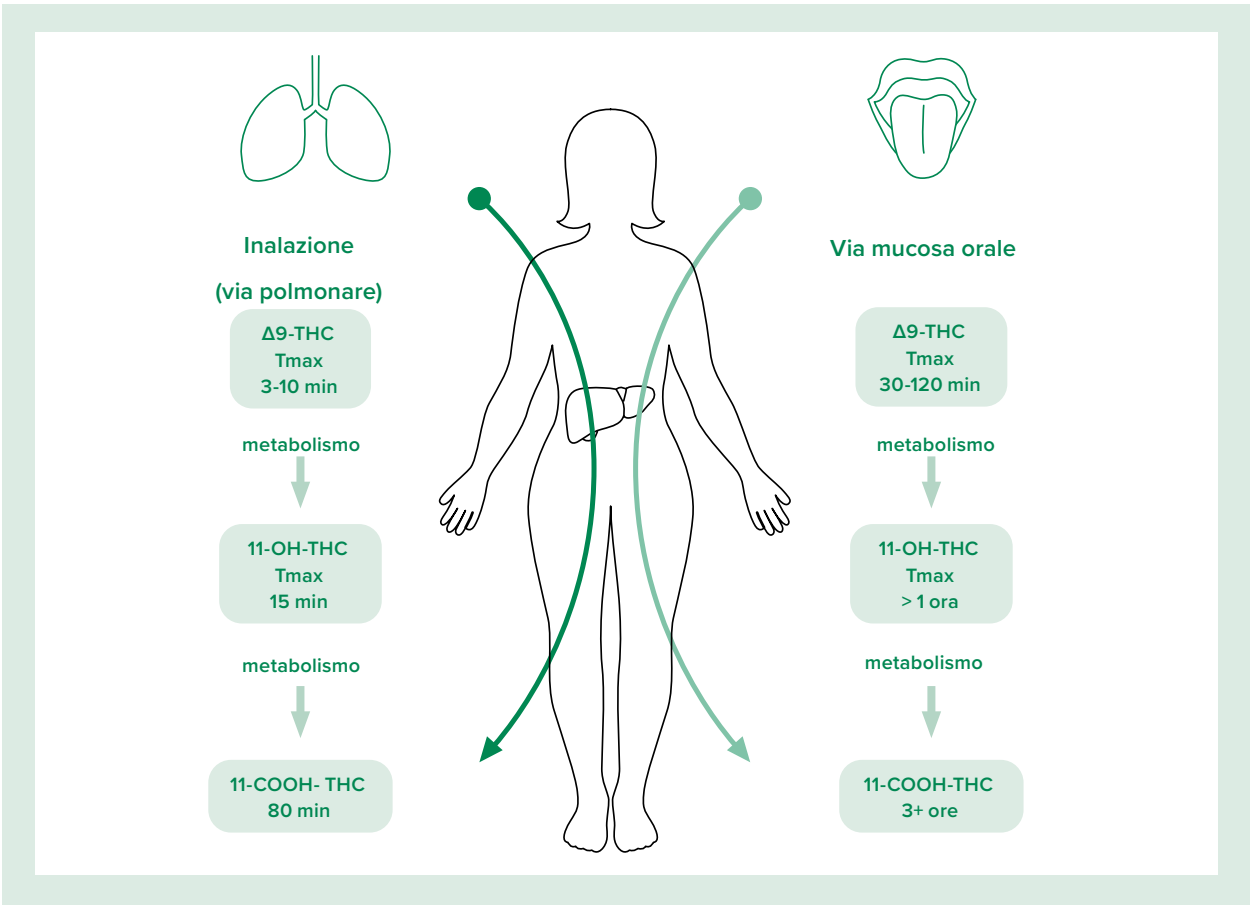
Il metabolismo del THC avviene principalmente nel fegato, catalizzato dagli enzimi CYP450, e in misura minore in altri tessuti, come cuore e polmoni. Il metabolismo del THC nell'11-idrossi-THC (11-OH-THC) e successivamente nell'11-nor-9-carbossi-THC (11-COOH-THC) contribuisce alla riduzione del THC in sangue.

Figura: illustrazione delle variazioni dei parametri Cmax e Tmax per il THC, a seconda della modalità di dosaggio utilizzato



Nota alla figura: la variabilità intra- e inter-paziente è influenzata dalle caratteristiche del paziente stesso, dalla forma farmaceutica, dalla dose totale e dalla frequenza d'uso (stato stazionario). Cmax rappresenta la concentrazione sierica massima raggiunta, mentre Tmax indica il tempo necessario per raggiungere tale concentrazione. Dose di riferimento: 20 mg THC.

Figura: confronto farmacocinetico del THC per somministrazione per via inalatoria e mucosa orale



L'accumulo di THC nell'organismo aumenta con la frequenza e la durata dell'uso. Il THC si distribuisce ampiamente nell'organismo, con una particolare affinità per il tessuto adiposo. La sua eliminazione avviene lentamente a causa del processo di ridiffusione/redistribuzione dai depositi lipidici e da altri tessuti nel sangue. Il THC e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente attraverso le urine e le feci.

Il metabolismo del CBD segue, in gran parte, lo stesso percorso del THC. Il CBD è soggetto ad un significativo effetto di primo passaggio: viene idrossilato in 7-OH-CBD e in 7-COOH-CBD tramite gli enzimi CYP450. Tuttavia, una gran parte della dose viene escreta nelle feci invariata.

Somministrazione per via inalatoria

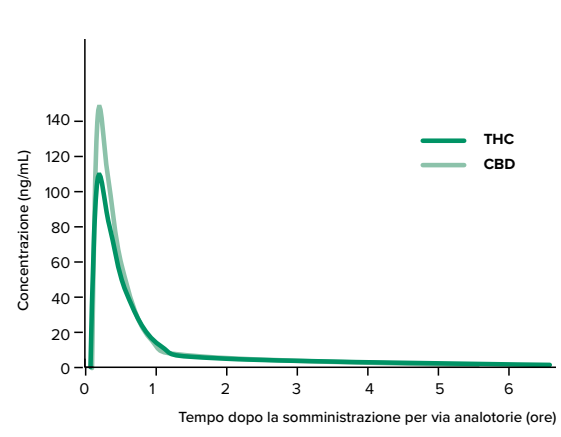
La somministrazione per via inalatoria rappresenta un metodo pratico, molto rapido ed efficace per la somministrazione dei cannabinoidi, consentendo l'auto-titolazione fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico desiderato. [32 , 35] Si può utilizzare sia un vaporizzatore che un inalatore per somministrare materiale erbaceo di cannabis di qualità farmaceutica. La rapida insorgenza degli effetti dei cannabinoidi inalati facilita la titolazione della dose ottimale, in base alla gravità dei sintomi, alla tollerabilità e alla riduzione degli effetti collaterali. Questo effetto si può ottenere facendo uso di materiale erbaceo di cannabis di qualità farmaceutica (standardizzato).[32, 36]

Profilo farmacocinetico per inalazione	
Biodisponibilità	fino al 40%
Concentrazione plasmatica massima	3-10 minuti
Comparsa degli effetti terapeutici	5-10 minuti
Durata dell'azione	1-3 ore

Il THC e il CBD sono composti lipofili rapidamente assorbiti e distribuiti dai polmoni. La biodisponibilità del THC inalato può superare il 40%. Dopo l'inalazione, i livelli plasmatici di THC e CBD aumentano rapidamente. L'incremento dei cannabinoidi a livello plasmatico è proporzionale alla dose somministrata.

Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono generalmente tra i 3 e i 10 minuti dopo l'inalazione, con un'insorgenza degli effetti clinici entro i 5-10 minuti, che si attenuano nel giro di 1-3 ore. [32, 35] La somministrazione per via inalatoria di THC presenta una bassa variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche. Inoltre, la somministrazione per via inalatoria del THC evita, in gran parte, il metabolismo di primo passaggio. Il THC viene convertito nel suo metabolita attivo, l'11-OH-THC, con ulteriori processi metabolici successivi.

Figura: concentrazioni plasmatiche approssimative dopo la somministrazione per via inalatoria di 20 mg di THC o CBD



Variazione nelle concentrazioni plasmatiche di picco di THC e CBD dopo l'inalazione

I parametri farmacocinetici (PK) del vapore inalato contenente THC, THC:CBD e CBD, somministrato tramite un vaporizzatore di qualità (Storz & Bickel Volcano® Medic vaporizer), sono riportati nella serie di tabelle seguenti. [35]

Tabella: parametri farmacocinetici del vapore inalato con materiale erbaceo di cannabis di qualità farmaceutica contenente il 22% di THC e meno dell'1% di CBD

Quantità di materiale erbaceo di cannabis	Quantità di cannabinoidi (mg)	Cmax ng/mL	Tmax minuti
100 mg	THC: 22 mg	THC: 82 ng/mL	5 min
	CBD: < 1 mg	CBD: 0,2 ng/mL	5 min

Tabella: parametri farmacocinetici del vapore inalato con materiale erbaceo di cannabis di qualità farmaceutica contenente il 6,3% di THC e l'8% di CBD

Quantità di materiale erbaceo di cannabis	Quantità di cannabinoidi (mg)	Cmax ng/mL	Tmax minuti
200 mg	THC: 12,6 mg	THC: 76 ng/mL	5 min
	CBD: 16 mg	CBD: 80 ng/mL	5 min

Tabella: parametri farmacocinetici del vapore inalato con materiale erbaceo di cannabis di qualità farmaceutica contenente il 9% di CBD e meno dell'1% di THC

Quantità di materiale erbaceo di cannabis	Quantità di cannabinoidi (mg)	Cmax ng/mL	Tmax minuti
200 mg	CBD: 18 mg	CBD: 155 ng/mL	5 min
	THC: < 1 mg	THC: 13 ng/mL	5 min

Parametri farmacocinetici del vapore inalato con materiale erbaceo di cannabis di qualità farmaceutica mediante un dispositivo inalatore a dose selettiva (inalatore SyqeAir). [31, 33]

Tabella: parametri farmacocinetici del vapore inalato con materiale erbaceo di cannabis di qualità farmaceutica contenente il 22% di THC

Quantità di materiale erbaceo di cannabis	Quantità di cannabinoidi (mg)	Cmax ng/mL	Tmax minuti
16 mg	THC: 3,52 mg 0,5 mg di THC rilasciato dal dispositivo	14,3 ng/mL	3,7 min
16 mg	THC: 3,52 mg 1 mg di THC rilasciato dal dispositivo	33,8 ng/mL	4,4 min
15,1 mg	THC: 3,08 mg 1 mg di THC rilasciato dal dispositivo	38 ng/mL	3 min

Riduzione della variabilità nella somministrazione per via inalatoria

La somministrazione via fumo non è mai consigliata. L'uso di un vaporizzatore di qualità o di un dispositivo medico per inalazione elimina l'esposizione ai composti tossici pirolitici presenti nel fumo di cannabis e riduce la variabilità del contenuto di cannabinoidi somministrati, dove ≤35% della dose raggiunge di fatto i polmoni. [31-33, 37-39] I dispositivi di alta precisione riducono notevolmente la variabilità della dose somministrata. [31]

Sono attualmente disponibili dispositivi medici registrati come l'inalatore SyqeAir o il Volcano Medic®. Sono necessari altri dispositivi affidabili, economici e portatili per garantire che i pazienti abbiano accesso a tali strumenti.

Figura vaporizzator e inalatori:



Un vaporizzatore portatile prodotto da Storz & Bickel, compatibile con materiale erbaceo di cannabis. Questa azienda produce anche il vaporizzatore Volcano.



Un inalatore portatile a dosaggio misurato prodotto da Syqe Medical, dotato di cartucce contenenti materiale erbaceo di cannabis standardizzato.

La variabilità nella dose somministrata, sia tra pazienti diversi che nello stesso paziente, dipende dalla profondità e dalla durata dell'inalazione, oltre che dal tempo d'apnea dopo l'inalazione. La qualità e la consistenza del materiale erbaceo di cannabis utilizzato, così come l'affidabilità del dispositivo medico per inalazione termica, possono influire positivamente o negativamente su questa variabilità. [31, 40]

I pazienti con BPCO e/o asma devono essere monitorati durante l'utilizzo di tali dispositivi, poiché la profondità del respiro e il tempo di apnea influiscono sulla dose totale somministrata.

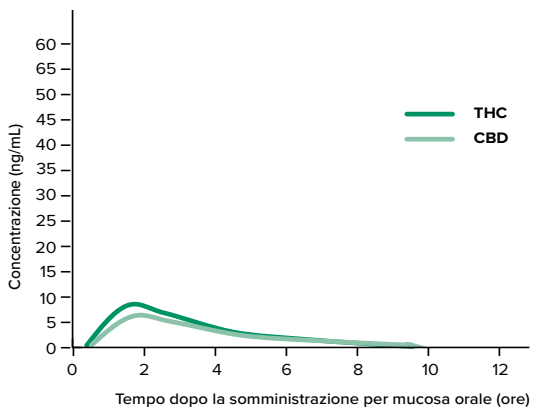
Somministrazione per via mucosa orale

Le forme farmaceutiche per mucosa orale sono relativamente facili da somministrare. La semplicità del dosaggio e la rapida comparsa degli effetti rendono la somministrazione per mucosa orale, attraverso la superficie sublinguale o della bocca, ne fanno la scelta preferita per molti medici e pazienti. [41]

Profilo farmacocinetico per mucosa orale	
Biodisponibilità	fino al 20%
Concentrazione plasmatica massima	30-120 minuti
Comparsa degli effetti terapeutici	30-90 minuti
Durata dell'azione	6-8 ore

Il THC e il CBD sono composti altamente lipofili che vengono rapidamente assorbiti dalla mucosa orale (in particolare dalla superficie sublinguale), entrando nel flusso sanguigno e bypassando il fegato. [42-47]

Figura: concentrazioni plasmatiche approssimative dopo la somministrazione per via mucosa orale di 20 mg di THC o CBD



La biodisponibilità generalmente varia tra circa il 5% e il 20% e dipende dalla forma farmaceutica (soluzioni viscose, spray, wafer), dalla vitalità della mucosa e dalla precisione con cui il paziente somministra il dosaggio. In ogni caso, una parte della dose somministrata verrà inevitabilmente ingerita, con conseguente metabolismo di primo passaggio.

Le massime concentrazioni di plasma variano in base alla forma farmaceutica e alla concentrazione. Possono essere raggiunte tra i 30 e i 120 minuti, con una comparsa degli effetti terapeutici dopo circa 30-90 minuti e un'attenuazione dopo 6-8 ore.

Le forme farmaceutiche in spray, gocce sublinguali e wafer, rispettivamente, sembrano ridurre in modo progressivo la variabilità in Tmax e raggiungere Cmax più elevati con dosi simili. Le concentrazioni plasmatiche di THC tendono ad essere più alte rispetto a quelle corrispondenti di CBD dopo la somministrazione di farmaci con CBD:THC. L'incremento dei cannabinoidi in plasma è proporzionale alla dose somministrata.

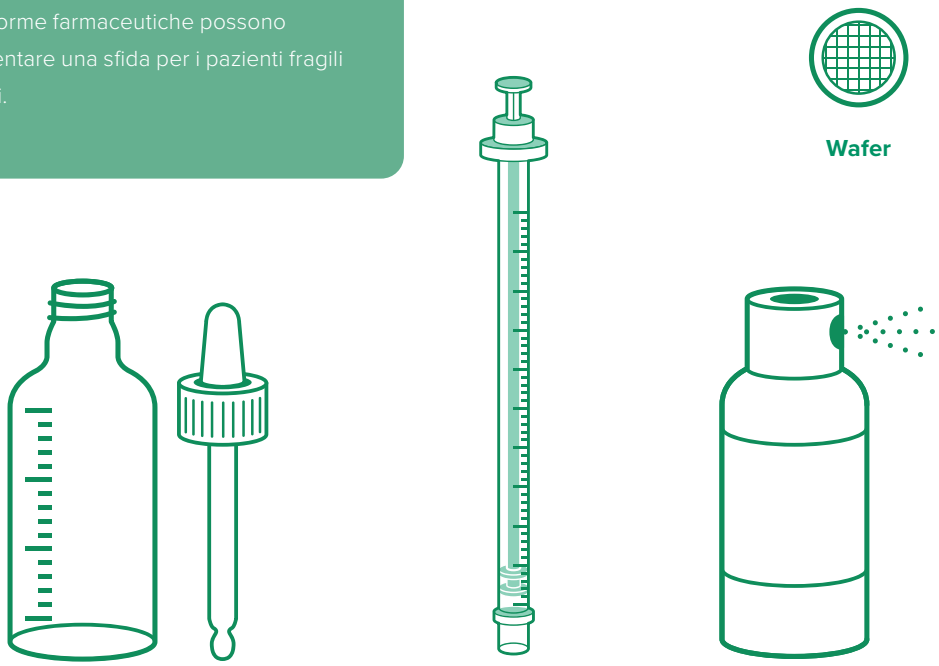
Ridurre la variabilità nel dosaggio via mucosa orale

La modalità del dosaggio può introdurre o ridurre la variabilità nella dose assunta, ad esempio:

- gli spray che erogano una dose precisa, quando attivati dal paziente, offrono un dosaggio preciso, con una dose specifica per ogni spruzzo. Una dose di 10,8 mg di THC e 10 mg di CBD può raggiungere un Cmax di 5,5 ng/mL e 2,5 ng/mL, rispettivamente, dopo 1,6 ore. [44, 48] Le formulazioni possono contenere alcol in soluzione, potendo risultare sgradevole per i pazienti o causare modeste ulcere localizzate.
- I wafer sublinguali offrono dosaggi molto precisi e si dissolvono rapidamente offrendo una buona velocità di assorbimento. Una dose di 50 mg di CBD può raggiungere un Cmax di 19,84 ng/mL dopo 3,3 ore. [42]
- Con le soluzioni sublinguali, i pazienti anziani o fragili potrebbero avere difficoltà nello spremere il contagocce sotto la lingua, con il rischio di dosaggi insufficienti o eccessivi. Una siringa può migliorare la precisione del dosaggio, ma potrebbe risultare difficile da usare per i pazienti anziani o fragili. Alcune soluzioni per mucosa orale contengono clorofilla, che può causare un sapore sgradevole. Dopo la somministrazione, consumare una banana o una caramella può aiutare.

Figura: modalità di somministrazione per via mucosa orale

Forme farmaceutiche per via mucosa orale
Alcune forme farmaceutiche possono rappresentare una sfida per i pazienti fragili o anziani.



Somministrazione per via orale

Le preparazioni orali sono forme farmaceutiche consolidate. Sono simili ad altri farmaci che i pazienti assumono già e sono facili da somministrare per i pazienti che sono in grado di deglutire. La facilità di somministrazione può variare da paziente a paziente, e anche un singolo paziente potrebbe avere risposte diverse, in momenti diversi o con dosi diverse. Mentre per la maggior parte delle forme farmaceutiche (soluzioni, compresse, capsule) esiste una relazione positiva tra dose e concentrazione, il THC e il CBD orali presentano un profilo farmacocinetico altamente variabile, che differisce tra le diverse formulazioni.

Profilo farmacocinetico per via orale	
Biodisponibilità	fino al 10%
Concentrazione plasmatica massima (Cmax)	60-180 minuti
Comparsa degli effetti terapeutici	2-3 ore
Durata dell'azione	6-12 ore

L'assorbimento nel tratto gastrointestinale è lento e irregolare. L'elevata solubilità lipidica e il significativo metabolismo epatico di primo passaggio fanno sì che solo il 5-10% della dose somministrata raggiunga la circolazione sistemica. [49, 50]

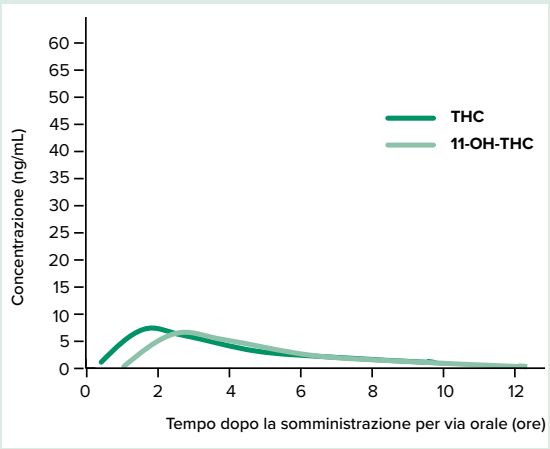
Nel fegato, il THC viene metabolizzato nel principale metabolita attivo dal punto di vista farmacologico, l'11-OH-THC, che si trova in concentrazioni simili a quelle del composto THC originario in sangue. [51-53] Pertanto, la biodisponibilità del principio attivo e del suo metabolita, entrambi attivi, porta a un'elevata biodisponibilità complessiva.

Nelle formulazioni orali, l'elevata variabilità dell'assorbimento di THC e CBD provoca un ritardo nel raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche massime rispetto ad altre vie di somministrazione. [54, 55] Questo rende più difficile determinare con precisione un dosaggio terapeutico per ciascun paziente.

Dopo l'ingestione, le concentrazioni plasmatiche massime di THC vengono raggiunte dopo 60-180 minuti, con effetti clinici massimi dopo 2-3 ore, che si attenuano tra 6 e 12 ore, a seconda della dose assunta.



Figura: concentrazioni plasmatiche approssimative dopo la somministrazione per via orale di 20 mg di THC



Generalmente, una dose per via orale di THC è inferiore a una dose di CBD, con profili farmacocinetici differenti. Ad esempio, una dose per via orale di 20 mg di THC può raggiungere una Cmax di 7,9 ng/mL dopo circa 135 minuti, [53] mentre una dose per via orale di 1.500 mg di CBD può raggiungere una Cmax di 541 ng/mL dopo circa 150 minuti.[55]

Il metabolismo del THC avviene principalmente nel fegato, catalizzato dagli enzimi CYP450. Il THC subisce un ampio metabolismo di primo passaggio, principalmente tramite idrossilazione a 11-OH-THC, che è un metabolita attivo. Sia il THC che l'11-OH-THC sono presenti in concentrazioni plasmatiche approssimativamente uguali.[53] Come prevedibile, anche il CBD è soggetto a un significativo metabolismo di primo passaggio.

Il THC e il CBD si distribuiscono ampiamente nell'organismo, con una particolare affinità per il tessuto adiposo. L'accumulo di THC nei tessuti aumenta con la frequenza e la durata dell'uso.

Ridurre la variabilità nel dosaggio per via orale

Il tasso di assorbimento è influenzato dalla fisiologia intestinale, dalla dieta e dalla salute generale dello stomaco. La bassa biodisponibilità (<10%) rende difficile titolare i dosaggi.

Si consiglia ai pazienti di assumere il farmaco in modo consapevole, rispettando orari e abitudini alimentari, per ridurre la variabilità nell'assorbimento.

Quando il THC viene assunto con pasti ricchi di grassi e calorie, il suo assorbimento può essere ritardato fino a quattro ore con un Tmax medio, mentre il Cmax non subisce cambiamenti significativi. [50]

L'assunzione di dosi elevate di CBD con pasti ricchi di grassi e calorie aumenta notevolmente il Cmax e riduce la variabilità complessiva rispetto alla condizione di digiuno. [56]

4. Strategia terapeutica

Questa sezione s'incentra sull'appropriatezza prescrittiva. Usufruendo delle esperienze apprese in altri paesi, si forniscono consigli su come sviluppare una valida strategia terapeutica.

Strategia clinica

Idoneità del paziente

In linea con il razionale d'uso dei farmaci, [57] i pazienti idonei sono quelli che soddisfano i criteri per la prescrizione quando il farmaco a base di cannabis risponde alle loro esigenze, ad un costo accettabile.

Il costo e l'accessibilità dei farmaci devono essere considerati nel processo decisionale clinico:

- i pazienti saranno in grado di sostenere il costo dei farmaci?
- Avranno accesso al farmaco in maniera continuativa, in quantità sufficiente a ad un prezzo accessibile?
- Potranno permettersi di iniziare e mantenere la terapia per tutta la durata del trattamento?

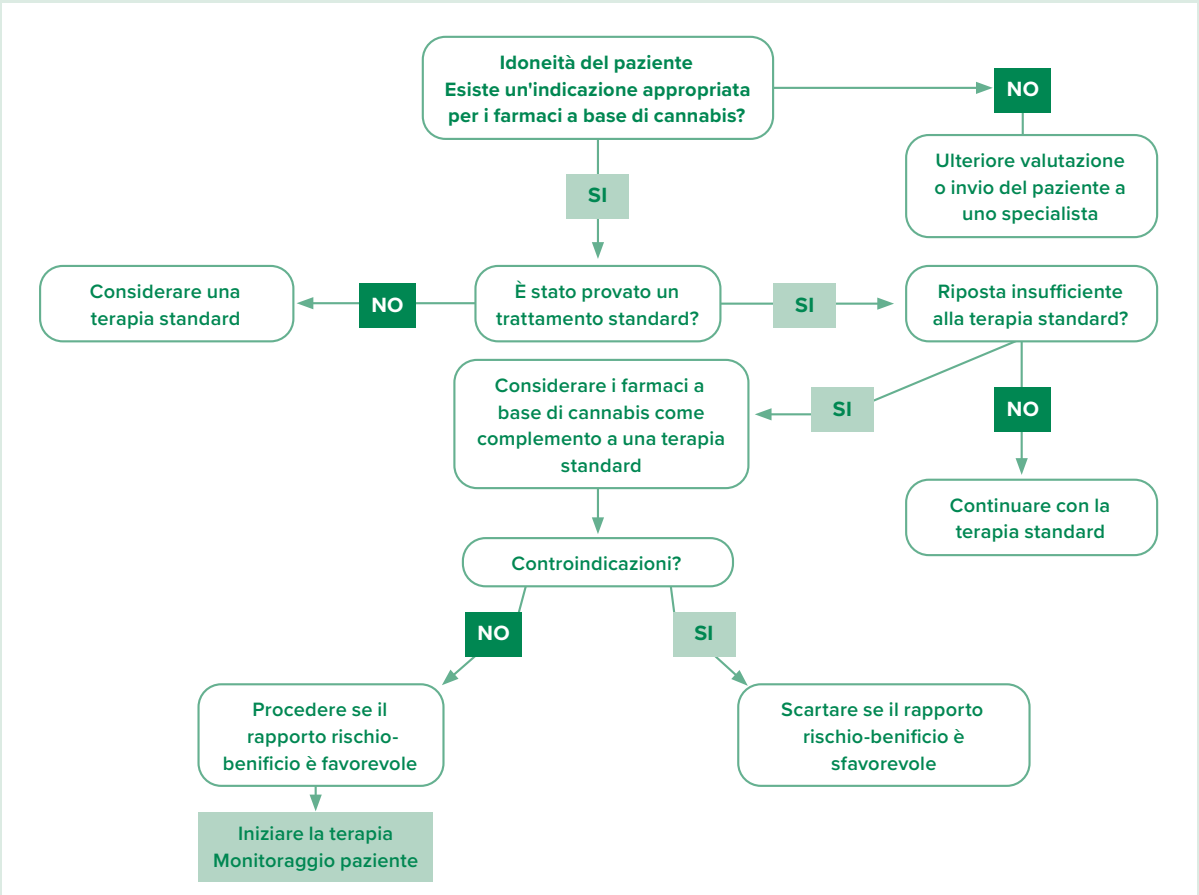
I medici prescrittori devono saper comunicare efficacemente con i pazienti per decidere se un farmaco a base di cannabis rappresenti un'opzione appropriata.

A differenza di altri farmaci, molti pazienti hanno già un'opinione sui farmaci a base di cannabis. Alcuni verranno preparati con informazioni che ne sostengano l'idoneità. Altri saranno del tutto impreparati sull'argomento. Oppure, i pazienti potrebbero già avere esperienza sull'uso ricreativo della cannabis e potrebbero enfatizzarne i benefici terapeutici in detrimento di altri.

Durante la prima consulenza, la prima domanda da porre dovrebbe essere: «Questo paziente è idoneo per la prescrizione di un farmaco a base di cannabis?» Se l'indicazione alla prescrizione è appropriata, i farmaci a base di cannabis potranno considerarsi una possibile opzione terapeutica.

Si prega di consultare il diagramma di flusso sull'idoneità del paziente.

Figura: diagramma di flusso per l'idoneità del paziente



I potenziali benefici

Solo di recente la ricerca ha ampliato le evidenze scientifiche sull'uso dei farmaci a base di cannabis, portando alla loro applicazione in diversi ambiti clinici e per varie patologie.

In diversi paesi, i farmaci a base di cannabis sono consentiti con indicazioni specifiche. In sintesi, queste indicazioni includono:

- dolore cronico, in particolare dolore neuropatico [4, 6, 8]
- nausea e vomito indotti dalla chemioterapia e anoressia associata alla perdita di peso nei pazienti con HIV/AIDS [3, 4, 50]
- spasticità associata alla sclerosi multipla [3, 4, 44]
- crisi epilettiche associate a epilessia refrattaria (sindrome di Dravet o sindrome di Lennox-Gastaut) [3, 56]
- in particolare, i cannabinoidi sono stati utilizzati nelle cure palliative per migliorare la qualità della vita dei pazienti durante il decorso della malattia (stimolazione dell'appetito, miglioramento del sonno e sollievo dalla nausea) e per influenzare le componenti affettive del dolore. [34, 58-60]

Bilancio dei rischi potenziali

La maggior parte dei pazienti tollera bene i farmaci a base di cannabis. Gli effetti collaterali sono generalmente dose-dipendenti.

Alcuni pazienti potrebbero non rispondere bene alle dosi standard, manifestando effetti collaterali indesiderati. In alcuni casi, possono verificarsi interazioni farmacologiche. Per alcuni pazienti esistono controindicazioni per i farmaci a base di cannabis.

I cannabinoidi vengono spesso utilizzati come trattamento aggiuntivo. Molti pazienti ricevono prescrizioni concomitanti con altri farmaci. Come molti altri farmaci, i cannabinoidi vengono metabolizzati nel fegato dagli enzimi del citocromo P450 (CYP450). L'assunzione di cannabinoidi, insieme ad altri farmaci metabolizzati dal sistema CYP450, aumenta il potenziale di interazioni farmacologiche. [61]

Alcuni pazienti hanno riportato un peggioramento nel controllo dei sintomi e la comparsa di nuovi effetti avversi, come sonnolenza, alterazioni della funzionalità epatica e diarrea con dosi elevate. In particolare, dosi elevate di Δ-9-THC possono causare ansia, tachicardia, compromissione psicomotoria, sedazione o aumentare il rischio di eventi avversi, ad esempio, provocando un'ipotensione ortostatica rapida che potrebbe aumentare il rischio di cadute negli anziani. Tuttavia, la tolleranza agli effetti cardiovascolari e psicologici del Δ-9-THC tende a svilupparsi rapidamente. [61] Gli effetti avversi noti del CBD includono affaticamento, diarrea, diminuzione dell'appetito e perdita di peso. [56, 62] Ad ogni modo, esistono ancora molte incertezze riguardo all'uso a lungo termine di dosi elevate di CBD.[63, 64].

L'età con cui si inizia un trattamento con cannabinoidi può influire sui rischi a lungo termine. Gli effetti negativi a lungo termine del THC sono ben documentati per l'uso illecito e ricreativo nei giovani, [27, 65-69] ma sono descritti meno quando si tratta di farmaci a base di cannabis. Pertanto, la prescrizione di THC a pazienti di età inferiore ai 25 anni può essere appropriata solo se i benefici superano i rischi. [69-71] Rimangono comunque le preoccupazioni sull'uso di dosi elevate di CBD nei giovani. [56, 63, 69, 72, 73] L'uso di dosi elevate di CBD è stato associato ad un incremento del rischio di danno epatocellulare, affaticamento, diminuzione dell'appetito, perdita di peso, sonnolenza e sedazione. [10, 11] Infine, esiste un basso rischio di comportamenti e ideazione suicidaria.[49, 56, 63, 73]

Problemi derivati dall'uso della cannabis

Esistono problemi derivati dall'uso della cannabis, in quanto il THC è un euforizzante. [74] Alcuni pazienti potrebbero già fare uso ricreativo di cannabis o avere una storia di utilizzo in passato. [75] Sebbene il rischio di abuso sia inferiore in un contesto terapeutico, alcuni pazienti potrebbero aumentare autonomamente la dose o fare un uso improprio dei farmaci a base di cannabis prescritti. Tra i fattori di rischio che possono scatenare problemi derivati dall'uso della cannabis ci sono:

- la necessità clinica di dosaggi elevati di THC;
- un precedente abuso di sostanze (sostanze controllate, alcol o tabacco);
- pazienti di sesso maschile, in particolare tra i 18 e i 30 anni;
- uso improprio di farmaci soggetti a controllo in giovane età;
- disturbo depressivo maggiore, nel presente o nel passato;
- ansia e depressione nel presente o durante l'infanzia.

«Quando si prescrive un farmaco bisogna tenere ben presenti aspetti chiave come: l'aderenza al trattamento (compliance), le controindicazioni e la storia clinica del paziente.»

Dr. Patrick Welsch
sulla prescrizione di farmaci a base di cannabis

Anamnesi del paziente e processo decisionale condiviso

Prima di iniziare il trattamento con farmaci a base di cannabis, è necessario documentare la storia clinica del paziente, includendo le seguenti informazioni:

- cenni anamnestici generali;
- anamnesi farmacologica e percorsi di cura precedenti;
- comorbidità;
- anamnesi positiva per uso o abuso di sostanze;
- test per ansia e depressione (per ridurre i rischi legati all'uso di THC).

I medici prescrittori dovrebbero affrontare i seguenti punti con il paziente:

- diagnosi: le indicazioni specifiche per cui viene prescritto il farmaco a base di cannabis.
- Giustificazione clinica: motivazione all'uso di un farmaco a base di cannabis e, quando necessario, le ragioni per scegliere un medicinale non approvato rispetto a un farmaco standard registrato.
- Opzioni di trattamento: costi, dosaggio e via di somministrazione, effetti attesi, possibili effetti collaterali e interazioni farmacologiche.
- Piano terapeutico: la durata del trattamento e il periodo di prova, il raggiungimento dell'effetto massimo, la titolazione della dose, il monitoraggio della tolleranza e dell'efficacia.

Strumenti per la valutazione clinica

Gli strumenti per la valutazione clinica vengono utilizzati al fine di agevolare il processo decisionale dei professionisti sanitari prima della prescrizione e durante il trattamento. Di seguito, vengono discussi alcuni strumenti utili per lo screening e gli accertamenti, raccomandati per l'uso.

Bisogna considerare che le misurazioni dello stato di salute auto-riferite dal paziente si basano sulla sua percezione individuale riguardo al proprio stato di salute e funzionamento.

Per una panoramica completa degli strumenti di valutazione clinica, fare riferimento all'**Appendice.**

Screening tossicologico: rischio di dipendenza

Gli screening tossicologici sono stati sviluppati per l'uso e l'abuso di droghe ricreative. L'età, il genere e l'etnia del paziente, la dose, la forma farmaceutica e la via di somministrazione, così come la prescrizione e il monitoraggio medico, influenzano significativamente il potenziale rischio di dipendenza di un individuo da sostanze. Pertanto, gli strumenti utilizzati per valutare la dipendenza da cannabis ricreativa risultano meno validi per misurare la dipendenza da farmaci a base di cannabis. In un contesto medico, il loro utilizzo dovrebbe tener conto di tali differenze.[70, 75, 76]

In determinati casi, si può eventualmente effettuare uno screening per la dipendenza da sostanze prima di prescrivere farmaci che contengano THC. L'accertamento dovrebbe includere la familiarità per dipendenza da alcol o droghe, sia del paziente che della sua famiglia.

Questionario CAGE: dipendenza da sostanze

Lo screening con il questionario 'CAGE' [*Cut Down*] (ridurre il consumo), *Annoyed* (rabbia), *Guilty* (sensi di colpa), *Eye-opener* (rivelatore)] è un metodo rapido per individuare possibili segni di dipendenza da sostanze psicoattive (droghe). Le domande sono pensate per mitigare l'approccio invasivo, cercando di evitare di chiedere direttamente al paziente se ha problemi con sostanze psicoattive. [77] Bisogna tenere in considerazione il fatto che il questionario CAGE è stato inizialmente sviluppato per l'abuso di alcol.

Test CUDIT-R: disturbo da uso di cannabis

Il Cannabis Use Disorder Identification Test – Revised (CUDIT-R) è un test composto da otto domande, adatto per individuare, in modo semplice e rapido, un uso problematico della cannabis o il suo monitoraggio. Il CUDIT-R fornisce una valutazione della gravità del problema, evidenzia i modelli di consumo e offre un'indicazione generale su eventuali rischi o danni per l'individuo. Questo test rappresenta un'opportunità per avviare una discussione con i pazienti che fanno un uso improprio di farmaci a base di cannabis, offrendo anche un metodo per monitorarne i progressi nel tempo. Un'alternativa più rapida è il CUDIT-Short Form (CUDIT-SF), un test breve utilizzato in ambito clinico per identificare rapidamente i pazienti che potrebbero soddisfare i criteri per il disturbo da uso di cannabis secondo il DSM-5. [78-80]

Strumenti di screening: ansietà e depressione

Ansia e depressione sono i disturbi mentali più comuni sia tra i pazienti in trattamento che nel resto della popolazione e spesso coesistono. In determinati casi, si può eventualmente effettuare uno screening per ansia e depressione prima di prescrivere farmaci che contengano THC. Gli strumenti PHQ-4 e HADS sono descritti di seguito.

Patient Health Questionnaire 4 (PHQ-4)

Il PHQ-4 (in italiano, Questionario per la Valutazione della Salute del Paziente - 4) è uno strumento estremamente sintetico per rilevare sia disturbi d'ansia che depressivi. Utilizzando una scala di quattro punti tipo 'Likert,' il PHQ–2 (per la depressione) e il GAD–2 (per l'ansia) identificano i sintomi principali dei rispettivi disturbi. Il punteggio totale del PHQ-4 integra i punteggi delle sottoscale, offrendo una misura del carico sintomatico, dell'impatto funzionale e della disabilità. Un punteggio elevato indica la necessità di un'ulteriore valutazione clinica.[81, 82]

Scala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

La HADS è ampiamente utilizzata in ambito medico per identificare disturbi d'ansia o depressione ed è considerata valida e affidabile in diversi gruppi di pazienti. Si tratta di uno strumento composto da 14 domande, pensato per valutare i sintomi di ansia e depressione, riducendo al minimo l'influenza delle condizioni fisiche sul punteggio totale. La scala HADS fornisce due punteggi distinti: uno per l'ansia (HADS-A) e uno per la depressione (HADS-D). Attraverso una scala di gravità a 4 punti, un punteggio pari o superiore a 11 in una delle due scale indica la conferma di caso clinico. [83]

Strumenti di valutazione: qualità della vita

Il Sistema di valutazione dei sintomi di Edmonton (ESAS)

È uno strumento semplice e rapido per la valutazione quantitativa dei sintomi, che permette di documentare più sintomi riferiti dal paziente contemporaneamente. I pazienti con malattie terminali in uno stadio avanzato, come i pazienti oncologici, sperimentano un significativo carico di sintomi multipli, che spesso aumentano di intensità nel tempo. I pazienti possono riferire un insieme di sintomi, tra cui affaticamento, dolore, anoressia, appetito, cachessia, dispnea, ansia e depressione, che possono influire negativamente sulla loro qualità della vita e sulle loro funzionalità. L'ESAS è stato ampiamente utilizzato in oncologia e nella cura palliativa per valutare il benessere del paziente.[84]

Stato di Salute [Short Form Survey (SF-12)]

Per stabilire una misura di riferimento sulla qualità della vita correlata alla salute, si può ricorrere al SF-12. [85]

Ampiamente utilizzato per un'analisi sia a livello di paziente che di popolazione, lo strumento Short Form Survey (SF-12) da 12 punti fornisce informazioni sui componenti fisici, mentali e di benessere della salute di un individuo. Il SF-12 è stato convalidato per numerose malattie e condizioni croniche.

Utilizza le stesse otto dimensioni per valutare la salute fisica e mentale, tra cui quattro dimensioni relative alla salute fisica: (1) salute generale (GH), (2) funzionamento fisico (PF), (3) ruolo e salute fisica (RP) e (4) dolore fisico (BP), e quattro dimensioni relative alla salute mentale (5) vitalità (VT), (6) funzionamento sociale (SF), (7) ruolo e stato emotivo (RE) e (8) salute mentale (MH).

Le risposte a ciascuna delle 12 domande dell'SF-12 vengono punteggiate su una scala da 0 a 100 per ciascuna delle otto dimensioni della salute. L'interpretazione dell'SF-12 si basa sul punteggio medio ottenuto.



Modalità di somministrazione

Scelta della via di somministrazione

Bisogna considerare quale forma farmaceutica di somministrazione sia più pratica ed efficace. Un farmaco a base di cannabis di qualità farmaceutica garantisce purezza e uniformità della dose.

Tabella: considerazioni sulla modalità di somministrazione [36-40]

	Inalazione (polmonare)	Mucosa orale (sublinguale/buccale)	Orale (ingestione)
Comparsa	3-10 minuti	30-120 minuti	60-180 minuti
Durata	1-3 ore	6-8 ore	6-12 ore
Biodisponibilità	≤ 40%	≤ 20%	≤ 10%
Vantaggi	Insorgenza rapida dell'effetto, utile per sintomi acuti o episodici, facile da somministrare. Possibilità di titolare la dose a quella ottimale. I vaporizzatori eliminano i danni derivanti dal fumo.	Assorbimento e insorgenza dell'effetto rapidi, azione di lunga durata. Diverse forme farmaceutiche: contagocce, spray a dose misurata, wafer.	Comodo e facile da somministrare.
Svantaggi	Costo iniziale e conoscenza del dispositivo, oltre a un alto livello di destrezza richiesto per preparare la dose per alcuni dispositivi. Possibile odore di cannabis. Potenziale per abuso.	Parte della dose potrebbe essere inghiottita, assorbita e metabolizzata. Richiesta di un alto livello di destrezza per alcuni dispositivi di somministrazione (come i contagocce).	La titolazione è difficile a causa della comparsa ritardata, del metabolismo di primo passaggio, del metabolita psicoattivo 11-OH-THC e della variabilità dovuta al contenuto intestinale (pasti ad alto contenuto di grassi).

Dosaggio

Considerazioni pratiche sul dosaggio

La dose corretta di qualsiasi farmaco a base di cannabis è la dose più bassa possibile che garantisce l'effetto clinico desiderato, con il minor numero di effetti collaterali.

Si dovrebbe utilizzare un protocollo di dosaggio conservativo quando si gestiscono pazienti fragili e anziani, quelli con comorbidità o che assumono più farmaci, in particolare farmaci noti per interagire con i cannabinoidi.

Si possono consultare sia il diagramma di idoneità del paziente offerto sopra, che l'appendice per le tabelle delle interazioni farmacologiche.

La forma farmaceutica influenzerà la biodisponibilità e quindi la dose effettiva somministrata. Per la somministrazione per via mucosa orale, ad esempio, le dosi terapeutiche per il trattamento del dolore vanno da 5 a 40 mg di THC al giorno. Analogamente, per la somministrazione per via inalatoria, le dosi terapeutiche possono variare da 20 a 220 mg di THC al giorno (equivalente a 100 mg fino a 1.000 mg di materiale erbaceo di cannabis al 20%). [86] La quantità di materiale erbaceo di cannabis che viene utilizzata ogni giorno può variare, poiché non tutto il materiale erbaceo contiene la stessa quantità di cannabinoidi attivi che vengono effettivamente vaporizzati e assorbiti nel corpo. Questo potrebbe produrre ≤50% dei cannabinoidi totali disponibili.[31, 33, 35, 87]

Anche se non esistono prove scientifiche che dimostrino i maggiori vantaggi con una dose per inalazione rispetto ad una sublinguale, la modalità di somministrazione per inalazione offre come vantaggio una comparsa degli effetti iniziali più rapida.

La scelta del farmaco a base di cannabis

I prescrittori si trovano generalmente di fronte alla domanda: «Con quale tipo di farmaco a base di cannabis iniziare?» Nel campo della medicina del dolore, così come in ambito oncologico o palliativo, il paziente dovrebbe iniziare con un farmaco contenente THC o con una combinazione di THC:CBD?

È importante ricordare che i farmaci contenenti THC e THC:CBD sono psicoattivi e possono risultare tossici in dosi più elevate. Al contrario, i farmaci a prevalenza di CBD sono psicoattivi ma non intossicanti. Il CBD, rispetto al THC, è meno efficace e potrebbe richiedere dosi molto più alte per ottenere benefici aggiuntivi.

Spesso il CBD viene prescritto per attenuare gli effetti collaterali psicotropi del THC, come l'ansia acuta o l'intossicazione. [23, 35, 48, 88-93] Ad ogni modo, sembra che il CBD non influenzi nessuna delle compromissioni cognitive o dei sintomi psicologici. [94, 95] Inoltre, il CBD non attenua gli altri effetti acuti del THC, inclusi quelli comportamentali, le esperienze soggettive e le capacità cognitive.

La co-somministrazione di CBD non sembra avere alcun effetto sul Tmax, sui metaboliti 11-OH-THC o 11-COOH-THC, né sull'esposizione sistemica totale (AUC ["*area under the time/concentration curve*", ovvero area sotto la curva concentrazione/tempo]). [96] È stato dimostrato che il CBD, dopo una dose orale di 450 mg, può aumentare gli effetti acuti del THC, probabilmente per via dell'inibizione del metabolismo del THC mediato dal citocromo P450. [97]

La maggior parte delle prescrizioni riguarda pazienti con dolore, inclusi quelli in ambito oncologico o in cure palliative. Il THC ha un effetto euforizzante, generando una sensazione di benessere. In alcuni casi, questa euforia può rappresentare un obiettivo clinico desiderato, contribuendo a migliorare il benessere del paziente. Tuttavia, la sensazione di euforia è dose-dipendente, rendendo necessaria una titolazione attenta della dose giornaliera ottimale. Occorre prestare particolare cautela nei pazienti fragili e anziani, poiché sono più sensibili agli effetti neurologici, psicoattivi e all'ipotensione ortostatica indotta dai cannabinoidi.

Titolazione

È necessario un periodo di titolazione per raggiungere la dose personalizzata del paziente.

A seconda dell'indicazione, si suggerisce che, durante la titolazione iniziale, le dosi siano distribuite uniformemente durante la giornata, in base alla risposta e alla tollerabilità del paziente. I pazienti possono aumentare gradualmente la dose fino a raggiungere il dosaggio giornaliero ottimale. È importante che la dose venga titolata lentamente.

Inizia con una dose bassa

Aumentala gradualmente

Mantieni la dose più bassa efficace – rimani con la dose bassa

La maggior parte degli effetti collaterali indesiderati si può prevenire seguendo queste linee guida:

- **basso dosaggio:** è preferibile assumere più piccole dosi nell'arco della giornata, piuttosto che sperimentare con una singola dose elevata. Mantenere un basso dosaggio giornaliero, suddiviso in più somministrazioni.
- **Pazienza:** i cannabinoidi possono avere effetti diversi su ciascun paziente. È importante attendere la comparsa di eventuali effetti prima di modificare la dose. Si consiglia di mantenere lo stesso basso dosaggio per diversi giorni, monitorando eventuali reazioni.
- **Aumento graduale della dose:** dopo alcuni giorni, il paziente può aumentare progressivamente la dose. Dopo ogni incremento, è bene attendere alcuni giorni per monitorare la risposta. È importante informare i pazienti che il raggiungimento della dose ottimale (massimi benefici terapeutici con minimi effetti collaterali) potrebbe richiedere da una a due settimane.

Si raccomanda un monitoraggio regolare nelle fasi iniziali dell'uso terapeutico.

Il paziente deve essere reso consapevole della necessità di interrompere la titolazione della dose quando si verificano effetti indesiderati.

Somministrazione per via inalatoria

Considerazioni pratiche sulla somministrazione

I farmaci a base di cannabis non dovrebbero mai essere somministrati attraverso il fumo. Un vaporizzatore o dispositivo di inalazione di qualità offre ai pazienti un sistema di somministrazione efficace, sicuro e facile da usare. [31, 34, 38, 98]

Esistono particolari variabili che possono influenzare la dose, tra cui:

- la qualità del vaporizzatore o dispositivo d'inalazione;
- il contenuto di cannabinoidi nel materiale erbaceo di cannabis;
- la dimensione della camera del dispositivo che contiene il materiale erbaceo di cannabis;
- la profondità dell'inalazione e tempo di trattenimento del respiro da parte del paziente;
- la vitalità del tessuto polmonare, che influisce sull'assorbimento dei cannabinoidi.

La somministrazione per via inalatoria è raccomandata solo per i pazienti in grado di produrre un flusso d'aria minimo di 10 L/minuto a riposo.

Durante l'inizio della titolazione:

- i pazienti dovrebbero assumere la dose tramite inalazioni singole, con una pausa minima di 10-15 minuti tra un'inalazione e l'altra, fino a quando il paziente non raggiunge la dose ottimale.

Per ottimizzare la regolarità delle dosi inalate:

- durante la somministrazione, i pazienti dovrebbero essere istruiti a inalare il vapore per un massimo di cinque secondi dal dispositivo e trattenere il respiro per 5-10 secondi dopo ogni inalazione.
- Le inalazioni devono essere costanti e delicate. Se l'inalazione si rivelasse essere troppo rapida o troppo forte, il paziente potrebbe iniziare a tossire, avvertire bruciore nel palato molle o provare una sensazione di stordimento.

Per ridurre o eliminare l'esposizione al fumo passivo di vapore espirato:

- i farmaci a base di cannabis inalati dovrebbero essere somministrati in un ambiente ben ventilato.
- L'uso in presenza di bambini deve essere strettamente evitato.

Esempio pratico: somministrazione per via inalatoria per il dolore

Materiale erbaceo di cannabis contenente il 22% di THC, somministrato tramite dispositivo vaporizzatore:

- dosaggio iniziale: 100 mg di materiale erbaceo (22 mg di THC) tre volte al giorno, a seconda dell'indicazione. Si consiglia di iniziare la somministrazione la sera.
- Dopo due giorni, in base alla risposta e agli eventuali effetti collaterali, la dose può essere aumentata o ridotta.
- Con il THC, il dosaggio è auto-limitante: la risposta individuale e gli effetti collaterali determineranno il limite massimo di assunzione di questo farmaco. È stato osservato che aumentare il contenuto di THC nelle dosi inalate comporta un effetto maggiore nella riduzione del dolore. [44, 56]
- Dopo aver raggiunto la dose massima tollerata, è necessaria una valutazione clinica del paziente.
- Da quel punto in poi, il prescrittore decide se aumentare ulteriormente la dose fino alla dose giornaliera totale raccomandata.

Materiale erbaceo di cannabis

Il materiale erbaceo di cannabis di qualità farmaceutica contiene quantità consistenti e misurabili di cannabinoidi, garantendo la ripetibilità del dosaggio e la possibilità di regolare efficacemente la dose tramite titolazione. Le specifiche minime di qualità devono garantire un contenuto standard di cannabinoidi e umidità, e che il materiale sia privo di contaminanti come microrganismi, pesticidi e metalli pesanti. [16, 99-103]

Tabella: contenuto per 1 g di cannabinoidi contenuto nel materiale erbaceo di cannabis

% cannabinoidi nel materiale erbaceo	Contenuto per 100 mg	Contenuto per 1 g
THC: 22% CBD: < 1%	THC: 22 mg CBD: < 1 mg	THC: 220 mg/g CBD: < 10 mg/g
THC: 6,3% CBD: 8%	THC: 6,3 mg CBD: 8 mg	THC: 63 mg/g CBD: 80 mg/g
CBD: 9% THC: < 1%	CBD: 9 mg THC: < 1 mg	CBD: 90 mg/g THC: < 10 mg/g

Somministrazione per mucosa orale

«...l'olio di cannabis sublinguale è facile da titolare [dato che] sono disponibili preparazioni standardizzate.»

Dr Ruben van Coevorden: enfatizzando l'importanza delle preparazioni standardizzate

Considerazioni pratiche sulla somministrazione

La somministrazione tramite mucosa orale (sublinguale e buccale) offre una comparsa degli effetti più rapida rispetto alle dosi orali. Una mucosa sana assorbirà questi farmaci lipofili più rapidamente. Alcune modalità di dosaggio richiedono un dispositivo medico, come un contagocce o una siringa. I wafer o gli spray aumentano la velocità di assorbimento. [42, 46]

Il volume della dose influisce sia sulla velocità di assorbimento che sul rischio di ingestione accidentale. Una dose ingerita verrà assorbita in modo inefficace e sarà ampiamente metabolizzata.

Tabella: contenuto di cannabinoidi nelle forme farmaceutiche sublinguali con siringa o pipetta/contagocce

Soluzione di 10 mL	Contenuto per mL	0,05 mL (2 gocce)
THC: 2%	THC: 20 mg	THC: 1 mg
THC: 1,3% CBD: 2%	THC: 13 mg CBD: 20 mg	THC: 0,65 mg CBD: 1 mg
CBD: 2%	CBD: 20 mg	CBD: 1 mg
CBD: 10%	CBD: 100 mg	CBD: 5 mg

Tabella: dosaggio per via mucosa orale con siringa o pipetta/contagocce [104]

Giorno	Usando una siringa	Usando una pipetta/contagocce
1-2	0,05 mL, 3 tre volte al giorno	tre volte al giorno, 2 gocce (anziani 1 goccia)
3-4	0,1 mL, 3 tre volte al giorno	tre volte al giorno, 3 gocce
6-5	0,15 mL, 3 tre volte al giorno	tre volte al giorno, 5 gocce
7-8	0,2 mL, 3 tre volte al giorno	tre volte al giorno, 7 gocce
da 9 in poi	fino ad un massimo di 0,25 mL, 3 tre volte al giorno	fino ad un massimo di 10 gocce, tre volte al giorno

Esempio pratico: dosaggio sublinguale per il dolore

- Soluzione sublinguale al 1,3% di THC e 2% di CBD in un flacone da 10 mL, contenente 13 mg/mL di THC e 20 mg/mL di CBD, somministrata tramite pipetta o contagocce.
- Dosaggio iniziale: due gocce (0,05 mL) tre volte al giorno. Si consiglia di iniziare la somministrazione la sera.
- Dopo due giorni, in base agli effetti e ai possibili effetti collaterali, aumentare il dosaggio a tre gocce, tre volte al giorno.
- La dose massima consigliata è di dieci gocce (0,25 mL) tre volte al giorno. Con questa dose, il paziente assume 9,75 mg di THC e 15 mg di CBD al giorno.
- Dopo aver raggiunto questa dose, è necessaria una valutazione clinica del paziente.
- Da questo punto in poi, il prescrittore decide se aumentare ulteriormente la dose fino alla dose giornaliera totale raccomandata.

Somministrazione per via orale

Considerazioni pratiche sulla somministrazione

La somministrazione orale è una forma di dosaggio meno precisa, caratterizzata da un'insorgenza ritardata, una variabilità nell'intensità degli effetti e una durata variabile degli effetti desiderati. [30, 50, 56]

La somministrazione orale presenta un'insorgenza lenta. Il tasso di assorbimento è influenzato dalla fisiologia intestinale, dalla dieta e dalla salute generale dello stomaco. I cannabinoidi vengono assorbiti nel tratto gastrointestinale e metabolizzati nel fegato. Il metabolismo di primo passaggio produce 11-OH-THC, un metabolita attivo del THC che può avere effetti intossicanti a dosi elevate.

La bassa biodisponibilità (<20%) rende difficile titolare la dose con precisione.

L'intervallo di dosaggio per il THC orale varia da 2,5 mg a 40 mg al giorno, mentre per il CBD, l'intervallo inizia da 750 mg al giorno negli adulti.

Nota speciale: dosaggio per l'epilessia

«Da quando prescrivo il CBD, non ho osservato reazioni avverse di tipo psichiatrico. Tuttavia, nel caso del THC, ho riscontrato effetti psicotropi in un bambino, che sono migliorati dopo la sospensione del trattamento. Quando prescrivo il CBD, valuto sempre le possibili interazioni con il clobazam; può essere utile misurare la concentrazione plasmatica se il bambino manifesta sonnolenza o sedazione.

Raramente si osserva anche un'interazione con l'acido valproico, dovuta a un aumento degli enzimi epatici. In genere, questo non comporta complicazioni, ma deve essere considerato nei bambini con sindrome di Lennox-Gastaut.

Il CBD, invece, non presenta interazioni con la fenfluramina, che è prescritta per i bambini con sindrome di Dravet.»

Professor Dr Gerhard Kurlemann: considerazioni su un periodo di prova specifico per il CBD

Epidiolex®, soluzione orale di CBD (100 mg/mL), ha ricevuto l'approvazione della US-FDA [Food and Drug Administration degli Stati Uniti] nel 2018 e successivamente in altri paesi per il trattamento delle crisi epilettiche associate alla sindrome di Lennox-Gastaut, alla sindrome di Dravet o al complesso della sclerosi tuberosa in pazienti di età pari o superiore ad 1 anno.

Figura: dosaggio con soluzione orale di CBD

Tipo di dose	2,5-10 mg/kg/ giorno	Dosaggio massimo
Soluzione orale	2,5-10 mg/kg/ giorno	dose massima di 20 mg/kg/giorno

- Il dosaggio iniziale raccomandato è di 2,5 mg/kg per via orale due volte al giorno (5 mg/kg giorno).
- Dopo una settimana, la dose può essere aumentata ad una di mantenimento di 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/giorno).
- In base alla risposta clinica individuale e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a una dose di mantenimento massima raccomandata di 10 mg/kg due volte al giorno (20 mg/kg/giorno).
- Si raccomanda la somministrazione per via orale. Si consiglia di mantenere una somministrazione costante rispetto ai pasti, poiché il cibo può influenzare i livelli plasmatici nel sangue.

Per le informazioni complete sulla prescrizione di Epidiolex®, consultare le risorse online.[56]

Avvertenze e precauzioni

La totale comprensione del profilo di tolleranza dei farmaci a base di cannabis è complicata dalla variabilità nei disegni di studio, dalle specifiche indicazioni cliniche analizzate, dalla qualità del farmaco e dalla dose e forma di somministrazione scelte. [3, 4, 8, 64, 71, 105, 106]

Con lo sviluppo dei farmaci a base di cannabis, nuovi prodotti e dispositivi di somministrazione sono disponibili sul mercato. Questa rapida crescita, apparentemente inarrestabile, comporta un aumento esponenziale del rischio di reazioni avverse, interazioni farmacologiche e uso improprio dei farmaci in popolazioni specifiche.

Le reazioni avverse ai farmaci, così come i problemi di qualità o tollerabilità dei medicinali, dovrebbero sempre essere segnalati nell'ambito delle attività di monitoraggio continuo. Ciò premesso, è importante distinguere tra effetti collaterali, effetti avversi e reazioni avverse ai farmaci: un effetto avverso è un effetto sfavorevole che può rientrare tra gli effetti collaterali previsti di un farmaco. Una reazione avversa a un farmaco, invece, è un effetto nocivo, inaspettato o non intenzionale, sospettato di essere causato o associato all'uso di un medicinale.

Si raccomanda di consultare un centro antiveleni regionale e un medico specializzato in tossicologia per tutte le esposizioni "tossiche" sintomatiche.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali documentati possono essere primari o secondari potendosi verificare durante un percorso di cura con un farmaco. Gli effetti collaterali possono essere sia terapeutici che avversi. Il profilo degli effetti collaterali dipende dalla specificità del farmaco: THC e CBD potrebbero essere considerati farmaci cosiddetti sporchi, cioè, che possiedono azioni multiple.

Il Δ-9-THC e il CBD sono generalmente ben tollerati dai pazienti e presentano pochi effetti collaterali gravi. I cannabinoidi hanno un ampio indice terapeutico e non sono stati segnalati incidenti fatali dovuti a sovradosaggio. [71, 107] Tuttavia, gli effetti soporiferi degli anticonvulsivanti non dovrebbero essere confusi con l'effetto potenziale di sovradosaggio del CBD. Allo stesso modo, i cali di attenzione e di abilità psicomotoria dovuti a sovradosaggio di THC non dovrebbero essere confusi con gli effetti collaterali delle benzodiazepine.

Gli effetti collaterali comuni di THC e CBD sono elencati nelle tabelle sottostanti. Nei pazienti adulti, la maggior parte degli effetti collaterali è di natura lieve e transitoria, e si risolve nel giro di poche ore in linea con i livelli sierici di THC, a seconda della dose e della via di somministrazione. Il rischio viene eliminato se la sostanza viene titolata lentamente. [48, 108, 109] È importante ricordare che gli effetti collaterali non devono essere confusi con gli effetti di farmaci assunti contemporaneamente.

Effetti collaterali del THC

Gli effetti indesiderati del THC, classificati da comuni a rari, dipendono dalla via di somministrazione, dalla concentrazione di cannabinoidi e dalla dose totale assunta. [48, 50, 56, 108].Gli effetti collaterali più frequenti si manifestano con alte dosi di THC, con un'incidenza superiore rispetto al placebo. Tra i più comuni si riscontrano vertigini, sonnolenza, arrossamento degli occhi per dilatazione microvascolare, secchezza delle fauci e stimolazione dell'appetito.

Effetti collaterali del CBD

Il CBD agisce sull'organismo attraverso molteplici processi. [49, 110] Sulla base dei dati clinici disponibili, seppur limitati, il CBD sembra essere un farmaco potenzialmente sicuro. [49, 73] [111] A differenza del THC, il CBD non influisce sulla frequenza cardiaca o sulla pressione sanguigna in condizioni normali. Negli adulti, di solito, la somministrazione di dosi elevate non porta alla comparsa di effetti collaterali significativi. [101, 111, 112]

Rimangono comunque molte incognite sull'uso di dosi elevate e prolungate di CBD. [63, 64] In ambito pediatrico, alcuni pazienti hanno riportato un peggioramento del controllo dei sintomi ed effetti collaterali come sonnolenza, alterazione della funzionalità epatica e diarrea, soprattutto con alte dosi. Altri effetti avversi noti del CBD includono affaticamento, riduzione dell'appetito e perdita di peso. [56, 63, 71, 73, 101, 113, 114]

Nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente nei pazienti pediatrici, vengono spesso prescritte alte dosi di CBD (20 mg/kg/giorno) in aggiunta alla terapia antiepilettica stabile. Questi pazienti sembrano essere più vulnerabili agli effetti gastrointestinali avversi e all'aumento dei livelli di transaminasi epatiche. [71, 107] Inoltre, gli effetti sedativi degli anticonvulsivanti non devono essere confusi con un potenziale sovradosaggio di CBD.

Quando si interrompe un trattamento con alte dosi di CBD, la riduzione della dose dovrebbe avvenire in modo graduale. Se il CBD viene utilizzato come farmaco antiepilettico, l'interruzione improvvisa dovrebbe essere evitata, quando possibile, per ridurre il rischio di aumento della frequenza delle crisi epilettiche o stato epilettico. [56]

Nei pazienti trattati con CBD, è necessario eseguire un esame dei livelli sierici di transaminasi epatiche e bilirubina totale prima di iniziare il trattamento. Durante la terapia, se il paziente sviluppa segni clinici o sintomi suggestivi di disfunzione epatica, i livelli di transaminasi e bilirubina devono essere misurati tempestivamente. Se necessario, il trattamento deve essere interrotto o sospeso. [56]

Tabella: probabilità delle reazioni avverse del THC

Comuni ≥ 1% a < 10%	Non comuni ≥ 0,1% a < 1%	Rari ≥ 0,01% a < 0,1%
Capogiro	Euforia (con dosi elevate)	Ipotensione ortostatica
Sonnolenza	Vista offuscata	Paranoia/psicosi indotta da sostanze
Fauci secche e occhi arrossati	Mal di testa	Depressione
Stimolazione dell'appetito (alcuni pazienti possono trarne benefici)	Nausea (con dosi elevate)	Atassia/mancanza di coordinazione
Intossicazione (con dosi elevate)	Ansia (nei pazienti non abituati al THC e con dosi elevate)	Tachicardia (dopo la titolazione)
	Nausea e vomito (con dosi elevate)	Sindrome dell'iperemesi da cannabinoidi [109]
	Diarrea (con dosi elevate)	

Tabella: probabilità degli effetti collaterali del CBD (in particolare con dosi elevate)

Comuni ≥ 1% a < 10%	Non comuni ≥ 0,1% a < 1%	Rari ≥ 0,01% a < 0,1%
Sopore	Affaticamento	Infezioni
Sonnolenza	Malessere	
Diminuzione dell'appetito	Astenia	
Diarrea (con cosi elevate di CBD)	Diarrea	
Ansia	Perdita di peso	
Nausea	Rash	
Effetti cognitivi	Insonnia	
Febbre	Disturbi del sonno	
Funzione epatica anormale Aumento delle transaminasi	Scarsa qualità del sonno	

Dosaggio massimo

Verso una definizione di dosaggio massimo

Mentre esistono raccomandazioni per la dose giornaliera, non esiste una dose massima fissa per il THC.

Definire una dose massima è difficile, dato che la variabilità introdotta dalla modalità di somministrazione (via di somministrazione), dalla biodisponibilità, dalla risposta del paziente e dalla durata del trattamento influiscono sulla dose. Per il THC in particolare, il dosaggio è auto-limitante, dove il limite massimo della dose è marcato dalla risposta individuale e dagli effetti collaterali.

I cannabinoidi hanno un ampio indice terapeutico, e gli effetti collaterali derivanti da dosi elevate sono influenzati da diverse variabili, generalmente transitorie e dipendenti dal tempo e dalla dose.

Durante il periodo di titolazione, possono manifestarsi effetti indesiderati generalmente lievi, che di solito si risolvono entro pochi giorni.

La maggior parte degli effetti collaterali è causata da dosi elevate ed è influenzata da frequenza di somministrazione, via di somministrazione, interazioni con altri farmaci concomitanti. [71, 100]

Le caratteristiche terapeutiche delle dosi elevate di THC

Il THC è responsabile di una serie di effetti. [57, 58]

- Per dose intossicante si intende una serie di effetti transitori di natura fisiologica e neurologica, tra cui compromissione dell'attenzione, della memoria, delle prestazioni psicomotorie, della memoria a breve termine e un aumento della frequenza cardiaca. I pazienti non abituati al THC possono essere più sensibili e sperimentare intossicazione a dosi più basse. I pazienti pediatrici potrebbero manifestare sintomi più gravi, tra cui effetti negativi a livello cardiaco, del sistema nervoso centrale (SNC) e del tratto gastrointestinale.
- Con dosi elevate di THC, possono verificarsi episodi di risate incontrollate, sensazioni di felicità ed energia, nonché cambiamenti nella percezione dell'ambiente circostante (colori, suoni), anche se clinicamente meno significativi. Alcuni pazienti possono sperimentare sensazioni acute di ansia. Dosi elevate per via orale di THC possono intensificare le reazioni di intossicazione causate dall'11-OH-THC, un metabolita del THC con un forte effetto psicoattivo.
- Con il passare del tempo, l'intossicazione evolve in una sensazione di benessere e rilassamento (dopo 30 minuti dall'inalazione e oltre 3 ore dopo una dose orale, a seconda della quantità totale assunta). Nella maggior parte dei pazienti, questi sintomi sono lievi e generalmente ben tollerati.

Strategie per mitigare gli effetti collaterali del THC

La risposta del paziente al THC è influenzata da diversi fattori, tra cui l'esperienza pregressa con il THC, le aspettative e l'atteggiamento nei confronti del trattamento e l'ambiente in cui il farmaco viene assunto.

In caso di sovradosaggio di THC, nella maggior parte dei casi è sufficiente che il paziente si sieda o si sdrai in un luogo tranquillo e confortevole, preferibilmente in compagnia di una persona familiare con cui parlare.

Se gli effetti collaterali risultassero sgradevoli per il paziente, il prescrittore dovrebbe:

- mantenere bassa la dose giornaliera totale di THC;
- è consigliabile aumentare lentamente la dose per favorire lo sviluppo di tolleranza agli effetti psicoattivi, soprattutto nei pazienti non abituati al THC. Nei pazienti anziani o fragili, la titolazione dovrebbe avvenire ancora più lentamente.

In caso di sviluppo di tolleranza al THC, considerare un periodo senza cannabinoidi di almeno 48 ore, preferibilmente più lungo.

Interazioni farmacologiche

Fare riferimento all'**Appendice: interazioni farmacologiche**

I farmaci a base di cannabis possono interagire con altri medicinali, e il rischio aumenta se un paziente assume più farmaci contemporaneamente. La maggior parte dei pazienti probabilmente assumerà anche altri farmaci in concomitanza.

Gli studi esistenti hanno dimostrato tossicità e/o perdita di efficacia dei farmaci concomitanti. Le interazioni farmacologiche con THC e CBD possono avvenire sia per interazioni farmacocinetiche che farmacodinamiche.

Esistono interazioni farmacologiche clinicamente significative, ma non vi è alcun farmaco che non possa essere utilizzato con i cannabinoidi, se necessario.

Le interazioni farmacologiche con THC e CBD possono avvenire sia per interazioni farmacocinetiche che farmacodinamiche.

Interazioni farmacocinetiche

Sia il THC che il CBD sono substrati per gli enzimi CYP450, principalmente presenti nel fegato e nell'intestino tenue. Il THC è metabolizzato da CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19. Il CBD è un substrato per CYP3A4 e CYP2C19. Ciò implica che altri farmaci che inducono o inibiscono questi enzimi possono influenzare i livelli plasmatici di THC e/o CBD, e, quindi, potenziare o ridurre l'attività dei cannabinoidi. [109, 117, 118]

Analogamente, il THC e il CBD possono inibire gli enzimi che metabolizzano i farmaci tramite CYP3A4 (principalmente CBD), CYP2C9 (sia THC che CBD), 2C19 (principalmente CBD), CYP2B6 (THC e CBD).

I cannabinoidi possono anche aumentare la clearance dei farmaci che subiscono il metabolismo tramite CYP1A2 (clozapina, olanzapina e teofillina). Il CBD può inibire la glicoproteina-p (trasportatore di farmaci), con conseguente aumento del rischio di tossicità di questi substrati (sovrapposizione con i substrati di CYP3A4). Il THC-COO-glucuronide (THC inattivo) è anche un inibitore degli enzimi P450. [119]

Interazioni farmacodinamiche

Le interazioni più comuni si verificano con sedativi o farmaci ad azione sedativa, come alcol, oppioidi, benzodiazepine, antidepressivi triciclici e antistaminici, che possono aumentare il rischio di compromissione cognitiva e psicomotoria. Il THC può accentuare effetti come tachicardia, ipertensione e ritenzione idrica se assunto in concomitanza con amfetamine, cocaina, farmaci noradrenergici e sostanze con forte attività anticolinergica. Gli effetti sedativi del CBD in dosi alte possono essere amplificati dall'uso di anticonvulsivanti. [71, 109]

Pertanto, i prescrittori dovrebbero mostrare cautela nel somministrare cannabinoidi a pazienti che assumono questi o altri agenti simili. In particolare, i prescrittori dovrebbero monitorare attentamente le risposte di pazienti fragili o anziani, e di pazienti con condizioni croniche, come malattie epatiche e renali. [71, 109]

Controindicazioni

Esistono alcune controindicazioni assolute e relative all'uso di cannabinoidi. I cannabinoidi presentano importanti e numerose interazioni farmacologiche che possono alterare la farmacocinetica o la farmacodinamica.

Di conseguenza, i farmaci a base di cannabis sono controindicati in caso di gravidanza, disturbi psichiatrici, dipendenza da sostanze, malattie renali o epatiche, malattie cardiovascolari e nei pazienti anziani e fragili. [71]

Tabella 1: controindicazioni

Controindicazioni	Considerazioni terapeutiche
Età consigliata	I farmaci contenenti THC dovrebbero essere evitati nei pazienti giovani, dato il rischio potenziale per lo sviluppo, [69, 76] Pertanto, dovrebbe essere opportuno prescrivere THC a pazienti di età inferiore ai 25 anni solo quando i benefici superino i rischi. [69-71]
Gravidanza e allattamento	Il THC, il CBD e i loro metaboliti sono presenti nel liquido placentare e nel latte materno. L'assunzione di cannabinoidi durante la gravidanza potrebbe influenzare lo sviluppo del feto. L'uso di farmaci a base di cannabis non è raccomandato prima del concepimento e durante l'allattamento. Si consiglia l'uso di un contraccettivo affidabile per tutta la durata del trattamento e per diversi mesi dopo la sua interruzione.
Psicosi anamnesi familiare o personale	Evitare l'uso di farmaci che contengano THC, poiché possono aggravare le condizioni di pazienti con anamnesi familiare o personale di rischio ereditario per psicosi o altre condizioni psichiatriche (schizofrenia o depressione). La capacità dei cannabinoidi di influenzare indirettamente i livelli di dopamina cerebrale può avere un impatto negativo sul funzionamento dei pazienti affetti da psicosi. Ansia e depressione possono manifestarsi anche in individui non predisposti, specialmente in caso di assunzione di dosi molto elevate di THC. Non è ancora stato stabilito un collegamento diretto tra cannabinoidi e psicosi.
Dipendenza uso improprio di sostanze, incluso della cannabis	Il THC ha un effetto euforizzante e può indurre a comportamenti di dipendenza verso la sostanza in alcuni pazienti. [65, 69] I farmaci che contengono THC devono essere prescritti con particolare cautela in pazienti hanno una familiarità per uso problematico di sostanze. Le evidenze scientifiche suggeriscono che il rischio di sviluppare dipendenza dalla cannabis a scopo terapeutico è minimo. La dose raccomandata per l'uso medico è solitamente inferiore a quella utilizzata a scopo ricreativo, e la supervisione di un medico è sempre necessaria per la gestione e il monitoraggio del paziente. L'uso di alte dosi di cannabis medicinale per lunghi periodi potrebbe portare a un'escalation della dose e a un uso improprio. L'interruzione improvvisa del trattamento può causare sintomi di astinenza, tra cui irrequietezza lieve, irritabilità, insonnia, sogni vividi e riduzione dell'appetito.

Tabella 2: controindicazioni

Controindicazioni	Considerazioni terapeutiche
Malattie epatiche e renali	Le malattie epatiche e renali possono determinare alterazioni significative nel metabolismo dei farmaci, rendendo necessarie riduzioni del dosaggio. Gli effetti di THC e CBD possono essere significativamente diversi nei pazienti affetti da patologie epatiche. I cannabinoidi sono inoltre associati alla progressione della fibrosi nell'epatite C. Se i cannabinoidi vengono inclusi nel regime terapeutico, è necessario un monitoraggio continuo per garantire che il dosaggio assunto non superi la capacità metabolica del paziente.
Malattie cardiovascolari angina, aritmie cardiache, sindrome di Brugada	In sovradosaggio di THC potrebbe causare ipertensione acuta e/o tachicardia. Il THC può comportare un incremento dei rischi di infarto miocardico (IM), ritenuto secondario a una combinazione di tachicardia, e aumento della pressione sanguigna, portando a una combinazione pericolosa di aumento della gittata cardiaca e della domanda di ossigeno da parte del cuore. [120] Subito dopo l'inalazione, esiste un rischio maggiore di infarto miocardico durante un'ora dall'inalazione di THC, mentre il rischio diminuisce rapidamente con il tempo.
Ipersensibilità	Il farmaco non dovrebbe essere somministrato a pazienti con ipersensibilità nota o sospetta ai cannabinoidi, o a qualsiasi eccipiente del farmaco. Se, dopo l'inizio del trattamento, il paziente manifestasse reazioni di ipersensibilità, il farmaco dovrà essere interrotto immediatamente.
Pazienti anziani	In generale, la selezione del dosaggio per un paziente anziano dovrebbe essere cauta, iniziando dalla parte bassa del range di dosaggio, e tenendo in considerazione la maggiore frequenza di ridotte funzionalità epatica, renale o cardiaca, e di malattie o terapie concomitanti (politerapia). I pazienti anziani e fragili sono più sensibili agli effetti neurologici, psicoattivi e posturali-ipotensivi (ipotensione ortostatica) dei cannabinoidi. Soprattutto nei pazienti anziani soggetti a cadute e con demenza.

Interruzione del trattamento

In caso di reazioni avverse inaccettabili, è opportuno ridurre il dosaggio e, se necessario, sospendere gradualmente o interrompere l'assunzione del farmaco. In caso di interruzione del farmaco, può essere applicata una titolazione del dosaggio.

Per i pazienti che assumono dosi elevate di THC, è possibile prevedere una riduzione della titolazione dei prodotti a base di THC prima dell'interruzione. La sospensione improvvisa del THC può causare sintomi di astinenza, come irrequietezza, irritabilità, lievi disturbi del sonno e dell'appetito. Può comparire un desiderio di cannabinoidi e instabilità emotiva. Durante il periodo di *wash out*, potrebbero verificarsi fluttuazioni nei livelli di THC e del suo metabolita attivo (11-OH-THC), rilasciati dai tessuti adiposi.

La riduzione della titolazione è particolarmente indicata per i pazienti che assumono anticonvulsivanti in concomitanza. Quando il THC è utilizzato come supporto ai farmaci antiepilettici, è importante evitare, se possibile, l'interruzione improvvisa per ridurre il rischio di un aumento delle crisi epilettiche o dello stato epilettico. Anche nel caso del CBD ad alte dosi, è fondamentale ridurre il dosaggio in modo progressivo per evitare complicazioni. [56]

Considerazioni generali

Costi dei farmaci

Poche assicurazioni sanitarie private, o sistemi sanitari nazionali, sovvenzionano farmaci a base di cannabis. Ciò dipende dal fatto che questi farmaci non sono trattamenti di prima linea, non sono considerati farmaci essenziali e sono generalmente non approvati. Sebbene gli studi clinici siano in rapido crescimento, solo pochi farmaci dispongono di dati clinici che li supportino come equivalenti o migliori, rispetto ai trattamenti attualmente disponibili nei sistemi di convenzione.

Di conseguenza, i pazienti sono costretti a sostenere personalmente l'intero costo dei farmaci a base di cannabis. L'accessibilità economica dei farmaci potrebbe, dunque, influire sul piano terapeutico del paziente.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Qualsiasi sostanza che interferisce con le funzioni cognitive e psicomotorie può compromettere attività complesse come la guida. Gli effetti del THC sulla guida sono moderati e paragonabili a quelli di una bassa dose di alcol. L'alterazione delle capacità motorie e cognitive è più pronunciata nei pazienti non abituati al THC e può essere accentuata dall'assunzione concomitante di alcol o farmaci sedativi, come benzodiazepine e antipsicotici.

I prescrittori e i farmacisti devono essere consapevoli di tutte le possibili interazioni farmacologiche che possono causare sonnolenza o sedazione.

I pazienti che assumono farmaci contenenti THC sono esposti a rischio di positivo nei test per cannabis condotti nel fluido orale, anche se non sono compromessi. Ci sono Paesi in cui è illegale guidare o utilizzare macchinari quando sono presenti tracce di THC nelle urine o nel sangue. Pertanto, i pazienti dovrebbero essere informati sui rischi legati alla guida e all'utilizzo di macchinari, evitando tali attività durante la fase iniziale del trattamento e nelle ore immediatamente successive a ciascuna somministrazione. [121]

L'EFIC [European Pain Federation, Federazione Europea del Dolore] raccomanda che i professionisti sanitari avvisino i pazienti di non guidare affatto se stanno iniziando o modificando una terapia con farmaci a base di cannabis, fino a quando non abbiano raggiunto un dosaggio stabile per 5-7 giorni.

I pazienti non dovrebbero guidare sotto l'effetto dei farmaci a base di cannabis e dovrebbero evitare il consumo di alcol. Inoltre, questi farmaci non dovrebbero essere prescritti a soggetti con professioni che richiedono la guida, come tassisti, autotrasportatori e conducenti di ambulanze.

Si raccomanda una valutazione medica per determinare l'idoneità al lavoro nei pazienti impiegati in attività in cui esiste un potenziale rischio per sé stessi o per gli altri. [5]

Viaggiare

Nel mondo, la situazione regolatoria varia da paese a paese. Alcuni paesi consentono l'uso di farmaci a base di cannabis, mentre altri hanno leggi molto severe che li vietano.

Bisognerebbe informarsi presso l'Ambasciata del paese di transito e di destinazione finale prima del viaggio. Inoltre, la Commissione internazionale per il controllo degli stupefacenti [INCB, International Narcotics Control Board] ha informazioni sugli accordi internazionali che regolano il trasporto di farmaci attraverso i confini, disponibili su: https://www.incb.org/incb/en/travellers/index.html

Cogestione

A livello globale, la prescrizione di farmaci a base di cannabis avviene prevalentemente in ambito ambulatoriale. Tuttavia, alcuni pazienti potrebbero portare con sé questi farmaci da casa quando vengono ricoverati in ospedale o in *hospice*, sollevando importanti questioni relative alla gestione delle terapie concomitanti e alla continuità delle cure.

«Quando prescrivo farmaci a base di cannabis, fornisco sempre al paziente un opuscolo sul corretto utilizzo di questi farmaci. Lo stesso opuscolo viene inserito nel fascicolo digitale del paziente e comunicato al suo medico di base per facilitare la trasparenza.»

Infermiera Metta Bunk:
sull'importanza di una comunicazione trasparente

Uso perioperatorio

I pazienti in trattamento con farmaci a base di cannabis richiedono un'attenzione particolare durante il periodo perioperatorio.

Durante questa fase, è fondamentale che gli anestesisti siano a conoscenza di tutti i farmaci che il paziente sta assumendo. Gli effetti acuti dei cannabinoidi, in particolare del THC, possono influenzare il sistema polmonare, cardiovascolare e nervoso centrale. [8, 122] Non esistono attualmente raccomandazioni univoche su quando interrompere i farmaci a base di cannabis prima di un intervento chirurgico. Le linee guida pubblicate variano da 6-8 ore fino a dieci giorni prima dell'intervento.

La questione sull'uso di farmaci a base di cannabis (incluso l'uso ricreativo) dovrebbe essere discussa dall'anestesista durante la visita di preanestesia. Si dovrebbero raccogliere informazioni sulla durata dell'uso, frequenza, via di somministrazione, tipo di farmaco (THC, THC:CBD, CBD) e dose giornaliera totale.

Per la fase intra-operatoria, alcuni studi hanno suggerito che esistano effetti antagonisti tra il propofol e i cannabinoidi, richiedendo dosaggi più elevati di propofol per l'induzione dell'anestesia. [123] La somministrazione cronica di cannabinoidi può aumentare il rischio di bradicardia, arresto sinusale e vasospasmo coronarico nel paziente. I cannabinoidi somministrati per inalazione prima di un intervento chirurgico possono causare un aumento della reattività delle vie aeree e un conseguente aumento di tosse, secrezioni e sibili respiratori.

Durante il periodo postoperatorio, bisogna essere consapevoli di una potenziale sindrome di astinenza da cannabis. [124] Dopo una settimana dalla sospensione improvvisa dei cannabinoidi, come il THC, i pazienti che manifestano almeno tre o più dei seguenti sintomi sono considerati in astinenza: irritabilità, nervosismo o ansia, difficoltà nel dormire, diminuzione dell'appetito o perdita di peso, umore flesso e qualsiasi sintomo fisico, come dolore addominale, tremori, sudorazione, febbre, brividi o mal di testa.

Dal punto di vista postoperatorio, i pazienti trattati con cannabinoidi, come il THC, sembrano ottenere punteggi più elevati nella scala del dolore e sperimentare disturbi del sonno, sebbene ciò possa anche rappresentare una manifestazione della sindrome da astinenza da THC. Alcuni pazienti potrebbero portare il proprio farmaco a base di cannabis per l'uso postoperatorio. Tuttavia, i farmaci a base di cannabis non sembrano essere efficaci per la prevenzione o il trattamento della nausea e del vomito postoperatorio, né per la gestione del dolore acuto postoperatorio.

Fare riferimento all'Appendice per le tabelle: **interazioni farmacologiche**

Riepilogo della prescrizione

I pazienti devono comprendere i rischi e i benefici dei farmaci a base di cannabis. Quindi, la prescrizione deve essere guidata dalle proprietà farmacocinetiche della forma farmaceutica scelta, dall'influenza delle comorbidità del paziente e dalle potenziali interazioni farmacologiche, insieme ad un monitoraggio regolare per valutarne il beneficio terapeutico. [59]

Considerazioni importanti

- Comunicazione chiara e coerente: spiegare accuratamente il regime terapeutico al paziente.
- Rivedere attentamente tutti i farmaci assunti dal paziente prima di iniziare il trattamento.
- Non prescrivere farmaci contenenti THC ai pazienti che assumono alte dosi di oppiacei o benzodiazepine. Se si intende prescrivere farmaci a base di cannabis contenenti Δ-9-THC (soprattutto a dosaggi elevati), valutare la riduzione graduale delle dosi elevate di oppioidi (>90 mg di morfina equivalente al giorno) e benzodiazepine.
- Gli effetti sedativi del CBD ad alte dosi possono aumentare quando è somministrato insieme ad anticonvulsivanti; questi pazienti devono essere monitorati durante il trattamento.
- È necessaria particolare cautela nei pazienti con storia di malattie mentali, patologie cardiovascolari, insufficienza renale o epatica, negli anziani e nei pazienti fragili, così come nei soggetti affetti da demenza.
- I pazienti devono essere consapevoli che il trattamento potrebbe essere interrotto se non si osservasse un beneficio clinico evidente.

Piano terapeutico

Dopo aver condotto una valutazione clinica approfondita, è necessario stabilire un piano terapeutico insieme al paziente e, se opportuno, ai suoi familiari o assistenti. Il piano terapeutico fornisce informazioni sugli obiettivi della terapia, sulla durata prevista e sulle evidenze documentate a supporto dei farmaci utilizzati. Inoltre, include indicazioni per il paziente su come individuare e mantenere il dosaggio ottimale giornaliero, gestire eventuali modifiche ad altri farmaci assunti, ridurre il rischio di effetti collaterali e di interazioni farmacologiche, valutare sicurezza ed efficacia del trattamento e definire un piano per la sospensione del trattamento, se necessario.

Il paziente deve essere informato che la fase di prova iniziale del trattamento con il farmaco a base di cannabis non supererà le dodici settimane. Nei pazienti ricoverati, un periodo di prova di quattro settimane potrebbe essere più appropriato. Al termine del periodo di prova, si valuterà se il farmaco ha dimostrato un'efficacia sufficiente con effetti collaterali minimi. In base ai risultati, si potrà decidere se proseguire con un trattamento a lungo termine. Una buona coordinazione tra prescrittori, farmacisti e infermieri è fondamentale per garantire un servizio efficace, in particolare nei pazienti con condizioni complesse, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento.

Suggerimenti per il piano terapeutico

Il piano terapeutico dovrebbe essere riportato nella cartella del paziente e includere i nove punti indicati nella seguente tabella:

Piano terapeutico	
1 **Consenso informato**	Il consenso informato è stato ottenuto: questo implica che il paziente ha ricevuto tutta l'informazione sui farmaci a base di cannabis, i (possibili) costi a carico del paziente, gli obiettivi del trattamento, i possibili effetti collaterali e le conseguenze della non aderenza al piano (rischi e danni) sono stati discussi. I pazienti sono consapevoli che il trattamento potrebbe essere interrotto se non ci fossero benefici.
2 **Obiettivi del percorso di cura**	Gli obiettivi del percorso di cura dovrebbero essere: • chiaramente definiti e misurabili, ad esempio, utilizzando liste di controllo dei sintomi (come un breve inventario del dolore). Prevedere una fase di prova fino a tre mesi dall'inizio della terapia. • Incorporare tecniche diagnostiche e di misurazione adeguate a valutare la tolleranza e l'efficacia del regime terapeutico raccomandato. • Includere un piano per rivalutare la condizione e determinare nel tempo se l'effetto desiderato è stato ottenuto e mantenuto. • I cannabinoidi sono considerati in genere come farmaco di supporto. Dettagliare la procedura per ridurre i farmaci concomitanti, se necessario, o per sospendere gradualmente farmaci e altri trattamenti che potrebbero essere ridondanti per la singola o le varie condizioni specifiche. In generale, evitare la somministrazione di dosi elevate di Δ-9-THC e dosi molto elevate di CBD. Sconsigliare specificamente ai pazienti di fumare farmaci a base di cannabis o di utilizzare cannabis a scopo ricreativo durante il trattamento. Se i pazienti dovessero iniziare l'uso della cannabis a scopo ricreativo, la prescrizione dovrebbe essere interrotta.
3 **Alleanza terapeutica**	In alcuni contesti, potrebbe essere opportuno stipulare un'alleanza terapeutica. Si tratta di un documento formale firmato dal paziente, particolarmente indicato quando si prescrive un farmaco non approvato, o si utilizza un farmaco approvato *off-label*, date le possibili implicazioni e i rischi associati.
4 **Indicazioni per il paziente**	Per un particolare tipo o forma farmaceutica, vengono fornite indicazioni riguardo a: • la dose iniziale • la frequenza di somministrazione • aumentare o ridurre la titolazione per adattarsi a un dosaggio ottimale ed efficace La frequenza di dispensazione del farmaco, che dovrebbe essere chiaramente indicata. Intervalli brevi tra le dispensazioni sono utili per migliorare l'aderenza al trattamento, soprattutto in caso di preoccupazioni riguardo all'uso sicuro. I requisiti di conservazione per minimizzare il rischio di deviazione e uso improprio: i farmaci a base di cannabis dovrebbero essere conservati in un luogo fresco, asciutto, sicuro e fuori dalla portata dei bambini.
5 **Monitoraggio**	Le disposizioni per il monitoraggio, le revisioni regolari e gli appuntamenti dovrebbero essere chiaramente delineati nel piano terapeutico iniziale.
6 **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**	I rischi correlati alla guida dell'auto e all'utilizzo di macchinari dovrebbero essere indicati in modo chiaro. Nella maggior parte dei paesi è vietato l'uso di farmaci a base di cannabis che contengono THC e la guida.
7 **Viaggiare**	Alcuni paesi vietano l'uso di farmaci a base di cannabis: è opportuno informarsi presso il paese di transito e/o destinazione prima di viaggiare. Di norma, quando il paziente viaggia, dovrebbe avere con sé un certificato con la prescrizione dei farmaci a base di cannabis con una validità di massimo 30 giorni.
8 **Interruzione del trattamento/strategie di sospensione**	Nel caso in cui il trattamento con farmaci a base di cannabis non produca i risultati attesi, deve essere definita una strategia chiara per l'interruzione della terapia. Questa strategia deve prevedere la sospensione del trattamento a un determinato dosaggio in assenza di effetti significativi, in presenza di effetti collaterali intollerabili o nel caso in cui si identifichino dipendenza o usi impropri. Deve inoltre essere stabilito un protocollo per la restituzione dei farmaci non più necessari o inutilizzati e, se necessario, del dispositivo medico impiegato per la loro somministrazione.
9 **Foglietti informativi**	Fornire foglietti informativi di facile lettura che illustrino al paziente l'efficacia e i rischi potenziali dei farmaci a base di cannabis. Per un esempio di foglietto informativo, consultare l'Appendice.

5. Farmacia

La revisione delle terapie e l'applicazione di protocolli di dispensazione migliorano la sicurezza del paziente e favoriscono l'aderenza ai trattamenti. Questa sezione è dedicata alla pratica farmaceutica e offre consigli ai farmacisti, includendo esperienze tratte da altre giurisdizioni per favorire buone pratiche nel settore.

La cannabis come farmaco

Lo status del farmaco influisce sulla pratica farmaceutica. In base alle normative locali, i farmaci a base di cannabis possono essere classificati come sostanze controllate, farmaci soggetti a prescrizione o prodotti da banco, il che determina specifiche modalità di conservazione e dispensazione (ad esempio, potrebbero dover essere conservati in armadi chiusi a chiave o in frigorifero).

In alcuni paesi, i prodotti a base di CBD sono farmaci soggetti a prescrizione e possono contenere solo tracce di THC, mentre i prodotti contenenti THC sono generalmente classificati come sostanze controllate e richiedono una prescrizione medica. Ciò include sia prodotti finiti come i fiori di cannabis per inalazione, sia estratti per somministrazione orale. Solo pochi farmaci a base di cannabis sono ufficialmente approvati, come lo spray buccale Sativex®, mentre la maggior parte rientra tra i farmaci non approvati.

La prescrizione di farmaci non approvati o l'uso *off-label* di un farmaco approvato deve essere giustificata da un solido argomento clinico. Il farmacista, in qualità di dispensatore in questo contesto, ha il compito di:

- verificare che il farmaco prescritto sia idoneo per il paziente;
- fornire informazioni su modalità di assunzione ed eventuali reazioni avverse;
- rispondere alle domande del paziente.

«Per una terapia sicura ed efficace con farmaci a base di cannabis, medici e farmacisti dovrebbero collaborare a stretto contatto.»

Farmacista Dennis Stracke: sull'importanza di lavorare in sinergia con i prescrittori

I principali problemi della prassi farmaceutica

Due sono i punti salienti che vengono spesso sollevati riguardo ai farmaci a base di cannabis:

- in molti paesi, il costo totale del farmaco è spesso a carico del paziente (non coperte dal servizio sanitario).
- Può esistere una domanda insoddisfatta di terapie efficaci e accessibili. Di conseguenza, può esserci un interesse nell'uso di farmaci a base di cannabis per un'ampia gamma di malattie, spesso complesse.

Il bisogno insoddisfatto di terapie e il costo interamente a carico del paziente hanno implicazioni sia per la prescrizione che per la dispensazione dei farmaci a base di cannabis. In primo luogo, i pazienti devono provvedere personalmente al costo del farmaco per tutta la durata del trattamento. In secondo luogo, è probabile che i pazienti presentino condizioni di salute complesse, assumano più farmaci e si trovino in diversi stadi di decorso della malattia. Per i farmacisti, questo solleva questioni riguardo a come:

- gestire le varie interazioni farmacologiche;
- coordinare l'inizio del trattamento e la titolazione della dose ottimale;
- eventualmente, gestire l'interruzione del farmaco

.I pazienti potrebbero decidere di interrompere l'assunzione di un farmaco a base di cannabis a causa del costo elevato, della mancanza di efficacia percepita o della comparsa di effetti collaterali intollerabili. È importante ricordare che l'uso razionale dei farmaci prevede che «i pazienti ricevano trattamenti appropriati alle loro esigenze cliniche, nelle dosi adeguate alle loro necessità individuali, per un periodo di tempo adeguato e al costo più basso possibile per loro e per la collettività.»

Considerazioni importanti durante la dispensazione

I farmacisti possono aiutare i pazienti nella gestione della terapia e garantire la loro tolleranza. Nell'integrare i cannabinoidi nel regime terapeutico di un paziente, i farmacisti dovrebbero considerare quanto segue:

1. Pazienti a rischio

Valutare i potenziali rischi negli anziani (ad esempio ipotensione ortostatica), in chi presenta fattori di rischio cardiaco (malattie cardiopolmonari), oppure una storia di psicosi o depressione, nonché nei giovani (dato il potenziale rischio per il cervello in fase di sviluppo).

È assolutamente controindicato per la psicosi acuta e altre condizioni psichiatriche instabili. Le controindicazioni relative includono gravi malattie cardiovascolari (possono peggiorare l'aritmia o in anamnesi positiva per aritmie), patologie immunologiche, epatiche o renali, specialmente durante una patologia acuta.

2. Possibili interazioni farmacologiche

I farmacisti dovrebbero essere informati sulle possibili interazioni farmacologiche, su come riconoscerle e gestirle. È importante effettuare una revisione completa di tutto il regime terapeutico, soprattutto per i farmaci che interagiscono con gli enzimi metabolici CYP-450.

3. Possibili effetti collaterali

In generale, i pazienti sembrano tollerare bene i farmaci a base di cannabis. Tuttavia, alcuni soggetti hanno riportato un peggioramento del controllo dei sintomi e la comparsa di nuovi effetti collaterali, come sonnolenza, diarrea o alterazioni della funzionalità epatica. L'assunzione di alte dosi di THC può comportare rischi per la salute, tra cui ipotensione ortostatica, che può aumentare il rischio di cadute.

Gli effetti collaterali si manifestano principalmente con dosi elevate o quando il farmaco è assunto in combinazione con altre sostanze. Nei farmaci a predominanza di THC, i più comuni includono:

- secchezza delle fauci
- arrossamento oculare
- incremento dell'appetito (quando auspicabile)
- euforia lieve (quando auspicabile)
- allucinazioni (con dosi estremamente elevate)
- riduzione del livello di attenzione del paziente, soprattutto nelle poche ore immediatamente successive all'assunzione
- accentuazione del battito cardiaco
- diminuzione della pressione sanguigna e capogiro

In generale, gli effetti collaterali tendono a diminuire gradualmente e poi a scomparire nel giro di poche ore, dipendendo dalla dose e dalla modalità di somministrazione.

Esistono ancora numerose incognite riguardo a dosi elevate di CBD: infatti, la FDA degli Stati Uniti d'America continua a monitorarne l'uso, poiché «ci sono ancora molte questioni scientifiche irrisolte, come la tolleranza e la qualità dei prodotti contenenti CBD.» [72] Alcuni pazienti hanno riportato un peggioramento del controllo dei sintomi e nuove reazioni avverse, come:

- sonnolenza
- alterazioni della normale funzione epatica
- diarrea (specialmente con dosi estremamente elevate)
- affaticamento
- diminuzione dell'appetito
- perdita di peso

4. Titolazione della dose fino al dosaggio giornaliero ottimale

Come per altri farmaci, la risposta individuale ai farmaci a base di cannabis può variare. La risposta dipende dal tipo di prodotto, dalla condizione trattata, dalla durata della terapia, dalla via di somministrazione e da fattori genetici.

Il medico fornirà indicazioni sulla titolazione della dose, ovvero gli aggiustamenti progressivi per raggiungere l'effetto terapeutico desiderato. Una titolazione graduale aiuta i pazienti a ottenere i benefici clinici desiderati e a ridurre al minimo gli effetti indesiderati.

Si prevede che molti pazienti titolino la propria dose nelle prime settimane di terapia. I farmacisti dovrebbero fornire indicazioni, in base alla ricetta, su:

- la dose iniziale e la titolazione superiore o inferiore (dose minima e massima) – come e quando adeguare la dose in base alla forma farmaceutica;
- come trovare il dosaggio giornaliero ottimale sulla base della gravità della condizione del paziente e delle modifiche negli altri farmaci assunti come mantenere il proprio dosaggio giornaliero.

Gli effetti farmacologici dei cannabinoidi sono dose-dipendenti e possono variare significativamente da paziente a paziente. L'assorbimento sistemico può variare in intensità e tempistiche a seconda della via di somministrazione.



5. Valutare la tolleranza e segnalare le reazioni avverse dei farmaci

Essere consapevoli degli effetti collaterali più comuni, delle possibili interazioni tra farmaci e alimenti e delle possibili reazioni avverse.

Discutere dei possibili effetti collaterali in base all'intero regime terapeutico del paziente. Parlare delle strategie per ridurre il rischio che si verifichino reazioni avverse. Spiegare che si tratta di farmaci nuovi e che potrebbero manifestarsi reazioni avverse ancora sconosciute, che devono essere segnalate.

Incoraggiare il paziente a comunicare eventuali effetti indesiderati. Segnalare immediatamente queste reazioni al centro nazionale di farmacovigilanza per il monitoraggio delle reazioni avverse. Maggiore è il numero dei dettagli forniti, migliore sarà la valutazione: indicare il nome e il dosaggio del farmaco sospettato, l'elenco della sintomatologia e dei rilievi clinici, eventuali risultati di laboratorio e l'anamnesi del paziente.

6. Valutare l'efficacia del farmaco

Raccogliere il feedback del paziente sugli effetti collaterali e valutare se l'effetto terapeutico desiderato è stato raggiunto e mantenuto nel tempo. In collaborazione diretta con il prescrittore, discutere un percorso di cura per modificare o interrompere il trattamento una volta raggiunto un determinato dosaggio qualora non si osservino effetti significativi, si manifestino reazioni avverse intollerabili o venga rilevata dipendenza.

7. Conservazione dei farmaci, la guida di veicoli e i viaggi all'estero

I farmaci a base di cannabis devono essere conservati nell'apposito contenitore fornito dalla farmacia, in un luogo sicuro e fuori dalla portata dei bambini, lontano da fonti di calore e dalla luce diretta (in conformità con le indicazioni di conservazione riportate sull'etichetta).

I pazienti dovrebbero evitare di guidare, utilizzare macchinari o svolgere attività potenzialmente pericolose quando sono sotto l'effetto di farmaci a base di cannabis. THC e CBD possono infatti causare effetti indesiderati, come la sonnolenza, che possono compromettere la capacità di giudizio e le prestazioni alla guida. Ricordare ai pazienti di verificare se sia legale portare farmaci a base di cannabis nei Paesi di transito e di destinazione, poiché il loro status legale varia da un Paese all'altro.

8. Protocollo per la restituzione

È importante stabilire un protocollo chiaro per la restituzione dei farmaci a base di cannabis non più necessari o inutilizzati, oltre che, se richiesto, per il dispositivo di somministrazione (ad esempio, vaporizzatore). I farmaci scaduti o non più utilizzati devono essere restituiti in farmacia per uno smaltimento sicuro.

Ostacoli alla dispensazione in ospedali e hospice

I diversi contesti in cui i pazienti assumono i farmaci (ospedale, *hospice* e domicilio) rappresentano sfide specifiche per i farmacisti. In particolare, per la farmacia di un ospedale pubblico o di un *hospice,* l'introduzione di farmaci a base di cannabis può comportare numerosi ostacoli logistici, tra cui: il farmaco a base di cannabis è finanziato privatamente e, se dispensato da una farmacia ospedaliera pubblica, la relativa spesa potrebbe ricadere sulla farmacia senza possibilità di rimborso.

Modalità di dispensazione: l'applicazione dei metodi standard di dispensazione e di controllo è complessa. Questo riguarda anche la gestione della distruzione e dello smaltimento di questi farmaci, poiché spesso non sono presentati in formati di dosaggio standard. Di conseguenza, è difficile valutarne l'efficienza della dispensazione rispetto ad altri farmaci.

Uso dei farmaci: la registrazione dell'uso dei farmaci in dosi specifiche risulta complessa perché molti farmaci a base di cannabis non vengono forniti in formati standardizzati.

Ad esempio, gli olî possono essere confezionati in flaconi con contagocce richiudibili, con la dose prelevata tramite siringa, mentre le dosi inalate possono presentarsi sotto forma di fiori di cannabis macinati, senza un peso di dose specifico e preconfezionato.

Inoltre, i pazienti possono portare in ospedale farmaci già aperti e parzialmente utilizzati, rendendo difficile misurare e quantificare con precisione la quantità disponibile e quella già assunta.

Forme farmaceutiche per via inalatoria: le forme farmaceutiche per via inalatoria (somministrazione per via inalatoria tramite vaporizzatore medico) rappresentano un ostacolo poiché attualmente non esiste una dose standardizzata (ad esempio, un pad monouso con dosaggio in mg da inserire nel vaporizzatore), rendendo difficile verificarne la somministrazione e l'utilizzo. Il contenitore originale del farmaco potrebbe contenere infiorescenze di cannabis sciolte o in formato granulare, rendendo complicato il calcolo della quantità rimanente di farmaco.

Per tutte le figure professionali della farmacia:

- le forme farmaceutiche per via orale potrebbero richiedere sia conservazione della catena del freddo che in un frigorifero di farmacia chiuso a chiave, soprattutto quando si tratta di un farmaco soggetto a controllo. Questo comporta costi aggiuntivi e oneri di conformità per lo stoccaggio.
- Le forme farmaceutiche per via inalatoria potrebbero richiedere la conservazione in un armadio chiuso a chiave. La somministrazione dovrebbe avvenire tramite un dispositivo di inalazione, ad esempio, un Inalatore SyqeAir o un Volcano Medic®. Il personale farmaceutico potrebbe dover acquisire nuove competenze per comprendere le tecnologie di vaporizzazione e inalazione, richiedendo un aggiornamento professionale.

Oltre al clamore mediatico

I farmaci a base di cannabis non sono una panacea né una cura per la malattia. Offrire ai pazienti consigli adeguati è importante per garantire loro supporto, ma anche una visione critica sui rischi e sui benefici dei medicinali a base di cannabis.

Per i farmacisti, la dispensazione di questi farmaci è simile a quella di altri medicinali. Tuttavia, molti pazienti avranno un'opinione personale sulla cannabis e sui farmaci a base di cannabis. Alcuni pazienti saranno ben informati sull'argomento, mentre altri ne sapranno poco o nulla.

Una profonda comprensione di questi farmaci e una comunicazione chiara sono davvero fondamentali. In particolare, i farmacisti devono essere in grado di:

- promuovere l'aderenza del paziente alla terapia e condividere informazioni sui farmaci in modo comprensibile e adatto al paziente;
- assistere nell'identificazione delle reazioni avverse ai farmaci e nella loro segnalazione;
- incoraggiare i pazienti e i caregiver sull'importanza di aggiornare i medici;
- aiutare i prescrittori nel processo decisionale e nella revisione del regime terapeutico;
- rispondere a domande complesse sui farmaci.

Dialogo con i pazienti

- Per prima cosa, chiedere al paziente il grado di conoscenza previa sui farmaci a base di cannabis;
- informarlo sui meccanismi d'azione, sull'uso, sulla posologia, sulle possibili reazioni avverse e delle istruzioni di conservazione;
- fornirgli un opuscolo informativo che includa una tabella delle interazioni ed effetti collaterali;
- assicurarsi che il paziente comprenda le possibili interazioni con altri farmaci o controindicazioni, esistono infatti condizioni specifiche per cui i farmaci a base di cannabis non dovrebbero essere utilizzati;
- in una visita di controllo, chiedere al paziente della sua esperienza con l'uso del farmaco, con particolare attenzione alle possibili reazioni avverse e all'efficacia del trattamento.

Per i pazienti a cui è stata prescritta una dose per via inalatoria:

- parlare delle differenze tra il "vaporizzare cannabinoidi" e il "vaporizzare materiale erbaceo di cannabis", aiutandoli a comprendere bene perché fumare dovrebbe essere evitato;
- spiegare i vantaggi dell'uso di un vaporizzatore rispetto al fumo;
- spiegare le caratteristiche specifiche di un vaporizzatore di qualità – quali caratteristiche prediligere.

Considerazioni importanti

Il ruolo del farmacista include l'analisi del regime terapeutico del paziente per valutare il rischio di interazioni farmacologiche o controindicazioni, in base alla condizione clinica del paziente. I farmacisti devono iniziare a pianificare per un futuro, pensando anche:

- quale ruolo giocheranno nell'assistenza ai pazienti, dato che questi farmaci sono nuovi e spesso non ancora completamente testati?
- Che impatto avranno i farmaci a base di cannabis sulla propria attività e come potranno adattarsi per soddisfare questa esigenza?
- Quali innovazioni saranno necessarie nella pratica farmaceutica per promuovere il benessere dei pazienti che utilizzano farmaci a base di cannabis?

A livello globale, è disponibile una varietà di farmaci a base di cannabis standardizzati e diverse modalità di somministrazione. È probabile che i prescrittori abbiano accesso a questi o a farmaci simili. Di conseguenza:

- i farmacisti devono collaborare strettamente con i prescrittori mentre i farmaci a base di cannabis vengono introdotti nella pratica clinica;
- devono essere consapevoli dei protocolli di prescrizione riguardo alla dose iniziale, alla valutazione dell'efficacia e della tolleranza, alla mitigazione dei rischi, all'interruzione del trattamento e alla restituzione dei farmaci.

I farmaci a base di cannabis saranno spesso una terapia adiuvante di terza o quarta linea. Questi pazienti potrebbero presentare numerose indicazioni e controindicazioni. Il potenziale per interazioni farmacologiche ed effetti avversi esiste.

I farmacisti dovranno aggiornare la propria formazione e linee guida pratiche basate sulla ricerca scientifica per migliorare il processo decisionale, basandosi sui nuovi risultati della ricerca clinica, sugli approfondimenti da parte dei professionisti sanitari e sui nuovi prodotti disponibili.

Oltre al clamore mediatico. È importante fornire ai pazienti consigli di qualità: hanno bisogno di una visione critica ma al contempo di sostegno, riguardo ai rischi e ai benefici dei farmaci a base di cannabis. Un farmacista deve fornire informazioni chiare e comprensibili, descrivendo le possibili reazioni avverse e preparando il paziente o il caregiver su cosa fare nel caso si presentino problemi legati all'uso di questi farmaci.

6. Infermieristica

I protocolli di somministrazione migliorano la tolleranza del paziente e favoriscono l'aderenza alla terapia. Questa sezione s'incentra sulla prassi infermieristica. Fornisce consigli per gli infermieri, incluso quanto appreso in altri paesi, necessari per stabilire delle buone pratiche in infermieristica.

Valutazione, monitoraggio e collaborazione

La maggior parte delle prescrizioni avviene ambulatorialmente. Alcuni pazienti possono portare i loro farmaci in ospedale o in *hospice,* o utilizzarli già a casa.

- **Valutazione**: comprendere i rischi del trattamento prima di iniziarlo, in particolare, le interazioni farmacologiche e gli effetti collaterali dovuti a un sovradosaggio.
- **Monitoraggio**: durante le cure di controllo, valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento. Gli aggiustamenti della dose possono essere effettuati in consultazione con il prescrittore. Parlare con i pazienti sull'uso sicuro dei farmaci a base di cannabis come parte del loro regime farmacologico.

«Se non ci sono effetti collaterali, ma non si ottiene un sollievo significativo, è possibile aumentare il dosaggio. Se si manifestano reazioni avverse intollerabili, ne interrompiamo l'uso e lo segnaliamo al medico curante.»

Infermiera Miriam Ogintz: sulla comunicazione con i prescrittori

- **Collaborazione**: gli infermieri hanno un canale diretto per comunicare con i prescrittori. Questo rappresenta un modo rapido e pratico per segnalare eventuali problemi relativi ai farmaci o possibili aggiustamenti della dose. Gli infermieri dovrebbero inoltre confrontarsi con i farmacisti riguardo al dosaggio totale, alla possibilità di interazioni farmacologiche o all'uso concomitante di altre fonti di "farmaci a base di cannabis" (specialmente quelle di dubbia qualità).

Somministrazione per via inalatoria

Forme farmaceutiche per via inalatoria

I dispositivi per la vaporizzazione o l'inalazione contengono materiale erbaceo di cannabis o estratto di cannabis. Offrono una comparsa degli effetti rapida e consentono al paziente di controllare la quantità inalata regolando il ritmo e la profondità del respiro. Questo metodo di somministrazione fornisce elevate concentrazioni di cannabinoidi rapidamente, quando necessario.

Esposizione passiva

Al di fuori delle condizioni dovute alla pandemia, gli ospedali o gli *hospice,* sia pubblici che privati, potrebbero avere una politica di occupazione del 100%. La somministrazione tramite vaporizzazione avverrebbe quindi in stanze con almeno due occupanti. Sebbene il rischio sia basso, l'esposizione passiva ai vapori espirati potrebbe rappresentare un problema per il personale infermieristico, in particolare per le donne in gravidanza o che potrebbero rimanere incinte. [125]

In molti contesti sanitari, la somministrazione per via inalatoria rappresenta un possibile problema di sicurezza a basso rischio per il personale e i pazienti a causa dell'esposizione ai vapori passivi. [125] Tuttavia, è importante ridurre l'esposizione passiva ai vapori espirati. L'inalazione dei farmaci a base di cannabis dovrebbe essere somministrata in un ambiente/stanza ben ventilati. L'uso in presenza di bambini deve essere rigorosamente evitato.

Dispensazione della cannabis in formato granulare

Ogni dispositivo di inalazione o vaporizzazione avrà istruzioni e documentazione specifiche da consultare. In generale, bisognerà lavarsi sempre le mani accuratamente prima di dispensare il materiale erbaceo di cannabis in formato granulare. La dispensazione del formato granulare nel cestello del vaporizzatore dovrebbe essere effettuata utilizzando una spatola scrupolosamente pulita. Il contatto fisico con il granulato dovrebbe essere evitato per ridurre il carico microbico e mantenere la sterilità del prodotto. Una volta dispensata, la dose in formato granulare sarà contenuta all'interno del cestello posizionato nel vaporizzatore. Alcuni dispositivi possono risultare difficili da maneggiare e complicati da riempire per pazienti anziani o fragili.

Estrazione dei cannabinoidi dalla cannabis

Ogni dispositivo di inalazione o vaporizzazione avrà istruzioni e documentazione specifiche da consultare. In genere, prima della somministrazione iniziale, i pazienti dovrebbero ricevere istruzioni sull'inalazione sicura ed efficace, come segue:

- con il dispositivo in modalità "spento," chiedere al paziente di provare a inalare alcune volte attraverso il boccaglio;
- assicurarsi che il paziente possa inalare profondamente utilizzando l'apposito boccaglio;
- istruire il paziente a espirare completamente prima di ogni inalazione.

Durante la fase iniziale della titolazione, i pazienti assumono la dose con inalazioni a dose singola, rispettando una pausa minima di 10-15 minuti tra le inalazioni, fino a raggiungere il dosaggio ottimale, come indicato nella ricetta.

Per massimizzare la consistenza delle dosi inalate, i pazienti devono essere istruiti a inalare per un massimo di cinque secondi il vapore dal dispositivo e trattenere il respiro per 5-10 secondi dopo ogni inalazione. Le inalazioni devono essere costanti e leggere. Se l'inalazione fosse troppo veloce o troppo profonda, il paziente potrebbe iniziare a tossire, avvertire una sensazione di bruciore sulle labbra o sul palato, o provare stordimento.

Se il paziente è in grado di deglutire, deve essergli offerta dell'acqua su richiesta. Ciò potrebbe aiutare a ridurre l'irritazione della gola e minimizzare la tosse, evitando così la perdita della dose somministrata.

Smaltimento del materiale usato

In molti vaporizzatori, l'estrazione del principio attivo, il THC, non è mai completo. La tecnologia attuale dei vaporizzatori è in grado di estrarre fino al 90% del composto attivo. Pertanto, il materiale usato deve essere smaltito in modo sicuro e responsabile.

Pulizia e manutenzione

Per ogni dispositivo di inalazione o vaporizzazione esistono istruzioni specifiche. Consultare la documentazione per informazioni dettagliate sulla pulizia e la manutenzione.

Misure di sicurezza

Per garantire la sicurezza, si raccomanda di utilizzare il vaporizzatore o il dispositivo di inalazione seguendo queste indicazioni:

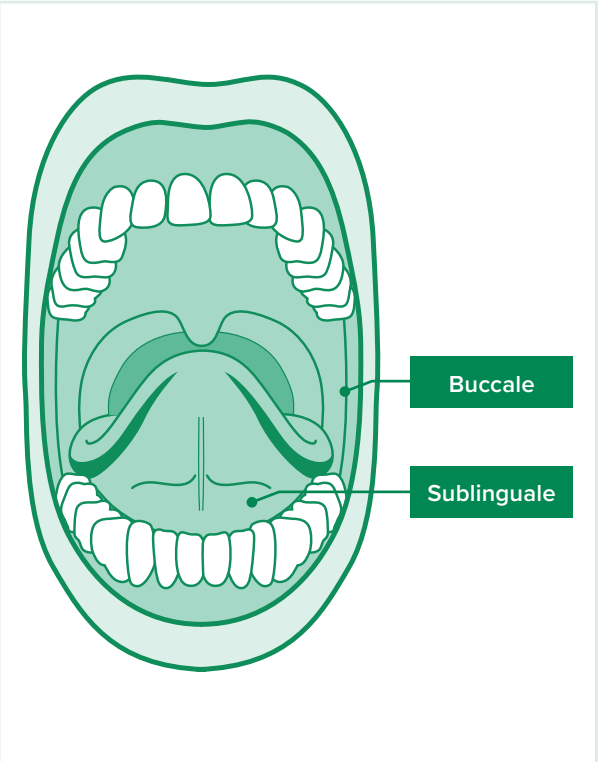
- utilizzare e conservare il dispositivo in un luogo fresco e asciutto;
- non coprire né riporre il dispositivo quando è acceso;
- posizionare il dispositivo e la base elettronica su una superficie piana e liscia, lontano da fonti di calore e umidità;
- non espirare mai nel vaporizzatore o nel dispositivo di inalazione: può causare surriscaldamento, esplosione della batteria e accumulo di sporco nella camera interna;
- non pulire mai il vaporizzatore o il dispositivo di inalazione quando è collegato alla batteria o alla base di ricarica, né quando è caldo (la batteria non dovrebbe richiedere pulizia);
- utilizzare gli strumenti di pulizia forniti con il dispositivo;
- non lasciare mai il vaporizzatore acceso senza supervisione;
- mantenere fuori dalla portata dei bambini.

Somministrazione per via mucosa orale

La somministrazione per via mucosa orale offre una comparsa degli effetti più rapida rispetto alle dosi orali. Una mucosa sana assorbirà questi farmaci lipofili più rapidamente.

Il volume della dose influisce sia sulla velocità di assorbimento che sul rischio di ingestione accidentale.

Figura: somministrazione buccale e sublinguale



Una dose ingerita sarà scarsamente assorbita e ampiamente metabolizzata.

Alcune modalità di dosaggio richiedono un dispositivo medico, come una pipetta/contagocce, una siringa, o uno spray.

Le pipette/contagocce o le siringhe possono rappresentare una sfida per alcuni pazienti fragili, anziani o con mobilità limitata. Questi potrebbero avere difficoltà nello spremere il contagocce e a posizionarlo sotto la lingua, con il conseguente rischio di sotto- o sovradosaggio. In alternativa, la dose può essere messa su un cucchiaino e inserita sotto la lingua.

Una pipetta/contagocce o una siringa aiuta ad aumentare l'accuratezza della dose somministrata, ma potrebbe risultare complicata o difficile da usare per alcuni pazienti. Ai pazienti deve essere fornita una corretta istruzione sull'uso di pipette/contagocce o siringhe per evitare errori nel dosaggio. Ad esempio, non confondere una dose di 0,05 mL con una di 0,5 mL, come illustrato di seguito. [104]

Gli spray dosatori a erogazione controllata, quando attivati dal paziente, offrono una modalità di somministrazione valida, con una dose specifica per ogni spruzzo. Nelle formulazioni spray, l'alcol può essere impiegato come eccipiente per sospendere la soluzione, ma la sua presenza potrebbe essere considerata spiacevole dai pazienti.

Alcune soluzioni per via mucosa orale possono contenere clorofilla estratta dal materiale erbaceo, che potrebbe avere

Figura: somministrare 0,05 mL talvolta può essere complicato



un sapore sgradevole. Se il paziente si lamentasse del sapore, potrebbe mangiare, ad esempio, un pezzo di banana, un'oliva o una caramella.

Somministrazione per via orale

La bassa biodisponibilità rende difficile titolare i dosaggi.

La somministrazione orale offre una lenta comparsa degli effetti. Il tasso di assorbimento è influenzato dalla fisiologia intestinale, dalla dieta (in particolare diete con eccesso di grassi) e dalla salute generale dello stomaco.

La presenza di un bolo alimentare o di una dieta ricca di grassi nello stomaco modifica sostanzialmente il comportamento del farmaco nell'organismo. Si consiglia ai pazienti di assumere il farmaco in modo consapevole, rispettando gli orari e le abitudini alimentari, per ridurre tale variazione.

È importante ricordare che il metabolismo delle dosi per via orale di THC produce 11-OH-THC, un metabolita potente con effetti inebrianti. I pazienti devono essere monitorati per prevenire rischi di intossicazione.

Considerazioni importanti

Gli infermieri hanno il contatto più frequente con pazienti, caregiver e familiari. Sia in ospedale, in clinica o a domicilio, il loro ruolo è fondamentale per osservare l'uso dei farmaci e per promuovere una somministrazione sicura ed efficace.

Per i farmaci a base di cannabis, gli infermieri possono contribuire valutando l'efficacia del trattamento, monitorando gli effetti collaterali e identificando eventuali reazioni avverse, segnalando queste informazioni al medico curante.

Inoltre, gli infermieri assistono pazienti con malattie avanzate fino alla fase di fine vita, dove potrebbero incontrare l'uso di farmaci a base di cannabis. In queste situazioni, hanno un ruolo chiave nell'educazione del paziente, del caregiver e della famiglia, discutendo il piano di cura e aiutando a comprendere e applicare correttamente le opzioni terapeutiche, nel rispetto delle leggi e delle normative locali.

Gli infermieri devono fornire indicazioni chiare e coerenti sulla somministrazione dei farmaci per inalazione, per via mucosa orale e orale, se necessario:

- verificare la comprensione del paziente sul proprio regime terapeutico;
- chiedere se ci sono domande o dubbi.

«Alcuni pazienti credono ancora che i cannabinoidi possano curare il cancro. Se non ricevessero informazioni corrette e sufficienti, potrebbero trascurare il trattamento oncologico standard prescritto.»

Infermiera Niramon Pojdoung: sull'importanza di fornire informazioni precise al paziente

Essere consapevoli delle indicazioni, dei benefici e dei rischi.

Conoscere quali sono le false informazioni che circolano sui social media e rimanere aggiornati su queste tendenze fuorvianti. Tutto ciò fa parte del bagaglio degli infermieri, che possono così prevenire l'uso di prodotti medici a base di cannabis non ufficiali, privi di standard di qualità e spesso costosi per il paziente.

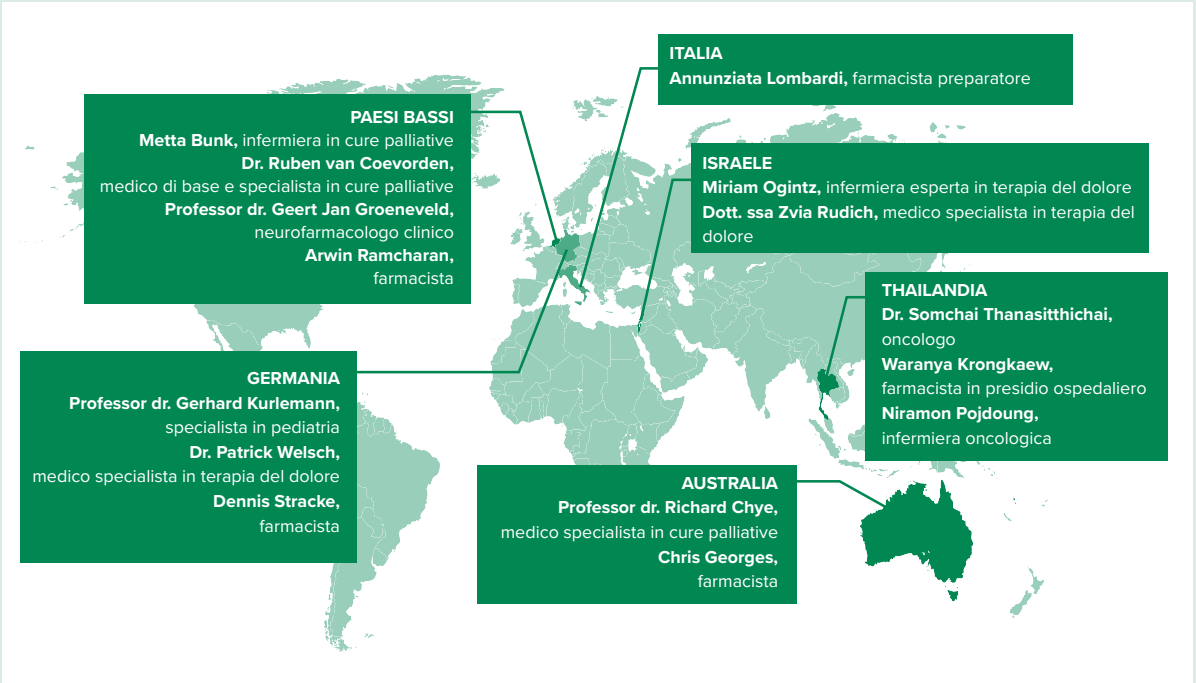
7. Contributi dei professionisti sanitari

Abbiamo molto da imparare dai colleghi più esperti. Grazie al loro contributo, abbiamo redatto un questionario clinico per approfondire la vostra conoscenza sull'uso razionale dei farmaci a base di cannabis.

Il questionario si basa sull'esperienza di colleghi provenienti da diverse parti del mondo e da vari ambiti della pratica clinica. Ci sono medici specializzati in cure palliative, un oncologo, uno specialista del dolore, neurologi, un farmacologo clinico, farmacisti, e anche infermieri ospedalieri e un infermiere specializzato.

Tutti hanno una vasta esperienza sull'utilizzo di farmaci a base di cannabis, sono rispettati nel loro settore e operano all'interno di un modello di assistenza composto da prescrittore e farmacista.

Mappa: ubicazione dei professionisti sanitari che hanno contribuito a questo testo



Prescrizione: dialogo con i prescrittori

Interviste condotte nel 2023 in ordine alfabetico:

- Professore associato dr. Richard Chye, medico specialista in cure palliative (Australia)
- Dr. Ruben van Coevorden, medico di base e specialista in cure palliative (Paesi Bassi)
- Professor dr. Geert Jan Groeneveld, neurofarmacologo clinico (Paesi Bassi)
- Professor dr. Gerhard Kurlemann, specialista in pediatria e medicina dell'adolescenza (Germania)
- Dr. Zvia Rudich, medico specialista in terapia del dolore (Israele)
- Dr. Somchai Thanasitthichai, oncologo (Thailandia)
- Dr. Patrick Welsch, medico specialista in terapia del dolore (Germania)



Professore associato
Dr. Richard Chye

Il professore associato dr. Richard Chye è responsabile del reparto di Cure di Supporto e Palliative presso il Sacred Heart Service dell'Ospedale St. Vincent's di Sydney, Australia. Ha conseguito qualifiche specialistiche in medicina del dolore e vanta una notevole esperienza in oncologia e assistenza geriatrica. In qualità di medico internista specialista, tratta pazienti in cure palliative, gestione dei sintomi e controllo del dolore. Richard dirige l'unità di sperimentazione clinica al Sacred Heart, conducendo ricerche sui farmaci a base di cannabis, con studi in programma sulla gestione dei sintomi, in particolare sull'anoressia. In passato, è stato membro dell'Australian Council for the Medicinal Use of Cannabis, fornendo consulenza al Governo Federale. Inoltre, è responsabile di una clinica privata per la terapia a base di cannabinoidi a Sydney. Sebbene la maggior parte delle sue prescrizioni avvenga in questa clinica, collabora strettamente con la Basgers Pharmacy e lavora in modo interdisciplinare in ambito ospedaliero presso il Sacred Heart Service.

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Non ho ricevuto una formazione formale, ma ho approfondito l'argomento attraverso letture e partecipazione a conferenze internazionali. Imparo molto anche dall'esperienza diretta dei pazienti. Negli ultimi cinque anni di prescrizione, ho acquisito una chiara comprensione degli effetti dei cannabinoidi sui pazienti. Ad esempio, il CBD possiede una certa attività psicoattiva: ho osservato che contribuisce a rendere i pazienti più rilassati.

Esperienza come prescrittore

Da quanto tempo prescrive farmaci a base di cannabis?

La mia prima prescrizione risale al maggio del 2017. Occasionalmente faccio ricette come medico del St. Vincent's Hospital. Tuttavia, per motivi di tempo e logistica, non sono in grado di gestire una clinica privata per la terapia a base di cannabinoidi all'interno del St. Vincent's Hospital. La maggior parte delle prescrizioni che stilo avviene nella mia clinica privata per la terapia a base di cannabinoidi.

Può descrivere un paziente tipo a cui prescriverebbe farmaci a base di cannabis?

Nella mia clinica privata, la percentuale dei pazienti con cancro è di circa il 25%, mentre per trattamenti non oncologici è di circa il 70-75%.

Un nutrito gruppo è costituito da pazienti con dolore neuropatico, indipendentemente dalla causa. Una volta accertato che il paziente ha una neuropatia (ad esempio neuropatia periferica, danno ai nervi) e si scartano oppioidi, antiepilettici (come i gabapentinoidi), antidepressivi (ad esempio amitriptilina, nortriptilina) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, perché nessuno di questi trattamenti gli fornisce sufficiente sollievo, allora è possibile utilizzare i cannabinoidi.

È difficile gestire il dolore neuropatico che incide sulla vita di un paziente. Ad esempio: è in grado di vestirsi da solo? Passa la maggior parte del tempo a letto? Si sveglia di notte per colpa del dolore? Si sente riposato al mattino? Se la risposta è negativa, allora il dolore neuropatico non è solo un problema in sé, ma influisce anche sulla qualità della vita di questo paziente.

Molti dei pazienti della mia clinica privata si trovano nell'area di competenza del St. Vincent's Hospital. Molti finiranno al St. Vincent's Hospital, quindi li seguo lì per assicurarmi che abbiano il giusto dosaggio e prodotto a base di cannabinoidi. Al St. Vincent's mi assicuro che le politiche e le procedure siano in atto per garantire che i pazienti ricevano e assumano i cannabinoidi in modo appropriato. Ho anche colleghi nelle cure palliative del Sacred Heart Service del St. Vincent's che prescrivono cannabinoidi.

Pensando alla prima consulenza con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Mi presento al paziente spiegando che questa è una clinica privata per la terapia a base di cannabinoidi e che li utilizzo per aiutare a gestire i loro sintomi. Non mi preoccupo di tutti gli altri trattamenti, perché è il medico di riferimento a occuparsene.

La mia specializzazione è in cure palliative, quindi molti dei miei pazienti sono in fase terminale di cancro. Il mio obiettivo principale è assicurarmi che il loro percorso sia il più confortevole possibile. Ho utilizzato i cannabinoidi nei pazienti oncologici. Funziona per alcuni, ma non per altri. Oltre a prescrivere per il dolore, prescrivo anche cannabinoidi per gli spasmi muscolari causati da malattie neurodegenerative. Molti altri miei pazienti, ad esempio, hanno il morbo di Parkinson.

Nella maggior parte dei casi, vengono indirizzati a me a causa di spasmi muscolari e rigidità, sintomi molto comuni. Hanno già provato gabapentinoidi, baclofene, dantrolene e iniezioni di botox. A questo punto, cerco di avere un quadro chiaro di ciò che la loro condizione comporta: provoca cadute o disturbi del sonno? Dico loro che la maggior parte degli studi sulla spasticità deriva dalla sclerosi multipla e che in questi studi viene utilizzata una combinazione di THC e CBD.

Poi, discuto gli effetti collaterali del THC: allucinazioni, psicosi, intossicazione, rischio di dipendenza e rischio di assuefazione, che è basso, e il possibile rischio di ictus. Informo anche i pazienti che ho osservato sia un aumento che una diminuzione della pressione sanguigna.

Prescrivo cannabinoidi ai pazienti con nausea da chemioterapia, ma vedo anche pazienti che hanno più nausea a causa dei cannabinoidi. Molto raramente prescrivo cannabinoidi per la malattia infiammatoria intestinale per ridurre la diarrea. Alcuni pazienti si lamentano della diarrea. Spiego loro che questo è il motivo per cui questi cannabinoidi non sono inclusi nel Pharmaceutical Benefit Scheme (PBS, o prontuario farmaceutico nazionale), ma rientrano nello Special Access Scheme (un percorso speciale di accesso ai farmaci), poiché al momento non conosciamo tutto su questi farmaci.

Do loro una posologia, partendo da una dose bassa, aumentandola gradualmente, e poi li rivedo dopo un paio di settimane per verificare come stanno andando, se ci sono reazioni avverse o se è necessario aumentare, suddividere o ridurre la dose; questo fa parte del controllo.

Spiego loro che tutto ciò è parte del processo dell'Amministrazione dei prodotti terapeutici (Therapeutic Good Administrations, TGA) per ottenere l'autorizzazione alla prescrizione.

Che differenza esiste con una visita di controllo?

Durante una visita controllo, chiederei come stanno andando le cose e quale dose sono riusciti a raggiungere. Ad esempio, utilizzando una soluzione THC:10/CBD:10 per mL, con una dose iniziale di 0,1 mL alla sera, aumentando ogni tre giorni di 0,1 mL fino a raggiungere 1 mL. Ho visto pazienti che non riescono a superare 0,1 mL o 0,2 mL. Non posso prevedere chi ci riuscirà e chi no. Anche i pazienti più robusti che vedo non riescono a superare 0,2 mL. Chiedo degli effetti collaterali, ad esempio se il loro sonno è migliorato o no. Il sonno potrebbe migliorare, diciamo, a 0,6 mL (THC 6 mg). L'intestino, gli spasmi e il dolore migliorano leggermente a 8-9 mg di THC al giorno.

Poi chiedo loro se hanno avuto allucinazioni, deliri, se si sentono intossicati, se sono più intossicati nella prima mezz'ora dopo essersi svegliati e se si svegliano di notte. Molto spesso, in realtà, riescono a riaddormentarsi più facilmente. Poi passo alla nausea.

Chiedo loro dell'efficacia nei confronti dei vari sintomi che presentano e, in particolare, delle reazioni avverse che potrebbero aver avuto o meno.

Se hanno avuto sollievo, un sollievo parziale o nessun sollievo, potrei dire di mantenere la dose attuale, suddividerla o aumentarla per includere somministrazioni diurne e notturne.

Programmo un controllo dopo due mesi per valutare i progressi.

Come affronta la questione dell'interruzione del farmaco se risulta inefficace o ci sono problemi di tolleranza?

Parlo del rischio di dipendenza: su quasi cinquecento pazienti che ho seguito, solo uno ha manifestato sintomi di astinenza da THC. Il rischio di astinenza con dosaggi ridotti è estremamente contenuto. I pazienti si sentono sollevati quando scoprono che non ci sono rischi di sviluppo di dipendenza. La dose terapeutica (15-20 mg di THC) è molto più bassa rispetto alle dosi per uso ricreativo (80-100 mg di THC). Chiarire questo punto è importante.

Parliamo anche della guida di veicoli: in Australia è illegale guidare sotto gli effetti degli stupefacenti e, di conseguenza, non posso raccomandare che il paziente si metta al volante, dato il livello di THC nel sangue, nelle urine o nella saliva, rende l'atto illegale. Inoltre, i cannabinoidi possono rimanere nell'organismo fino a tre o quattro settimane. Ad alcuni pazienti dico: «Devi decidere: vuoi rinunciare a guidare e alla tua indipendenza, o vuoi convivere con il dolore?» Molti pazienti, in realtà, preferiscono sopportare il dolore piuttosto che rinunciare a guidare o perdere la loro indipendenza.

Considerazioni sui pazienti

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e altri farmaci?

Parte della mia valutazione iniziale consiste nell'esaminare tutti i farmaci che i pazienti stanno assumendo. I farmaci che mi preoccupano maggiormente sono gli antifungini, in particolare il fluconazolo, noto per avere una lunga storia di interazioni con molti altri farmaci, non solo con i cannabinoidi.

Un altro farmaco è la ciprofloxacina; ho visto pazienti sperimentare effetti tossici legati al THC dopo aver iniziato una terapia con ciprofloxacina. Alcuni colleghi sono preoccupati per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, ma non ho riscontrato problemi clinici a riguardo. Molti dei miei pazienti assumono già inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e non ho osservato interazioni o problemi legati al loro uso in concomitanza.

È importante informare i pazienti che i cannabinoidi interagiscono con gli enzimi epatici, il che significa che altri farmaci possono rimanere nel corpo più a lungo, causando un aumento delle reazioni avverse. Glielo metto anche per iscritto.

Per i pazienti sottoposti a terapia oncologica (terapie sistemiche e chemioterapie), che vengono metabolizzati ed escreti dal fegato e dai reni, i cannabinoidi potrebbero influenzare i livelli ematici, aumentando gli effetti collaterali o riducendo l'efficacia dei trattamenti contro il cancro. Questa è un'altra considerazione importante per i miei pazienti oncologici, specialmente se vogliono che la loro chemioterapia funzioni correttamente.

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

Di solito, per i pazienti con dolore neuropatico, prescriverei un prodotto bilanciato (THC:CBD), perché la maggior parte delle prove scientifiche, sebbene limitate, si basa sull'uso del THC per il dolore neuropatico e non sul solo CBD.

Come sceglie la dose iniziale? Come viene regolata per raggiungere un equilibrio ottimale tra effetto ed eventuali effetti collaterali?

Bisogna iniziare con una dose bassa e aumentarla gradualmente. Bisogna prendere nota di qualsiasi reazione avversa riportata dal paziente. Dobbiamo fare una valutazione per capire se l'effetto riportato sia effettivamente una reazione avversa oppure sia legato al decorso della malattia stessa. Ed è qui che diventa fondamentale avere una conoscenza approfondita delle malattie.

È necessario avere una comprensione solida della medicina interna e del decorso delle malattie per poter fare questa valutazione.

Utilizzo la Scala di Valutazione dei Sintomi nelle Cure Palliative (Palliative Care Symptom Assessment Scale), che analizza diversi sintomi come sonnolenza, affaticamento, appetito, stitichezza, dolore, eccetera.

È utile per valutare la progressione della malattia nel tempo e per ricordare ai pazienti come stavano prima del trattamento. La uso per spiegare ai miei pazienti, ad esempio: «I cannabinoidi non elimineranno il tuo dolore, ma lo renderanno un po' più tollerabile. Sì, abbiamo portato il tuo dolore da 8 su 10 a 4 o 5 su 10, e questo potrebbe essere il massimo che possiamo fare.»

A volte dico al paziente: «Sì, il tuo dolore non è migliorato con la terapia a base di cannabinoidi, ma ora hai smesso di assumere alte dosi di Pregabalin, sei più sveglio durante il giorno e dormi effettivamente meglio.» Concentrare l'intervento sul miglioramento della qualità della vita piuttosto che solo sulla gestione del dolore è un traguardo più appropriato. È importante effettuare una valutazione multidimensionale.

A volte chiedo ai pazienti di interrompere i cannabinoidi per una settimana e, se la sintomatologia si ripresenta, allora sono i cannabinoidi che hanno fatto la differenza. Anche dopo tre o quattro giorni. Se vogliono riprendere la terapia, si saranno resi conto da soli che i cannabinoidi hanno avuto un impatto positivo. Questo processo di sospensione terapeutica serve a confermare al paziente che i cannabinoidi stavano effettivamente facendo la differenza.

Se i pazienti hanno utilizzato cannabis a scopo ricreativo in passato, probabilmente inizierei comunque con una dose leggermente più alta del normale; invece di 1-2 mg di THC, potrei iniziare con 2,5 mg di THC per pazienti che l'hanno già utilizzata. È comunque una dose relativamente bassa, che si può aumentare gradualmente.

Somministrazione

Quali sono i fattori chiave nella scelta di una forma di somministrazione rispetto a un'altra (ad esempio orale, per inalazione, transdermica)?

La maggior parte delle mie prescrizioni prevede l'uso dell'olio (somministrazione sublinguale). Lo considero efficace e facile da somministrare.

Ne utilizzo quattro tipi diversi: (1) solo CBD, se i pazienti desiderano esclusivamente il CBD. Non lo consiglio particolarmente perché ci sono poche ricerche che dimostrino che il CBD sia realmente utile. (2) Prodotti bilanciati, soprattutto per il dolore e gli spasmi muscolari. (3) Prodotti a basso contenuto di THC e alto contenuto di CBD (ad esempio, THC 5 mg: CBD 20 mg), per una minoranza di pazienti che non tollerano un prodotto bilanciato e per pazienti con artrite infiammatoria. (4) Prodotti ad alta concentrazione di THC (THC 20 mg).

La scelta del prodotto dipende anche dal costo per il paziente, poiché questi farmaci non sono rimborsabili.

Lavoro a stretto contatto con la Basgers Pharmacy, una farmacia locale esperta in farmaci a base di cannabis, che dispone sempre di scorte sufficienti per garantire che le prescrizioni possano essere immediatamente evase per i pazienti.

Cosa dicono i pazienti sulla somministrazione di farmaci a base di cannabis per via orale sublinguale? E sulla via orale?

Non è sempre facile mettere le gocce sotto la lingua, soprattutto perché molti dei miei pazienti sono fragili. Dico loro di metterle semplicemente su un cucchiaino e di prenderle in bocca, anche se non finiscono sotto la lingua.

Alcuni pazienti non gradiscono il sapore, quindi consiglio di fare uno sciacquo con un sorso d'acqua o di succo d'arancia.

Alcuni pazienti ingeriscono la dose, e in tal caso i cannabinoidi possono essere metabolizzati più rapidamente. È qui che entra in gioco la titolazione della dose per ogni paziente: se tendessero a ingerirla regolarmente, potrebbe essere necessario un dosaggio leggermente più alto rispetto a chi la assume in modo costante per via sublinguale.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Le interazioni farmacologiche e cannabinoidi non sono comuni, non ne vedo molte. La principale che ho osservato riguarda un paziente con malattia respiratoria in trattamento con ciprofloxacina. Era già in terapia con cannabinoidi per il dolore e ha sviluppato intossicazione da THC.

Ritiene che i farmaci a base di cannabis vengano usati in modo improprio o se ne abusi? Come identifica questo problema nella sua pratica clinica?

Il costo dei cannabinoidi di grado farmaceutico aiuta a ridurre la mala prassi. Sono un po' più costosi rispetto a quelli che si trovano sul mercato nero.

La mia clinica per la terapia a base di cannabinoidi è una struttura privata. Ci sono dei vantaggi, come le tariffe per consulenze private, che eliminano i pazienti che cercano farmaci a base di cannabis per uso ricreativo, e la possibilità di selezionare personalmente i pazienti.

Dico anche ai miei pazienti che le forme farmaceutiche non contengono batteri, funghi o metalli pesanti, un aspetto particolarmente importante per i pazienti immunodepressi. Molti di loro reagiscono dicendo: «Certo che no, non voglio correre quel rischio.»

Prescrizione e regime posologico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

Se nelle mani giuste per i pazienti appropriati, rendono i loro sintomi più tollerabili. I cannabinoidi sono spesso visti come una panacea, il che solleva segnali di allarme. Dal mio punto di vista, devo scegliere attentamente i pazienti ed essere chiaro su ciò che penso che i cannabinoidi possano o non possano fare.

Quali sono i principali rischi dell'uso di farmaci a base di cannabis?

Il rischio più grande è il costo per i pazienti: quando i pazienti scoprono che i cannabinoidi li aiutano, ma non possono permetterseli. È molto difficile prevedere quali pazienti risponderanno al trattamento e quali no. Penso che gli effetti collaterali possano essere di ogni tipo e che possano verificarsi anche nei pazienti più robusti.

Guidare sarà un problema ancora per molto tempo, non si prevede un cambiamento nei prossimi anni.

Dobbiamo incrementare il numero delle ricerche, che siano ricerche rigorose, se vogliamo che i cannabinoidi vengano usati come i farmaci tradizionali.

Quali ritiene siano le pratiche di prescrizione che migliorano i risultati per i pazienti?

Molti pazienti si presentano con l'aspettativa che i cannabinoidi gioveranno loro. Bisogna anche spiegare loro che sì, li aiuteranno, ma non elimineranno del tutto il problema, si tratta solo di controllare i sintomi, non di affrontare la causa dei sintomi. Penso sia importante dire ai pazienti che possiamo migliorare le cose, ma non eliminarle completamente per quanto riguarda i sintomi. Il dolore migliorerà, ma sarà sempre presente. Non comprendiamo ancora appieno le reazioni avverse a lungo termine. È fondamentale spiegare queste reazioni avverse con molta attenzione, perché in pratica stiamo utilizzando i pazienti in modo sperimentale, per capire se funzionerà o meno.

Considerazioni finali

Ha qualche consiglio per i medici alle prime armi?

Nel trattamento con cannabinoidi, è consigliabile iniziare con una dose bassa e aumentarla gradualmente. Non si deve presumere che tutti i pazienti abbiano la stessa tolleranza.



Dr. Ruben van Coevorden

Il dr. Ruben van Coevorden è un medico di base che ha esercitato per trentacinque anni nei Paesi Bassi, prima di andare recentemente in pensione. Quindici anni fa è stato il cofondatore di un hospice dove fornisce tuttora assistenza medica e palliativa ai pazienti ricoverati in struttura. Ha partecipato alla creazione di un Helpdesk per le Cure Palliative, offrendo, negli ultimi vent'anni, servizi di consulenza. Ruben è attualmente membro della squadra di cure palliative presso l'Ospedale Amstelland ad Amstelveen e, di recente, è stato reclutato come palliativista per il Supportive Care Team dell'Ospedale Oncologico Antoni van Leeuwenhoek. Oltre ai suoi servizi di consulenza, partecipa come membro nei comitati per la redazione delle Linee Guida della Società Medica Reale dei Paesi Bassi sui seguenti temi: l'uso di farmaci per indurre l'eutanasia, la sedazione palliativa, l'interruzione da cibo e liquidi per accelerare la morte. Inoltre, ha contribuito alla redazione della Linea Guida per il Dolore e il Cancro della Società dei Paesi Bassi dei Medici di Base.

Formazione e istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Dopo la laurea in medicina, ho seguito una formazione post-accademica. Ho frequentato la versione olandese del corso dell'Università di Cardiff sulla medicina palliativa, dove la cannabis e il suo uso facevano parte del programma. Ho anche partecipato a diverse lezioni sull'uso dei farmaci a base di cannabis. Da allora, non ho preso parte ad altri percorsi di formazione, né informali né accademici.

Esperienza come prescrittore

Quando ha iniziato a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Prescrivo farmaci a base di cannabis da quindici anni.

Può descrivere un paziente tipo a cui prescriverebbe farmaci a base di cannabis?

Ci sono due principali gruppi di pazienti a cui prescrivo farmaci a base di cannabis. Il primo gruppo è costituito da pazienti oncologici con dolore neuropatico. Il secondo gruppo principale è composto da pazienti con sclerosi multipla che soffrono di spasticità e dolore.

Pensando alla prima consulenza con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Durante una prima consulenza, l'attenzione è rivolta a come è stata gestita fino ad allora il dolore. Quali opzioni farmacologiche tradizionali non sono state ancora provate. In questa fase non menziono i farmaci a base di cannabis.

Di solito, quando i farmaci tradizionali non sono riusciti a controllare pienamente il dolore, è il paziente stesso a proporre i farmaci a base di cannabis come opzione, oppure sono io a introdurre l'argomento.

Come affronta la questione dell'interruzione del farmaco se risulta inefficace o se ci sono problemi di tolleranza?

Essere aperti e chiari al riguardo. Fornendo informazioni oneste, il paziente può prendere una decisione consapevole. Il processo decisionale è importante per garantire l'aderenza del paziente al trattamento.

Considerazioni sui pazienti

Cosa bisogna tenere a mente durante la prescrizione?

Le controindicazioni sono le più importanti. Includono:

- controindicazioni relative:
  - psicosi
  - problemi psicologici
  - problemi cardiovascolari
  - adolescenti
- controindicazioni assolute:
  - gravidanza e allattamento

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e farmaci tradizionali?

Sì, in particolare con i farmaci che agiscono come inibitori o induttori degli enzimi CYP450, ma bisogna considerare anche altri.

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

Il contenuto di THC e/o CBD nel farmaco a base di cannabis.

Come decide la dose iniziale? Come la aggiusta per raggiungere un equilibrio ottimale tra effetto ed eventuali reazioni avverse?

Faccio uso di un piano posologico fornito da una farmacia galenica nei Paesi Bassi (ad esempio, Cannabiszorg). Il piano descrive diverse indicazioni e il tipo corrispondente di farmaci a base di cannabis sulla concentrazione di THC, CBD o THC:CBD, insieme a raccomandazioni per la titolazione per adulti e bambini, che utilizzano una forma farmaceutica per via mucosa orale.

Faccio una visita di controllo con i pazienti per valutare l'efficacia e la presenza di effetti collaterali. Valuto l'equilibrio tra gli effetti positivi e le reazioni avverse con il beneficio complessivo per il paziente.

Somministrazione

Quali sono i fattori chiave nella scelta di una forma di somministrazione rispetto a un'altra?

Se fattore principale è la facilità d'uso della preparazione, ad esempio, le gocce sublinguali sono facili da somministrare.

Fumare non è consigliato, poiché non è un metodo di somministrazione appropriato ed è sgradevole per le persone vicino al paziente. La somministrazione transdermica può essere svantaggiosa a causa del basso assorbimento totale e tende ad avere un odore forte.

In base alla sua esperienza, quali sono i principali vantaggi dell'uso di determinate forme farmaceutiche? Quali e perché?

Scelgo le gocce sublinguali di olio di cannabis perché sono facili da titolare, non hanno odore, sono semplici da somministrare e sono disponibili come preparazioni standardizzate sotto il controllo del governo e di laboratori indipendenti.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per vaporizzazione?

Consiglio la vaporizzazione solo ai pazienti fumatori, poiché preferiscono questo metodo di somministrazione.

Cosa dicono i pazienti sulla somministrazione di farmaci a base di cannabis per via orale sublinguale? E sulla via orale?

La somministrazione sublinguale è la preferita dalla maggior parte dei miei pazienti. È ben tollerata, non difficile da utilizzare e facile da somministrare da parte del partner del paziente, familiari, volontari o infermieri.

Non prescrivo forme di dosaggio per via orale.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Sì, utilizzo meno oppioidi in combinazione con farmaci a base di cannabis ed ho ottenuto un migliore controllo del dolore.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis?

Finora, non ho riscontrato casi di uso improprio o abuso. La maggior parte della mia esperienza si basa sui pazienti dell'*hospice*, dove c'è un controllo infermieristico continuo 24 ore su 24, 7 giorni su 7.

Identifichiamo mala prassi, usi impropri o abusi nella nostra pratica clinica quando ci sono richieste anticipate di rifornimenti o richieste di nuove prescrizioni.

Dedichiamo molto tempo a fornire informazioni e a comunicare con il paziente sull'uso sicuro ed efficace dei farmaci a base di cannabis.

Tipo di farmaco/forma farmaceutica

Cosa cambia nella prescrizione di un farmaco a base di cannabis rispetto agli altri farmaci?

Esistono solo due farmacie nei Paesi Bassi (Transvaal Apotheek e SMA Apotheek) che producono farmaci a base di cannabis. Questi farmaci non sono coperti dalle assicurazioni sanitarie ed è obbligatorio avere una ricetta, fatta eccezione del CBD. Tutte le altre farmacie possono richiedere alle due farmacie menzionate prima di fornire farmaci a base di cannabis, consentendo ai loro pazienti di ottenere una ricetta. In alternativa, il paziente può inviare la ricetta direttamente a una delle due farmacie indicate, e i farmaci a base di cannabis verranno spediti per posta al paziente.

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

Utilizzo il piano posologico precedentemente discusso con le indicazioni e i prodotti suddivisi per concentrazione di cannabinoidi.

Prescrizione e regime posologico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

I principali benefici sono un miglior controllo del dolore in presenza di una componente di dolore neuropatico, un minor uso di oppioidi e/o una maggiore efficacia nell'uso di questi oppioidi.

Quali sono i principali rischi dell'uso di farmaci a base di cannabis?

I principali rischi sono le reazioni avverse e le interazioni farmacologiche.

Quali ritiene siano le modalità di prescrizione che permettono di ottenere i migliori benefici per i pazienti?

Pazienti che desiderano utilizzare farmaci a base di cannabis (più fiduciosi nell'uso di questi farmaci), adesione terapeutica, efficacia e assenza di reazioni avverse.

Quali strategie adotta per riconoscere, segnalare e trarre insegnamento dalle reazioni avverse?

Effettuiamo uno screening per gli effetti collaterali/reazioni avverse noti e li annotiamo nella cartella del paziente. Talvolta includiamo una finestra di notifica automatica nel fascicolo elettronico.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe ai medici che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

Consiglierei loro di parlare con gli specialisti del settore e che si informassero ampiamente sull'uso dei farmaci a base di cannabis. Di evitare i prodotti non farmaceutici, poiché non sono standardizzati, non vengono prodotti sotto il controllo di laboratori indipendenti e sono venduti per indicazioni di non univoca interpretazione.

Nei Paesi Bassi disponiamo di farmaci ad uso medico di cannabis, coltivata a proposito, di qualità eccellente e di almeno due farmacie con grande esperienza e competenza, pronte a collaborare con i prescrittori e altri farmacisti.



Professor dr. Geert Jan Groeneveld

Il professor dr. Geert Jan Groeneveld è un neurologo e farmacologo clinico con un particolare interesse per il dolore neuropatico. È il direttore sanitario e responsabile scientifico presso il Centro per la ricerca sui farmaci per uso umano (CHDR, Centre for Human Drug Research) a Leida, Paesi Bassi. Geert Jan si occupa di ricerca clinica in fase precoce sui nuovi analgesici, che conduce presso il Centre for Human Drug Research di Leida. Inoltre, Geert Jan visita pazienti affetti da dolore cronico di origine neurologica presso l'ambulatorio del dolore del Dipartimento di Anestesiologia del Leiden University Medical Centre (LUMC).

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Mi sono formato come neurologo e ho acquisito esperienza nella prescrizione di farmaci a base di cannabis durante l'attività lavorativa. Successivamente, ho completato anche una formazione come farmacologo clinico.

Esperienza come prescrittore

Quando ha iniziato a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Da circa cinque, dieci anni.

Può descrivere un paziente tipo a cui prescriverebbe farmaci a base di cannabis?

La maggior parte dei pazienti presenta dolore neuropatico, ha provato numerosi trattamenti differenti ed è ora in cerca di opzioni di terza linea.

Gli altri pazienti che tratto soffrono di dolore cronico associato, ad esempio, alla sindrome da fallimento chirurgico spinale o ad altre sindromi dolorose di tipo spinale.

Pensando alla prima consulenza con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Chiedo semplicemente: «Ha mai provato farmaci a base di cannabis?»

Come affronta la questione dell'interruzione del farmaco se risulta inefficace o se ci sono problemi di tolleranza?

La maggior parte dei miei pazienti è in trattamento per dolore neuropatico. Non ci sono complicazioni legate alla sospensione improvvisa, quindi interrompo semplicemente il trattamento, escludendoli dal regime terapeutico.

Considerazioni sui pazienti

Cosa bisogna tenere a mente durante la prescrizione?

I principali problemi riguardano la guida di veicoli, l'utilizzo di macchinari o altre attività simili. Informo i pazienti di prestare attenzione e di evitare tali attività durante l'assunzione di farmaci a base di cannabis.

Sono note le interazioni farmacodinamiche con gli oppioidi, quindi potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio degli oppioidi co-prescritti.

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e altri farmaci?

Avverto i pazienti riguardo ai dosaggi elevati di CBD e alle interazioni con i farmaci metabolizzati dagli enzimi CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19.

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

Controllo il livello di THC contenuto negli altri farmaci. Non ricetto il CBD da solo per il trattamento del dolore. Quando disponibile, ricetto una varietà di cannabis con un rapporto THC:CBD di circa 1:1, sulla base delle ricerche cliniche fornite da Sativex®.

Come decide la dose iniziale? Come la aggiusta per raggiungere un equilibrio ottimale tra effetto ed eventuali reazioni avverse?

Aumentando la titolazione. Iniziando con 1-2 mg e aumentandola fino a quando il paziente non avverte una sensazione di euforia. La dose dovrebbe rimanere appena al di sotto di un livello tollerabile di questa sensazione, solitamente intorno a un equivalente di 10 mg di THC.

Effettua revisioni dei farmaci per i pazienti? Quali fattori considera?

Sì, legga i miei commenti più avanti sulle interazioni farmacocinetiche. Interazioni farmacodinamiche con gli oppioidi.

Somministrazione

Quali sono i fattori chiave nella scelta di una forma di somministrazione rispetto a un'altra (ad esempio orale, per inalazione, transdermica)?

La scelta della forma farmaceutica dipende principalmente dal fatto che i pazienti si trovino a loro agio con l'inalazione. In caso contrario, la soluzione alternativa sono le gocce di una formulazione oleosa. Questa opzione è un po' più costosa.

In base alla sua esperienza, quali sono i principali vantaggi sull'uso di determinate forme farmaceutiche? Quali e perché?

La somministrazione orale presenta vantaggi per la salute rispetto all'inalazione tramite fumo. Alcuni pazienti possono scegliere di preparare un tè utilizzando materiale erbaceo di cannabis. Il tè ha lo svantaggio di dover essere preparato quotidianamente, altrimenti i principi attivi tendono a depositarsi nel contenitore. Inoltre, la dose risulta meno prevedibile rispetto alla somministrazione sublinguale o per via inalatoria.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per vaporizzazione?

I pazienti che utilizzano la vaporizzazione si trovano a loro agio con questa modalità e la tollerano bene. Tuttavia, la maggior parte dei miei pazienti dichiara di non voler farmaci da inalare.

Cosa dicono i pazienti sulla somministrazione di farmaci a base di cannabis per via orale sublinguale? E sulla via orale?

Come ho detto sopra, la maggior parte dei miei pazienti preferisce le forme farmaceutiche per via orale perché sono facili da utilizzare.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Certo, il CBD presenta interazioni farmacocinetiche (vedi sopra: interazioni con il CYP450).

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis?

La mala prassi, l'uso improprio o l'abuso non sono un problema nella mia pratica professionale. Ho avuto un caso, ma risale a molti anni fa. Ho deciso di non ricettare a oltranza perché ritenevo di alimentare la 'dipendenza' del paziente, piuttosto che trattare il suo dolore. Si è molto arrabbiato e mi ha perseguitato su Twitter per un certo periodo.

Tipo di farmaco/forma farmaceutica

Cosa cambia nella prescrizione di un farmaco a base di cannabis rispetto agli altri farmaci?

Poiché non è previsto alcun rimborso al paziente per i farmaci a base di cannabis (ovvero, il costo è interamente a suo carico), è necessario che sia informato adeguatamente sui costi continuativi del trattamento.

Sono necessarie istruzioni specifiche per la preparazione e la somministrazione di un tè a base di cannabis. Questa modalità richiede una serie di informazioni diverse e un approccio alla ricetta differente rispetto alle forme farmaceutiche sublinguali (come gli olî).

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

Tengo in particolar modo conto del contenuto di THC del farmaco, considerando il rischio di sovradosaggio.

Prescrizione e regime posologico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

In alcuni pazienti consistono nel trattamento del dolore e in altri nel miglioramento del sonno.

Quali sono i principali rischi dell'uso di farmaci a base di cannabis?

I rischi principali riguardano gli effetti collaterali significativi in caso di sovradosaggio, che includono una lieve euforia (ovvero, allucinazioni). È fondamentale discutere approfonditamente con i pazienti il problema della guida di veicoli in stato di intossicazione o sopore.

Secondo lei, quali sono le modalità di prescrizione che migliorano i risultati per i pazienti?

Si inizia con una dose bassa, per poi titolarla in aumento a seconda che il paziente avverta o meno una sensazione di euforia. Tuttavia, va notato che questa sensazione tende a diminuire con l'uso, dopo una o due settimane.

Quali strategie adotta per riconoscere, segnalare e trarre insegnamento dalle reazioni avverse?

I farmaci a base di cannabis sono come gli altri farmaci. Rivedo i pazienti in ambulatorio entro una o due settimane dall'inizio del trattamento. Chiedo specificamente se avvertono una sensazione di euforia, allucinazioni o altre reazioni avverse.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe ai medici che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

Che provino. Che si facciano un'esperienza in prima persona.



Professor dr. Gerhard Kurlemann

Il professor dr. Gerd Kurlemann è pediatra e neurologo pediatrico. Per oltre vent'anni è stato a capo del dipartimento di neurologia pediatrica presso l'Università di Münster, in Germania. Dal 2018 si è ritirato dall'ospedale universitario e attualmente lavora in un centro specializzato in neurologia pediatrica presso il Bonifatius Hospital di Lingen, in Germania. Le sue aree di competenza includono i disturbi dello sviluppo, i bambini epilettici, i disturbi convulsivi resistenti alla terapia nei bambini (ad esempio, sindrome di Dravet, complesso della sclerosi tuberosa, convulsioni epilettiche intrauterine), le condizioni che coinvolgono pelle e sistema nervoso, e i disturbi del movimento in età pediatrica.

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Nessuna formazione. Ho letto molto. Ho guardato, ho provato, insegno.

Esperienza come prescrittore

Quando ha iniziato a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Ho iniziato una decina d'anni fa. Inizialmente ricettavo soprattutto THC in bambini con epilessia resistente alla terapia e in bambini con spasticità, al fine di ridurre il tono muscolare. Negli ultimi cinque anni ho prescritto soprattutto una soluzione orale di CBD, in quanto è una sostanza registrata per alcuni tipi di epilessia in bambini a partire dai due anni di età.

Può descrivere un paziente tipo a cui prescriverebbe farmaci a base di cannabis?

Nella mia professione, ci sono tre gruppi di bambini che potrebbero trarre benefici dal CBD:

1. bambini con epilessia resistente alla terapia, prima di iniziare il trattamento con CBD, sono stati sospesi tutti gli antiepilettici di prima e seconda linea; tutti i farmaci antiepilettici comuni erano già stati utilizzati in precedenza.
2. Bambini affetti da autismo che non rispondono ai neurolettici.
3. Bambini con spasticità.
4. Sono inoltre aperto a considerare altre indicazioni.

Pensando alla prima consulenza con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

L'uso del CBD è stato valutato in studi controllati randomizzati, specialmente in gruppi di pazienti pediatrici. Lo spettro delle reazioni avverse è ben noto, senza che siano stati identificati effetti gravi né minacce per la vita.

La prescrizione di CBD non è complicata. Pertanto, personalmente, affronto l'uso del CBD in queste situazioni, anche se spesso sono i genitori a chiedere se il CBD sia un'opzione valida per i loro figli. In effetti, da tempo le famiglie si recano presso la mia clinica proprio per discutere dell'uso del CBD sui loro bambini.

Tutti i giorni, nella mia professione, discuto apertamente i pro e i contro, incluse le possibili reazioni avverse, come la possibilità di diarrea causata dalla sospensione oleosa. Se questo crea un problema, si possono utilizzare supposte di CBD.

Considerazioni sui pazienti

Cosa bisogna tenere a mente durante la prescrizione?

Da quando prescrivo CBD, non ho osservato reazioni avverse di tipo psichiatrico. Da quando prescrivo THC, ho osservato reazioni avverse di tipo psicoattivo su un unico bambino. Dopo aver sospeso il THC, le reazioni avverse sono migliorate. Quando prescrivo CBD, considero sempre le possibili interazioni con clobazam; potrebbe essere utile misurare la concentrazione ematica se il bambino diventa assonnato o soporoso. Raramente esiste anche un'interazione con l'acido valproico a causa dell'aumento degli enzimi epatici. Di solito, questo non comporta complicazioni, ma deve essere preso in considerazione nei bambini con la Sindrome di Lennox-Gastaut. Interazioni con la fenfluramina, che è prescritta per i bambini con la sindrome di Dravet.

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e farmaci tradizionali?

Si, l'ho spiegato prima.

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

In Germania è abbastanza semplice: solo l'olio di CBD è un farmaco registrato. Il THC deve essere prescritto in modo specifico seguendo uno schema di prescrizione speciale. Utilizzo esclusivamente olio di CBD e solo olio di CBD farmaceutico, poiché con questa preparazione posso fare affidamento sulla dose indicata sulla confezione. Sconsiglio fortemente l'uso di olio di CBD disponibile nei punti vendita non specializzati, in quanto non è sottoposto a controlli di qualità.

Come decide la dose iniziale? Come regola la dose per raggiungere un dosaggio giornaliero ottimale?

Inizio con 5 mg/kg nella quasi totalità dei bambini. Aumento la dose di 5 mg/kg al giorno.

A seconda dell'effetto, cerco di individuare il dosaggio ottimale per ciascun paziente.

Somministrazione

Quali sono i fattori chiave nella scelta di una forma di somministrazione rispetto a un'altra (ad esempio orale, per inalazione, transdermica)?

Per i pazienti pediatrici con epilessia, autismo o spasticità, prescrivo esclusivamente una soluzione orale. Raramente prescriverei una supposta (ad esempio, nei pazienti che manifestano diarrea causata dalla sospensione oleosa).

In base alla sua esperienza, quali sono i principali vantaggi sull'uso di determinate forme farmaceutiche? Quale e perché?

Nei bambini, solo per via orale o supposte.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per vaporizzazione?

Nei bambini, esiste solo per via orale o supposte.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Il CBD e il clobazam interagiscono, determinando un aumento della concentrazione ematica di clobazam. È necessario discutere questo aspetto sin dall'inizio, poiché alcuni bambini potrebbero manifestare sopore o sedazione.

L'assunzione di CBD, insieme all'acido valproico, può causare un aumento degli enzimi epatici.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis?

Non è un problema con i bambini e il CBD.

Tipo di farmaco/forma farmaceutica

Cosa distingue la prescrizione di un farmaco a base di cannabis da quella di altri medicinali?

Non c'è differenza.

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

Utilizzo esclusivamente la soluzione orale di CBD.

Prescrizione e regime posologico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

Viene utilizzato in via sperimentale per ridurre le crisi epilettiche nei bambini con epilessia resistente alla terapia, diminuire il tono muscolare nei bambini con spasticità e migliorare il comportamento nei bambini con autismo.

Quali sono i principali rischi dell'uso di farmaci a base di cannabis?

Ci sono pochi rischi.

Secondo lei, quali sono le modalità di prescrizione che migliorano i risultati per i pazienti?

Vedi sopra.

Quali strategie adotta per riconoscere, segnalare e trarre insegnamento dalle reazioni avverse?

È importante ottenere un consenso informato adeguato da parte dei genitori e, durante il trattamento, essere sempre disponibili a rispondere alle loro domande.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe ai medici che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

In ambito pediatrico, il CBD è relativamente semplice da gestire. Non presenta reazioni avverse né complicanze.



Dott.ssa Zvia Rudich

La dott.ssa Zvia Rudich è anestesista e medico specialista in terapia del dolore presso la clinica del dolore della divisione di anestesia del Soroka University Medical Center, a Be'er-Sheva, nel Negev, Israele. Il Soroka è uno dei più grandi ospedali d'Israele e si occupa di una popolazione giovane e culturalmente diversificata. Zvia ha vinto una borsa di studio in medicina del dolore presso il Mount Sinai Hospital: Programma per il trattamento del dolore di Toronto, dove ha acquisito le prime esperienze cliniche con l'uso di farmaci a base di cannabis. È coautrice di articoli di ricerca che esplorano la prognosi e il trattamento del dolore, inclusi i farmaci a base di cannabis. In qualità di membro della Israeli Pain Association, ha contribuito allo sviluppo della politica israeliana sui farmaci a base di cannabis, inclusi i protocolli per il loro utilizzo.

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Ho partecipato al programma dell'Agenzia Israeliana per la Cannabis Medica rivolto ai prescrittori di farmaci a base di cannabis. Tuttavia, sono stata esposta per la prima volta a pazienti trattati con estratti di cannabis nel 2001, durante la mia borsa di studio del programma di terapia del dolore presso l'Hospital for Sick Children di Toronto.

I miei colleghi ed io abbiamo valutato l'efficacia del dronabinol nel trattamento del dolore neuropatico refrattario a terapie precedenti e abbiamo pubblicato i nostri risultati: Rudich, Z., Stinson, J., Jeavons, M., Brown, S. (2003). *Treatment of chronic intractable neuropathic pain with dronabinol: case report of two adolescents*. Pain Research and Management; 8(4): 221-4.

Da allora, i farmaci a base di cannabis hanno gradualmente guadagnato popolarità tra i medici israeliani specializzati in terapia del dolore.

Esperienza come prescrittore

Quando ha iniziato a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Negli ultimi 20 anni ho prescritto farmaci a base di cannabis a qualche centinaio di pazienti. Negli ultimi cinque anni, il numero è aumentato in quanto sono diventati più popolari e più facili da prescrivere.

Può descrivere un paziente tipo a cui prescriverebbe farmaci a base di cannabis?

In Israele, qualsiasi specialista medico può raccomandare farmaci a base di cannabis nel proprio campo di specializzazione, dopo aver esaurito le altre opzioni farmacologiche o procedure invasive disponibili. Nella mia specializzazione (presso la clinica del dolore), le indicazioni per cui posso prescrivere farmaci a base di cannabis sono: dolore neuropatico, dolore correlato al cancro, dolore associato a malattie infiammatorie intestinali e sclerosi multipla. Prescrivo farmaci a base di cannabis soprattutto a pazienti con dolore caratterizzato da un'importante carica emotiva, associato a disturbi del sonno e/o ansia.

Pensando alla prima consulenza con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Inizio spiegando al paziente i pro e i contro (esattamente come per qualsiasi altro farmaco). Sottolineo l'approccio complessivo e, in particolare, il fatto che i farmaci a base di cannabis devono essere considerati come farmaci e non come un rimedio naturale innocuo. Ad esempio, agli anziani spiego il rischio di compromissione della memoria, capogiro e cadute. Nei pazienti con obesità, spiego il rischio di iperalimentazione (stimolazione dell'appetito) e il potenziale aumento di peso. Nei pazienti giovani (<30 anni, e ancor più se <20 anni) spiego il rischio di indurre disturbi psico-affettivi.

Che differenza esiste con una visita di controllo?

Durante la visita di controllo, mi assicuro di chiedere informazioni sugli effetti collaterali specifici, potenzialmente associati ai farmaci a base di cannabis e se il farmaco sta producendo l'effetto benefico previsto, ad esempio riduzione del dolore, miglioramento della qualità del sonno, funzionalità e aumento dell'appetito.

In che modo valuta l'interruzione del farmaco in caso di mancata efficacia o scarsa tolleranza?

Come per qualsiasi altro farmaco, problemi di tolleranza gravi ne richiederanno l'immediata interruzione, ad esempio in caso di disturbi psichiatrici, effetti indesiderati o cadute. Se il farmaco non dovesse essere efficace, cercherei di valutare modi per ottimizzare il trattamento prima di deciderne l'interruzione.

Considerazioni sui pazienti

Cosa bisogna tenere a mente durante la prescrizione?

Ci sono diversi aspetti da considerare:

- la guida di veicoli non è consentita sotto l'influenza di farmaci a base di cannabis.
- Negli anziani, esiste il rischio di compromissione della memoria, capogiro e cadute.
- Nei pazienti con obesità, esiste il rischio di iperalimentazione (stimolazione dell'appetito) e aumento di peso.
- Nei pazienti giovani (<30 anni, e ancor più se <20 anni), esiste il rischio di indurre disturbi psico-affettivi.
- Esiste il rischio di mancanza di motivazione (sindrome amotivazionale), in particolare nei pazienti coinvolti in programmi di riabilitazione fisica attiva.

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e altri farmaci?

Esiste un certo numero di possibili interazioni:

- la warfarina, come indicato da un allarme del Ministero Israeliano della Salute;
- in pazienti in terapia con sonniferi (inizio il trattamento con particolare cautela, sostituendoli eventualmente con farmaci a base di cannabis);
- il pregabalin (può amplificare capogiro e sonnolenza).

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis, rispetto a un altro, per trattare un sintomo specifico?

Il contenuto di THC:CBD del farmaco è determinato in gran parte dalla risposta individuale. Inizierei con un rimedio a basso contenuto di THC.

Per i disturbi del sonno, prescrivo un estratto di cannabis a base oleosa, consigliandone l'assunzione 2-3 ore prima dell'ora in cui desiderano andare a dormire.

Per il dolore episodico intenso, raccomando l'inalazione di un prodotto erbaceo a base di cannabis.

Come decide la dose iniziale? Come la aggiusta per raggiungere un equilibrio ottimale tra effetto ed eventuali reazioni avverse?

Nel determinare una dose iniziale, considererei un farmaco a basso contenuto di THC, aumentando la titolazione in base alla risposta individuale. Di solito, con un prodotto per via mucosa orale con rapporto THC:CBD (5:5 o 10:10), inizierei con una o due gocce, stabilendo dosaggi massimi in ogni fase di incremento. Al principio, mi assicurerei di monitorare il paziente ogni due mesi.

Effettua revisioni dei farmaci per i pazienti? Quali fattori considera?

Chiedo ai pazienti di tenere un diario dei sintomi e delle reazioni avverse. In particolare, dell'efficacia del farmaco sul dolore, sul sonno e sulla vitalità.

Somministrazione

Quali sono i fattori chiave nella scelta di una forma di somministrazione rispetto a un'altra (ad esempio orale, per inalazione)?

La rapidità dell'effetto dopo la somministrazione, le aspettative sulla durata dell'effetto e la preferenza personale.

In base alla sua esperienza, quali sono i principali vantaggi sull'uso di determinate forme farmaceutiche? Quali e perché?

Nel dolore neuropatico, di solito, inizio con una combinazione di THC:CBD, poiché la componente di CBD aiuta a modulare gli effetti psicoattivi del THC. Dopo l'inizio del trattamento, il dosaggio viene regolato in base alla risposta individuale.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per vaporizzazione?

I vaporizzatori sono costosi, quindi i pazienti che fumano tendono a preferire il consumo di cannabis per combustione. I non fumatori, invece, di solito preferiscono l'olio (somministrazione per via mucosa orale), ma in caso di dolore episodico intenso, optano per il vaporizzatore piuttosto che per il fumo. Il vaporizzatore è tollerato meglio rispetto alla combustione.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per via orale sublinguale?

I non fumatori preferiscono un estratto oleoso per la somministrazione per via mucosa orale. Alcuni scelgono un estratto a base di olio d'oliva, mentre altri preferiscono un estratto oleoso privo di odore e sapore. Il gusto è il principale motivo di lamentela.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Vedi sopra: con sonniferi, anticonvulsivanti e ansiolitici.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis? Come identifica questo problema nel suo lavoro? E come lo gestisce?

Sicuro di sì, anche se non sempre posso esserne certa.

Sospetto un sovradosaggio oltre la prescrizione quando si manifestano reazioni avverse evidenti, inattese con il dosaggio indicato, oppure quando si osservano comportamenti manipolativi volti ad aumentare la dose e la componente di THC, senza una reale giustificazione terapeutica.

È fondamentale conoscere bene il paziente molto prima della ricetta iniziale. Confrontiamo la percentuale di farmaci a base di cannabis in ricetta ai pazienti con quella di altre cliniche del dolore e ne monitoriamo attentamente il dosaggio prescritto.

Tipo di farmaco/forma farmaceutica

Cosa distingue la prescrizione di un farmaco a base di cannabis da quella di altri medicinali?

Non credo che vi sia una grande differenza nel considerare le indicazioni e le reazioni avverse, né nel comunicarli al paziente. Un aspetto importante è la variabilità tra preparazioni, stagioni, lotti e specie, fattore che deve essere preso in considerazione.

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

Tratto principalmente sintomi correlati al dolore, come spiegato sopra.

Per i disturbi del sonno, prescrivo un estratto a base oleosa di tipo di cannabis 'indica' sedativo, raccomandando l'assunzione sublinguale due o tre ore prima dell'orario in cui desiderano andare a dormire.

Per il dolore episodico intenso, consiglio l'inalazione di prodotti erbacei a base di cannabis: una varietà 'sativa' stimolante per il giorno e una 'indica' sedativa per la notte.

Il contenuto di THC:CBD dipende in gran parte dalla risposta individuale. Inizierei con un farmaco a basso contenuto di THC.

Prescrizione e regime posologico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

Per coloro che rispondono bene, potrebbe rappresentare una migliore opzione rispetto agli oppioidi, in termini di reazioni avverse e rischio di dipendenza. La prescrizione di farmaci a base di cannabis può favorire una riduzione (o interruzione) dell'uso di oppioidi. Inoltre, vi è un effetto positivo sul benessere e sulla funzionalità, che va oltre il semplice effetto analgesico.

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

I principali rischi includono disturbi psichiatrici, la guida di veicoli (incidenti), cadute ed effetti cognitivi (memoria).

Secondo lei, quali sono le modalità di prescrizione che migliorano i risultati per i pazienti?

Iniziare con dosaggi bassi e una titolazione altamente personalizzata.

Quali strategie adotta per riconoscere, segnalare e trarre insegnamento dalle reazioni avverse?

Porre domande sugli eventuali effetti collaterali e analizzare l'elenco dei farmaci assunti e i resoconti forniti dal paziente.
Conclusione

Ha qualche buon consiglio per i medici alle prime armi?

Si ricordi che si tratta di un farmaco come tutti gli altri (anche se non sintetico). Che conosca molto bene il paziente prima di iniziare a prescrivere farmaci a base di cannabis, incluso come il singolo individuo affronta il dolore. Ritengo che i farmaci a base di cannabis siano più efficaci quando i disturbi del sonno e/o le componenti affettive del dolore sono più marcate.



Dr. Somchai Thanasitthichai

Il dr. Somchai Thanasitthichai ha lavorato come oncologo per più di trent'anni. Attualmente è il direttore generale del National Cancer Institute [Istituto nazionale del cancro] della Thailandia. È stato anche direttore dell'Istituto di ricerca medica e valutazione tecnologica, del Dipartimento dei servizi sanitari, del Ministero della salute pubblica di Bangkok, in Thailandia. In questo ruolo, essendo pioniere nell'uso dei farmaci a base di cannabis in Thailandia, è stato incaricato dal governo di valutarne la tolleranza e l'efficacia e di implementare le politiche sanitarie per il loro utilizzo terapeutico nel paese. Somchai è inoltre docente sull'uso dei farmaci a base di cannabis.

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Negli ultimi dieci anni presso l'Istituto del cancro, il mio lavoro è stato quello di verificare quali medicine alternative potessero essere utilizzate per il trattamento dei pazienti, da sole o in associazione ai trattamenti convenzionali, attualmente disponibili. Ho riconosciuto i limiti delle terapie convenzionali, che si concentrano principalmente sulle fasi iniziali del cancro. Ci sono molti pazienti che soffrono perché non possiamo curarli o soddisfare pienamente le loro esigenze cliniche con i trattamenti esistenti: i farmaci a base di cannabis potrebbero rispondere a questi bisogni insoddisfatti.

Nell'ambito delle cure palliative, ci sono vantaggi e svantaggi, la sperimentazione scientifica è limitata e non conclusiva. Allo stesso modo, per il trattamento del cancro, è necessario valutare l'utilizzo dei farmaci a base di cannabis.

La mia formazione in questo ambito è iniziata proprio da qui.

Esperienza come prescrittore

Quando ha iniziato a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Dal 2019, con l'avvio del programma presso l'Istituto del cancro.

Può descrivere un paziente tipo a cui prescriverebbe farmaci a base di cannabis?

Come funzionario governativo, la nostra politica di prescrizione ha preso in considerazione i pazienti che presentano il minor rischio per la salute pubblica, ovvero quelli meno suscettibili di subire danni da questi farmaci.

Il primo gruppo è costituito dai pazienti in cure palliative e di fine vita, poiché non corrono il rischio di sviluppare dipendenza. Questi pazienti hanno poche alternative terapeutiche, principalmente oppioidi, e non dispongono di ulteriori trattamenti curativi. I cannabinoidi offrono loro il massimo beneficio, con un rischio minimo legato all'uso prolungato.

Il secondo gruppo è rappresentato dai bambini con epilessia, sulla base delle sperimentazioni scientifiche disponibili oggi.

Abbiamo iniziato con questi due gruppi di pazienti.

Pensando alla prima consulenza con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Durante la prima visita, informiamo i pazienti che stiamo facendo una ricerca, dato che è la prima volta che questi farmaci vengono utilizzati in Thailandia.

Come parte delle considerazioni etiche, otteniamo il consenso informato da ogni paziente, fornendo tutte le informazioni rilevanti sui benefici e sui rischi, spiegando come minimizziamo i rischi e ci prendiamo cura di loro, e quali saranno le modalità di monitoraggio e osservazione. I pazienti possono scegliere liberamente se partecipare o meno al progetto.

Considerazioni sui pazienti

Cosa bisogna tenere a mente durante la prescrizione?

Selezioniamo pazienti in condizioni di salute relativamente buone, anche nelle fasi avanzate della malattia. Cerchiamo di minimizzare i rischi poiché non conosciamo ancora completamente il profilo delle reazioni avverse, pur avendo compreso i meccanismi d'azione. Sappiamo quali potrebbero essere le interazioni farmacologiche, quindi escludiamo tutti i farmaci potenzialmente problematici dal regime terapeutico del paziente, evitando così problemi derivanti da queste interazioni.

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

La Government Pharmaceutical Organisation (GPO, l'agenzia del farmaco thailandese) ha prodotto il primo farmaco a base di cannabis di qualità farmaceutica non solo per la Thailandia, ma per tutta l'Asia.

Non ne conosciamo ancora completamente il profilo di tolleranza ed efficacia. I progetti pilota presso l'Istituto Nazionale del Cancro sono stati avviati con l'obiettivo di valutare innanzitutto la tolleranza e, successivamente, il potenziale effetto terapeutico nei pazienti oncologici in fase terminale.

Sappiamo che ogni individuo risponde in modo diverso al trattamento. Sappiamo anche che i pazienti più vulnerabili potrebbero essere influenzati da un metabolismo epatico ridotto. Abbiamo collaborato con la GPO per sviluppare formulazioni a bassa concentrazione, con un equilibrio tra THC e CBD.

Inizialmente, il nostro protocollo consisteva nell'implementare un prodotto bilanciato con rapporto THC:CBD, poiché il CBD contrasta gli effetti avversi del THC. Iniziamo sempre con dosaggi molto bassi e, se possibile, somministriamo la prima dose prima di dormire per ridurre il rischio di confusione e cadute. Essendo pazienti ricoverati, abbiamo avuto la possibilità di monitorare attentamente le loro risposte al trattamento.

Come decide la dose iniziale? Come la aggiusta per raggiungere un equilibrio ottimale tra effetto ed eventuali reazioni avverse?

Iniziamo la prescrizione con una dose molto bassa: una goccia, ovvero 1 mg di THC più CBD.

Cerchiamo di somministrare la dose iniziale prima che il paziente si corichi, in modo che possa dormire e non abbia episodi di confusione. Dopo 48 ore, aumentiamo di un'altra goccia, e così via. Ogni paziente è diverso, quindi monitoriamo la loro risposta in modo individuale. Questo è il protocollo che abbiamo stabilito.

Una quantità compresa tra una e dieci gocce è sufficiente, ma il dosaggio medio, per la maggior parte dei nostri pazienti in cure palliative, è di appena 1-2 mg al giorno. La dose massima di 1-4 mg al giorno è sufficiente per migliorare la qualità della vita. Per valutare la qualità della vita, utilizziamo una scala multifattoriale per l'analisi dei sintomi, considerando parametri come dolore, insonnia, qualità del sonno, umore e benessere generale.

Non abbiamo riscontrato interazioni farmacologiche né reazioni avverse nelle fasi iniziali. Tuttavia, alcuni pazienti in cure palliative presentano metastasi cerebrali e sono più soggetti ad allucinazioni. I farmaci a base di cannabis possono aumentare il rischio di allucinazioni. In un caso, dopo una o due dosi di farmaci a base di THC:CBD, il paziente ha manifestato allucinazioni notturne, ma il fenomeno si è risolto con l'interruzione del farmaco.

Somministrazione

Quali sono i fattori chiave nella scelta di una forma di somministrazione rispetto a un'altra (ad esempio orale, per inalazione, transdermica)?

Utilizziamo gocce sublinguali. La prima somministrazione viene effettuata dai nostri infermieri, poiché i pazienti tendono a prenderne una quantità eccessiva, a posizionare troppe gocce nel punto sbagliato della bocca o a non assumerle correttamente. Prima della dimissione dall'ospedale, istruiamo i pazienti sull'uso corretto del contagocce.

Inoltre, tutti i pazienti vengono inizialmente ricoverati in un reparto ospedaliero. Nella fase iniziale, il ricovero dura quattordici giorni, e successivamente, una volta verificata la sicurezza del farmaco, riduciamo gradualmente il periodo di degenza a dieci giorni, sette giorni e riducendolo di volta in volta.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Di solito utilizziamo un farmaco bilanciato con THC e CBD. La dose iniziale è molto bassa: solo 1 mg alla volta, per un paio di giorni, è sufficiente per migliorare la qualità della vita. Si tratta quindi di un dosaggio molto ridotto, che non comporta problemi di interazioni farmacologiche.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis? Come identifica questo problema nel suo lavoro?

Sappiamo qual è la dose appropriata. Ciò significa che possiamo calcolare il dosaggio per un mese: il numero di flaconi che utilizzeranno in condizioni normali non ne supera l'1,5. Inoltre, non ne prescriviamo né dispensiamo un numero eccessivo.

I nostri infermieri monitorano i pazienti per via telefonica per verificare la presenza di reazioni avverse e valutare l'efficacia del trattamento, regolando la dose, se necessario.

Forme farmaceutiche e modalità di somministrazione

Cosa distingue la prescrizione di un farmaco a base di cannabis da quella di altri medicinali?

Quando abbiamo introdotto i farmaci a base di cannabis come intervento di sanità pubblica in Thailandia, dovevamo essere sicuri al 95% del risultato, fosse positivo o negativo. Esistono idiosincrasie legate alla farmacocinetica o alla farmacodinamica che ancora non possiamo prevedere. Il monitoraggio dei pazienti è fondamentale.

Prescrizione e regime posologico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

Sappiamo che a volte possono verificarsi reazioni avverse, ma si possono controllare a beneficio dei pazienti. Ad esempio, il THC può indurre sonnolenza nei pazienti con problemi di insonnia, e possiamo sfruttare quest'effetto a loro vantaggio. Lo stesso vale per l'anoressia nei pazienti oncologici: questi farmaci possono stimolare l'appetito e migliorare la nutrizione del paziente.

Lo stress è spesso causato dai sintomi della malattia, quindi possiamo alleviarli integrando i cannabinoidi. In questo modo, possiamo ridurre i sintomi dello stress e prevenire rischi a lungo termine con l'uso dei cannabinoidi.

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

La dipendenza è, a mio avviso, il rischio più importante a lungo termine. Tuttavia, sappiamo che nei pazienti che ne fanno un uso a breve termine, non si riscontrano problemi di dipendenza.

I pazienti non vogliono morire, quindi cercano qualsiasi metodo o mezzo che possa dare loro speranza di cura o trattamento per la malattia. Molti, quindi, abbandonano le terapie convenzionali, anche nelle fasi iniziali, a favore di una presunta 'panacea.' Dobbiamo assicurarci che i pazienti non considerino i farmaci a base di cannabis come una cura per la loro malattia, ma piuttosto come parte del loro trattamento complessivo.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe ai medici che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

La prima cosa è acquisire conoscenza: comprendere i meccanismi d'azione, i meccanismi delle reazioni avverse e degli effetti collaterali, nonché le interazioni farmacologiche. Dopo aver approfondito questi aspetti, si acquisirà dimestichezza nell'uso sicuro ed efficace dei cannabinoidi.

Una solida conoscenza permetterà di evitare usi impropri, come anche sovra- o sotto-dosaggi. L'obiettivo principale dell'uso dei cannabinoidi è migliorare la qualità della vita dei pazienti, e la conoscenza dei meccanismi d'azione aiuterà a raggiungere questo scopo.

La seconda cosa è che, quando si è al buio, di non lavorare alla cieca: meglio accendere la luce. Fare ricerca, capire la situazione ed esplorare tutte le opzioni usando un modo scientifico.



Dr. Patrick Welsch

Il dr. Patrick Welsch è primario e medico specialista in terapia del dolore presso il Centro multidisciplinare per la medicina del dolore e la salute mentale di Saarbrücken - St. Johann, in Germania: un centro regionale del Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin, ovvero della Società tedesca di medicina del dolore. Negli ultimi ventisei anni ha trattato pazienti con dolore cronico sia in regime di ricovero che ambulatoriale. Patrick è specialista certificato in Medicina del Dolore Internazionale (FIPP), membro della Società tedesca di medicina del dolore e coautore di diversi articoli di ricerca sull'uso di terapie farmacologiche e non farmacologiche nel trattamento del dolore, inclusi i medicinali a base di cannabis.

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Sono uno specialista in terapia del dolore e membro della International Pain Practice (FIPP). Ho seguito numerosi corsi di formazione sui farmaci a base di cannabis, tra cui quelli tenuti dal Professor Sven Gottschling, primario del Centro di medicina palliativa e terapia del dolore pediatrico presso l'Ospedale universitario della Saarland.

Esperienza come prescrittore

Quando ha iniziato a prescrivere farmaci a base di cannabis?

Da circa tre anni.

Può descrivere un paziente tipo a cui prescriverebbe farmaci a base di cannabis?

Sono pazienti con dolore cronico che non raggiungono un adeguato controllo del dolore e un miglioramento della qualità della vita, nonostante la prescrizione di farmaci di classe III dell'OMS e di antidepressivi/antiepilettici.

I due principali gruppi di pazienti includono quelli affetti da dolore neuropatico e quelli con ipertono muscolare, spasmi muscolari e disturbi del sonno.

Pensando alla prima consulenza con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Il problema in Germania è che, sebbene si possano ricettare i cannabinoidi, il rimborso da parte delle assicurazioni sanitarie può risultare difficoltoso, poiché le varie normative possono essere interpretate in modi diversi. Di conseguenza, il costo totale del farmaco potrebbe ricadere interamente sui pazienti.

In che modo valuta l'interruzione del farmaco in caso di mancata efficacia o scarsa tolleranza?

Affronterei la questione nello stesso modo in cui lo farei con altri farmaci (ad esempio, gli oppioidi). Ritengo utile stipulare un contratto terapeutico con il paziente, in cui vengano specificati i diversi punti salienti sull'uso dei cannabinoidi.

Considerazioni sui pazienti

Cosa bisogna tenere a mente durante la prescrizione?

Direi l'adesione del paziente alla terapia, le controindicazioni e l'anamnesi del paziente.

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e farmaci tradizionali?

Si, ma le interazioni farmacologiche sono ridotte.

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

Abbiamo un'esperienza limitata per quel che riguarda le interazioni farmacologiche nei pazienti e, inoltre, a causa della scarsa sperimentazione scientifica disponibile in letteratura (ad eccezione della sclerosi multipla), nel mio ambulatorio abbiamo deciso, per il momento, di prescrivere esclusivamente gocce di dronabinol (THC).

Come decide la dose iniziale? Come si regola per raggiungere un equilibrio ottimale tra effetto ed eventuali reazioni avverse?

Dopo aver ottenuto l'approvazione da parte delle assicurazioni sanitarie, aumentiamo la titolazione in base all'effetto e alle reazioni. Di solito, iniziamo con una goccia tre volte al giorno e aumentiamo di una goccia tre volte al giorno, ogni tre-quattro giorni.

Effettua revisioni dei farmaci per i pazienti? Quali fattori considera?

I fattori chiave nei miei di pazienti sono i disturbi del ritmo cardiaco (ad esempio, il QT lungo) e un'esperienza pregressa con i cannabinoidi (ovvero, uso ricreativo).

Somministrazione

Quali sono i fattori chiave nella scelta di una forma di somministrazione rispetto a un'altra (ad esempio orale, per inalazione, transdermica)?

Vedi sopra.

Prescriviamo materiale erbaceo di cannabis (infiorescenze di cannabis o in formato granulare) solo se il paziente ha già la ricetta di un altro medico. Quando prendiamo in carico il trattamento, lo continuiamo.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per vaporizzazione?

Vedi sopra.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per via orale sublinguale?

Non riscontriamo problema alcuno.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Pazienti che hanno manifestato tachicardia e capogiro a seguito della somministrazione di THC.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis? Come identifica questo problema nel suo lavoro? E come lo gestisce?

Non sono particolarmente preoccupato per quest'aspetto, considerando la nostra prassi attuale nella prescrizione di oppioidi.

Utilizziamo un contratto terapeutico in cui vengono specificati diversi punti salienti sull'uso dei cannabinoidi.

L'uso di un contratto terapeutico, insieme a una buona comunicazione.

Forme farmaceutiche e modalità di somministrazione

Cosa distingue la prescrizione di un farmaco a base di cannabis da quella di altri medicinali?

Non vedo alcuna differenza nella prescrizione di farmaci a base di cannabis rispetto ad altri farmaci utilizzati nella terapia del dolore.

Quali sono i fattori chiave nella scelta di un farmaco a base di cannabis rispetto a un altro per trattare un sintomo specifico?

Realmente, non saprei.

Prescrizione e regime posologico.

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

In alcuni pazienti, durante i test ospedalieri, osserviamo effetti variabili sul miglioramento di:

- umore
- tono muscolare
- sonno
- intensità del dolore

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

Ignoranza sui rischi associati ai medicinali a base di cannabis, inclusa la comprensione delle interazioni farmacologiche, delle controindicazioni, ecc.

Secondo lei, quali sono le modalità di prescrizione che migliorano i risultati per i pazienti?

Controlli regolari dei pazienti e una buona comunicazione per migliorare l'aderenza al protocollo prescritto, incluso l'uso di un contratto terapeutico.

Quali strategie adotta per riconoscere, segnalare e trarre insegnamento dalle reazioni avverse?

Le reazioni avverse vengono identificate durante i controlli dei pazienti e discusse nelle riunioni di supervisione.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe ai medici che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

Sì, consiglierei loro di leggere il libro *Cannabis: Verordnungshilfe für Ärzte* [Cannabis: Guida alla prescrizione per medici] di Franjo Grotenhermen.

Dispensazione: dialogo con i farmacisti

Interviste condotte nel 2023 in ordine alfabetico:

- Christopher Georges, farmacista in Australia
- Waranya Krongkaew, farmacista presso un ospedale in Thailandia
- Annunziata Lombardi, farmacista specializzata in preparazioni galeniche in Italia
- Arwin Ramcharan, farmacista nei Paesi Bassi
- Dennis Stracke, farmacista in Germania



Christopher Georges

Christopher Georges è farmacista presso la farmacia Basgers, a Sydney, Australia. Si preoccupa della salute e del benessere dei pazienti e ha un grande interesse sia per la cura delle ferite che per i farmaci a base di cannabis. Dal 2018, lavorando a stretto contatto con i prescrittori, ha dispensato circa 20.000 ricette di farmaci a base di cannabis.

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a dispensare farmaci a base di cannabis?

Non ho ricevuto alcuna formazione di tipo formale, ma quella offerta da alcuni fornitori e organizzazioni professionali: corsi accreditati di formazione professionale continua.

Non sono a conoscenza di corsi di formazione formale per la dispensazione di farmaci a base di cannabis. La maggior parte delle mie conoscenze è stata acquisita attraverso l'esperienza quotidiana sul lavoro.

Competenza nella dispensazione farmaceutica

Quando ha iniziato a dispensare farmaci a base di cannabis?

Dal 2018, ho dispensato circa 20.000 ricette di farmaci a base di cannabis.

Può descrivere un paziente tipo a cui dispenserebbe farmaci a base di cannabis?

Non credo che esista un paziente tipo. Il profilo dei pazienti che incontriamo è estremamente vario, dai neonati trattati per epilessia resistente ai farmaci fino ai pazienti geriatrici in cura per dolore cronico.

Per la mia esperienza, le due principali categorie di pazienti che cercano questo tipo di terapia sono quelli affetti da dolore cronico e quelli con disturbi d'ansia o dell'umore, e insonnia.

Pensando alla prima interazione con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Durante il primo incontro con un paziente, si eseguono diverse procedure, tra cui:

- verificare un eventuale uso pregresso di cannabis (ad esempio, per uso ricreativo);
- confermare che il prodotto prescritto sia corretto (ad es. CBD, THC o una combinazione);
- confermare con il paziente le indicazioni fornite dal prescrittore;
- spiegare la titolazione della dose;
- illustrare le possibili reazioni avverse e i relativi rischi;
- spiegare le modalità di assunzione del farmaco (ad es. per via orale o tramite vaporizzazione);
- indicare come conservare correttamente il prodotto;
- rispondere a eventuali domande del paziente.

In cosa differisce rispetto alle successive interazioni di controllo in farmacia?

In genere, non ripetiamo tutti i passaggi iniziali. Cerchiamo di capire se il prodotto è stato efficace e se si sono verificate reazioni avverse. Forniamo consigli sulla titolazione della dose e sulla gestione di eventuali reazioni avverse. Se il prodotto risulta del tutto inefficace, suggeriamo una visita di controllo con il prescrittore per valutare un cambio di formulazione e/o forma farmaceutica.

Considerazioni sui pazienti

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e farmaci tradizionali?

Esistono diverse interazioni farmacologiche di cui i pazienti devono essere consapevoli.

Alcune delle più rilevanti riguardano determinati farmaci per l'epilessia, per l'HIV e quelli che possono causare sonnolenza.

Anche l'alcol è un fattore importante da considerare, così come i farmaci metabolizzati dagli enzimi CYP450.

Somministrazione

Le forme farmaceutiche per via orale (estratti oleosi) sono sempre più diffuse come modalità di somministrazione. Quali consigli fornisce ai pazienti per un uso sicuro?

Con le forme per via orale, è importante una titolazione graduale della dose. L'insorgenza dell'effetto avviene in circa 45 minuti e gli effetti durano generalmente 6-8 ore.

Si raccomanda al paziente di non sdraiarsi per circa 15-20 minuti dopo l'assunzione per evitare il rischio di aspirazione. L'assorbimento della dose per via orale può essere influenzato dal cibo. I pazienti devono conservare il farmaco in un luogo fresco e buio.

La vaporizzazione è una modalità di somministrazione sempre più diffusa. Quali consigli fornisce ai pazienti per un uso sicuro?

Raccomandiamo ai pazienti di utilizzare un vaporizzatore affidabile e di comprovata qualità. Suggeriamo dispositivi approvati dall'Agenzia del farmaco australiana, la Therapeutic Goods Administration, per garantire sicurezza e qualità.

Il paziente non dovrebbe fumare il materiale erbaceo di cannabis: la vaporizzazione è un metodo più sicuro e più efficace. L'insorgenza dell'effetto avviene in circa 2-10 minuti. I pazienti dovrebbero effettuare un'inalazione e attendere alcuni minuti prima di assumerne un'altra. La durata dell'effetto è generalmente di 2-4 ore

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per vaporizzazione?

La vaporizzazione è utile per i pazienti che hanno bisogno di un'azione rapida, come quelli che soffrono di dolore acuto o insonnia. I pazienti la trovano più efficace rispetto agli oli o alle capsule.

Quali precauzioni dovrebbero adottare i farmacisti nella gestione dei pazienti che assumono forme farmaceutiche per via orale?

I principali fattori da tenere in considerazione sono le restrizioni alla guida di veicoli (soprattutto a causa della lunga durata dell'effetto), le interazioni farmacologiche e le modalità di conservazione del farmaco.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Non sono stati segnalati effetti collaterali rilevanti dovuti a interazioni tra farmaci. La maggior parte dei pazienti manifesta un incremento della sonnolenza quando il trattamento è associato ad altri farmaci, come benzodiazepine e analgesici oppioidi.

Dal punto di vista di un farmacista, quali sono le complicanze reali e potenziali dei farmaci a base di cannabis?

Le complicanze reali includono interazioni farmacologiche, restrizioni alla guida di veicoli e la scelta di forme farmaceutiche inappropriate da parte del prescrittore.

Le complicanze potenziali comprendono la scarsa accettazione da parte della comunità medica, lo stigma sociale e maggiori adempimenti legali per i professionisti sanitari.

Questi farmaci sono più costosi rispetto ad altri trattamenti coperti dal servizio sanitario nazionale.

Quali sono le responsabilità dei farmacisti per garantire un uso sicuro di questi farmaci?

I farmacisti devono fornire consulenza e istruzione ai pazienti per garantire l'uso più efficace del farmaco prescritto.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis? Come identifica questo problema nel suo lavoro? E come lo gestisce?

Non ho riscontrato questo problema, poiché il costo del farmaco lo rende relativamente poco attraente per usi impropri, abuso o deviazione dal trattamento.

Un possibile segnale di abuso è rappresentato dai pazienti che richiedono il farmaco prima del tempo stabilito per la successiva dispensazione.

In questi casi, sarebbe necessario confrontarsi con il prescrittore.

Forme farmaceutiche e modalità di somministrazione

In cosa differisce la conservazione e la dispensazione dei farmaci a base di cannabis rispetto agli altri farmaci (sia per il materiale erbaceo che per le forme orali)?

La conservazione è determinata dalla classificazione stabilita dagli enti regolatori. I prodotti contenenti THC devono essere conservati in un armadio farmaceutico di sicurezza, mentre quelli a base di solo CBD possono essere riposti insieme ai farmaci comuni. Pertanto, le modalità di conservazione dipendono dalle normative vigenti.

Lo stesso vale per la dispensazione: ogni prodotto deve essere dispensato in conformità con la legislazione governativa, esattamente come qualsiasi altro farmaco.

Ci sono accorgimenti specifici da seguire nella dispensazione di farmaci a base di cannabis, come gli estratti oleosi?

No.

Ci sono considerazioni particolari da adottare nella dispensazione di un farmaco erbaceo, come l'infiorescenza di cannabis?

Assicurarsi che il paziente sappia che deve utilizzare un vaporizzatore anziché un altro metodo di somministrazione.

Regime terapeutico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

I principali benefici dei farmaci a base di cannabis includono un minor numero di effetti collaterali rispetto ad altri farmaci. Agiscono in modo diverso rispetto ai farmaci convenzionali, rendendoli utili per i pazienti resistenti alle terapie abituali. Molti pazienti hanno già esperienza con la cannabis a scopo ricreativo; quindi, si sentono a loro agio nell'usarla.

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

I principali rischi includono restrizioni alla guida di veicoli, compromissione cognitiva, sviluppo di tolleranza/dipendenza dal THC, uso improprio e abuso.

Secondo lei, quali sono le modalità di prescrizione che migliorano i risultati per i pazienti?

I farmacisti dovrebbero avere conversazioni regolari con i pazienti e gli operatori sanitari prescrittori per adattare la terapia alle esigenze del paziente.

Qual è il livello di collaborazione farmacisti-prescrittori?

Lavoriamo a stretto contatto con diverse cliniche specializzate in cannabis e con i loro prescrittori, una collaborazione che di solito avviene quotidianamente. Inoltre, aiutiamo i liberi professionisti ad accedere ai farmaci per i loro pazienti quando non hanno familiarità con il processo.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe ai farmacisti che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

- Che si familiarizzino con le diverse forme farmaceutiche disponibili.
- Che comprendano la farmacocinetica delle varie forme farmaceutiche.
- Che conoscano i marchi disponibili e le formulazioni presenti sul mercato.
- Sappiano distinguere quando la vaporizzazione può essere più utile rispetto ai liquidi per via orale.
- Che si informino sulle normative prima della dispensazione per prevenire eventuali problemi. Che si informino da fonti attendibili, evitando forum online e simili.



Waranya Krongkaew

Dal 2018, Waranya Krongkaew è a capo del Dipartimento di farmacia presso l'Istituto thailandese dei tumori (National Cancer Institute, NCI) di Bangkok e lavora come farmacista presso l'NCI da 11 anni. L'NCI è la principale istituzione nazionale per il controllo del cancro e la cura dei pazienti oncologici. La maggior parte dei pazienti sono malati di cancro sottoposti a trattamenti chirurgici, radioterapici e chemioterapici, oltre alle cure di fine vita. Le sue responsabilità presso l'NCI includono la supervisione e la gestione di tutti i farmacisti e del personale del Dipartimento di farmacia, la responsabilità sulla gestione dei farmaci e la dispensazione di farmaci sperimentali negli studi clinici, inclusi i farmaci a base di cannabis, terapie mirate, immunoterapie e altri farmaci specialistici e farmaci convenzionali prescritti dal medico curante del paziente. I farmacisti dell'NCI si occupano della dispensazione dei farmaci a base di cannabis sperimentali (IP, Investigational Products) e forniscono consulenza e informazioni essenziali sull'uso appropriato e sicuro di questi farmaci ai pazienti. Il team di farmacisti guidato da Waranya gestisce circa venti nuovi pazienti al mese.

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a dispensare farmaci a base di cannabis?

Ho seguito una formazione sul tema «Gestione della cannabis per i professionisti sanitari» presso la scuola del Dipartimento dei servizi medici del Ministero della Sanità Pubblica della Thailandia.

Ho inoltre completato una formazione online fornita dal Dipartimento dei servizi medici del Ministero della Sanità Pubblica della Thailandia. Questo corso viene organizzato annualmente. Inoltre, ho ricevuto una formazione da parte dell'azienda farmaceutica produttrice di questo farmaco (GPO).

Competenza nella dispensazione farmaceutica

Quando ha iniziato a dispensare farmaci a base di cannabis?

Da più di due anni.

Può descrivere un paziente tipo a cui dispenserebbe farmaci a base di cannabis?

I due principali gruppi di pazienti sono:

1. pazienti oncologici che sono disposti a utilizzare farmaci a base di cannabis;
2. pazienti in cure palliative ai quali sono stati prescritti oppioidi per il controllo del dolore, ma con efficacia insufficiente, e per i quali il medico ritiene che i farmaci a base di cannabis possano essere d'aiuto.

Pensando alla prima interazione con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Il farmacista responsabile della dispensazione seguirà i pazienti dopo la ricezione del farmaco a base di cannabis con un controllo telefonico al terzo giorno, al settimo giorno e dopo un mese. Successivamente, il paziente avrà una consulenza con il prescrittore.

Considerazioni sui pazienti

Pensando alla prima interazione con un nuovo paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Per i nuovi pazienti (pazienti oncologici), spiegherò chiaramente lo scopo principale dell'uso dei farmaci a base di cannabis, sottolineando che non rappresentano la terapia principale per i sintomi della loro malattia, ma una scelta opzionale per alleviare alcuni di essi.

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e farmaci tradizionali?

Alcuni pazienti che hanno ricevuto farmaci a base di cannabis dalla nostra farmacia hanno manifestato reazioni avverse, come mal di testa, formicolio e nausea.

Somministrazione

Tre prodotti a base di estratti di cannabis, prodotti dalla Government Pharmaceutical Organisation (GPO) un'azienda farmaceutica statale, sono disponibili presso l'NCI in Thailandia:

- delta-9-THC a 13,16 mg/1 mL, in gocce per via mucosa orale, flacone da 5 mL;
- cannabidiolo a 25 mg/1 mL e delta-9-THC a 27 mg/1 mL, in gocce per via mucosa orale, flacone da 5 mL;
- cannabidiolo a 100 mg/1 mL, in gocce per via mucosa orale, flacone da 10 mL.

Le forme farmaceutiche per via orale (estratti oleosi) sono sempre più diffuse come modalità di somministrazione. Quali consigli fornisce ai pazienti per un uso sicuro?

Consiglio al paziente di utilizzarlo rigorosamente secondo le indicazioni del medico, senza superare la dose prescritta.

Quali problematiche può causare questa forma farmaceutica nella dispensazione e nell'uso?

Il problema principale è lo stesso: l'uso improprio del contagocce orale. A volte riceviamo segnalazioni da pazienti che non riescono a controllare correttamente il contagocce, rendendo la somministrazione difficile e imprecisa.

La vaporizzazione è una modalità di somministrazione sempre più diffusa. Quali consigli fornisce ai pazienti per un uso sicuro?

In Thailandia, la vaporizzazione non è un'opzione disponibile; l'unica forma di cannabis dispensata ai pazienti è l'olio con contagocce.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per vaporizzazione?

Vedi sopra.

Quali precauzioni devono adottare i farmacisti per i pazienti che assumono farmaci per via orale?

Prestiamo particolare attenzione agli altri farmaci assunti dai pazienti, poiché alcuni possono interagire con i farmaci a base di cannabis.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Da quando mi occupo della dispensazione di farmaci a base di cannabis, non ho riscontrato interazioni significative con altri farmaci. Questo è dovuto al processo di screening effettuato presso la nostra clinica della cannabis, che valuta i farmaci attualmente assunti dal paziente prima che il farmaco a base di cannabis venga dispensato.

In alcuni casi, abbiamo rilevato che i pazienti sono già in trattamento con farmaci psichiatrici come lorazepam, diazepam e clorazepam. Questi farmaci devono essere usati con cautela, poiché possono interagire con i farmaci a base di cannabis contenenti THC. Quando identifichiamo queste situazioni, consultiamo il prescrittore per valutare se l'uso di farmaci a base di cannabis sia appropriato per il paziente.

La prescrizione e la dispensazione di farmaci a base di cannabis presso la clinica della cannabis dell'NCI è considerata un progetto pilota, finalizzato alla raccolta di dati e alla valutazione dell'efficacia della cannabis come trattamento medico. Il ruolo del farmacista include il controllo del regime terapeutico del paziente e l'analisi dei farmaci attualmente assunti per valutare il rischio di interazioni, o controindicazioni, in base alle condizioni cliniche del paziente. Dopo la dispensazione del farmaco a base di cannabis, effettuiamo un controllo telefonico prima e, poi, durante la seguente visita alla clinica della cannabis. Chiediamo al paziente eventuali reazioni avverse o sintomi nuovi e valutiamo il livello di dolore attraverso una scala specifica, discutendo eventuali miglioramenti nei sintomi, come l'insonnia.

Dal punto di vista di un farmacista, quali sono le complicanze reali e potenziali dei farmaci a base di cannabis?

A mio parere, la principale complicazione dei farmaci a base di cannabis è l'incoerenza nel dosaggio. Per trattare i sintomi del dolore, ad esempio, non tutti i pazienti utilizzeranno la stessa dose (variabilità inter-paziente) e la stessa dose può variare per un singolo paziente sia nella visita stessa che tra una visita e l'altra (variabilità intra-paziente). La variabilità rappresenta una complicazione.

Quali sono le responsabilità dei farmacisti per garantire un uso sicuro di questi farmaci?

Il ruolo chiave del farmacista riguarda la sicurezza del paziente e l'uso dei farmaci a base di cannabis, includendo:

- assistere il prescrittore nello screening delle possibili interazioni tra i farmaci a base di cannabis e gli altri farmaci assunti dal paziente.
- Individuare o rilevare effetti collaterali e reazioni avverse ai farmaci a base di cannabis durante le chiamate e le visite dei pazienti, e consultarsi con il prescrittore per valutare eventuali aggiustamenti della dose in base alle esigenze del paziente.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis?

No, mai.

Forme farmaceutiche e modalità di somministrazione

In cosa differisce la conservazione e la dispensazione dei farmaci a base di cannabis rispetto agli altri farmaci (sia per il materiale erbaceo che per le forme orali)?

I farmaci a base di cannabis si conservano in un armadio di sicurezza, accessibile solo ai farmacisti o al personale autorizzato. Ogni mese viene effettuato un controllo della tracciabilità sui farmaci a base di cannabis dispensati, con un rapporto inviato al direttore dell'NCI e all'agenzia del farmaco (Food and Drug Administration, FDA) thailandesi.

Ci sono accorgimenti specifici da seguire nella dispensazione di farmaci a base di cannabis, come gli estratti oleosi?

Consiglio al paziente di attenersi scrupolosamente alle raccomandazioni d'uso e, alla visita successiva, di restituire il flacone contagocce usato in farmacia come parte del controllo dell'aderenza terapeutica.

Regime terapeutico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

I principali benefici riguardano il trattamento dei sintomi del cancro, contribuendo a migliorare il benessere dei pazienti.

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

I principali rischi includono l'uso di un dosaggio errato e l'uso improprio da parte di una persona a cui il farmaco non è stato prescritto.

Secondo lei, quali sono le modalità di prescrizione che migliorano i risultati per i pazienti?

Il farmacista deve fornire informazioni chiare e facilmente comprensibili, incluse le istruzioni per l'uso, la descrizione degli effetti collaterali e delle possibili reazioni avverse, oltre a preparare il paziente su come comportarsi in caso di problemi durante l'assunzione del farmaco a casa.

Qual è il livello di collaborazione farmacisti-prescrittori?

Il farmacista è uno dei membri del team che partecipa alle riunioni congiunte presso la clinica della cannabis. Quando si presenta un problema con i pazienti, lo discutiamo insieme per trovare possibili soluzioni.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe ai farmacisti che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

Dobbiamo riconoscere che fornire informazioni adeguate e garantire un controllo regolare con ciascun paziente aiuterà a utilizzare i farmaci a base di cannabis in modo sicuro e a raggiungere l'obiettivo terapeutico desiderato.



Annunziata Lombardi

Annunziata Lombardi è responsabile del laboratorio galenico presso la Farmacia a conduzione familiare Caputo, a Nocera, Italia. È membro del consiglio direttivo della Società Italiana Ricerca Cannabis (SIRCA) referente per la Regione Campania ed è stata una figura chiave nell'elaborazione della legge regionale sul rimborso della cannabis ad uso medico. Annunziata possiede qualifiche post-laurea e si interessa professionalmente alla farmacia clinica, alla formulazione farmaceutica, alle preparazioni galeniche magistrali sia cliniche che tradizionali, al controllo della qualità dei medicinali e alle attività regolatorie. Inoltre, dirige un laboratorio specializzato per risolvere le varie problematiche relative all'analisi dei cannabinoidi.

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a dispensare farmaci a base di cannabis?

Nel 2013, il Ministero della Salute italiano aveva appena approvato la nuova legge e ho cominciato a considerare l'idea di dedicarmi alla cannabis ad uso medico. Nonostante lo scetticismo di familiari, colleghi e medici, ho deciso di sfidare lo status quo e provare questa nuova terapia. All'epoca non era disponibile alcun apprendimento formale. Ricordo ancora il mio primo ordine, effettuato 10 anni fa, quando ho ricevuto tre contenitori farmaceutici da 5 grammi d'infiorescenza di Bedrocan®. Ero nervosa. Ad oggi, ho dispensato più di 20.000 preparazioni di farmaci a base di cannabis, per lo più sotto forma di estratti per via mucosa orale.

Il numero è in costante aumento.

Dopo una fase iniziale di apprendimento esclusivamente pratico, ho deciso di approfondire le mie conoscenze sia teoriche che pratiche. Ho viaggiato nei Paesi Bassi per partecipare alla Cannabis Master Class a Leiden. Questa formazione mi ha fornito spunti che applico quotidianamente nella pratica di laboratorio. Da allora, ho collaborato con esperti di questo settore provenienti da diversi ambiti, creando una rete di contatti molto proficua. Nel 2016, ho contribuito alla fondazione dell'IEO (Istituto Europeo di Oncologia), un gruppo di lavoro sulla cannabis che coinvolge organizzazioni di Napoli, Milano e Modena.

Competenze nella dispensazione farmaceutica

Quando ha iniziato a dispensare farmaci a base di cannabis?

Ho iniziato a preparare e dispensare questi farmaci dal 2014 e sono una delle pioniere sul mercato italiano.

Può descrivere un paziente tipo a cui dispenserebbe farmaci a base di cannabis?

Non esiste un paziente tipo, poiché questi farmaci possono essere utilizzati per tutte le fasce d'età e per molteplici patologie. Il Servizio sanitario nazionale italiano rimborsa i farmaci a base di cannabis, in qualità di preparazioni galeniche magistrali, per un numero limitato di indicazioni mediche: anoressia/cachessia, glaucoma, sindrome di Tourette, spasmi e dolore indotti dalla chemioterapia, vomito e mancanza di appetito nei pazienti in chemioterapia.

Secondo la mia esperienza, le patologie più comuni per cui viene prescritta sono il dolore cronico, la fibromialgia e i disturbi neurologici. Inoltre, vi è una crescente richiesta da parte di pazienti affetti da autismo, ansia e disturbi del sonno.

Pensando al primo incontro con un paziente, come avvia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Il mio ruolo e dovere come farmacista è verificare che il paziente abbia compreso correttamente le indicazioni fornite dal medico. Inoltre, spiego al paziente le interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche con altri farmaci.

In cosa differisce rispetto alle successive visite di controllo in farmacia?

Le visite di controllo con il paziente prevedono domande relative alla tolleranza e all'efficacia della terapia. Normalmente utilizzo il protocollo Medicine Use Review [una consulta faccia a faccia documentata paziente-farmacista sull'uso dei farmaci da parte del paziente, con l'obiettivo di migliorarne la conoscenza e l'uso dei farmaci] per intervistare il paziente in modo strutturato e organizzato, registrandone le risposte.

Inoltre, chiedo ai miei pazienti di valutare gli effetti positivi in termini di qualità della vita, miglioramento della sintomatologia (come il sollievo dal dolore o la riduzione delle crisi epilettiche) e adeguatezza del dosaggio. I pazienti forniscono anche riscontri sul sapore e sulle eventuali intolleranze, informazioni che possono essere utilizzate per sviluppare nuove formulazioni e testare nuovi vettori ed eccipienti.

Considerazioni sui pazienti

Pensando al primo incontro con un nuovo paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Presumendo che il medico abbia illustrato chiaramente le basi della terapia, mi concentro solitamente sull'aspetto pratico della somministrazione del farmaco.

Se la via di somministrazione è l'inalazione, spiego come utilizzare, pulire e manutenere il vaporizzatore. Se viene scelta la somministrazione orale, illustro le differenze tra somministrazione per via rivestimento mucoso e orale, spiegando al paziente la modalità più efficace.

Il dosaggio è un punto cruciale, poiché spesso determina il successo o il fallimento della terapia e il tasso di abbandono. I pazienti sono inoltre interessati ai criteri di rimborso, al processo di prescrizione e alle modalità corrette di conservazione del farmaco.

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e farmaci tradizionali?

Sì, la maggior parte degli effetti collaterali è causato da interazioni con altri farmaci, poiché i cannabinoidi possono modificare il nostro metabolismo e influenzarne l'efficacia.

Somministrazione

Le forme farmaceutiche per via orale (estratti oleosi) sono sempre più diffuse come modalità di somministrazione.

In Italia, gli estratti di cannabis per la somministrazione via mucosa orale rappresentano l'80% delle prescrizioni. Preparo i miei pazienti alla corretta conversione del dosaggio, per trasformare i mg di principio attivo (THC e CBD) prescritti dall'operatore sanitario in mL e/o gocce dell'estratto. Questa conversione varia per ogni estratto ed è basata sui risultati analitici HPLC post-estrazione.

In Italia, i farmacisti devono analizzare l'estratto per determinarne il contenuto di cannabinoidi dopo la produzione e riportarlo sull'etichetta prima della dispensazione. Ciò aiuta il paziente a conoscere la quantità di principio attivo assunta.

La vaporizzazione è una modalità di somministrazione sempre più diffusa. Quali consigli fornisce ai pazienti per un uso sicuro?

Raccomando l'uso di un dispositivo medico, poiché garantisce la qualità e la riproducibilità della terapia.

Tuttavia, alcuni pazienti non possono permettersi un dispositivo medico e optano per un altro tipo di vaporizzatore. In ogni caso, chiedo al paziente di prestare attenzione a due aspetti:

(1) la temperatura del vaporizzatore, poiché i pazienti alle prime armi potrebbero sperimentare effetti collaterali significativi se la temperatura è impostata in un valore troppo alto; (2) il tempo di comparsa degli effetti, che può essere estremamente rapido con questa modalità di somministrazione.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per via inalatoria?

I pazienti che necessitano di un effetto immediato per controllare tremori, dolore intenso o crisi epilettiche apprezzano la rapidità d'azione offerta dalla somministrazione inalatoria. Tuttavia, questa modalità presenta alcuni svantaggi: non è discreta e spesso non può essere utilizzata in luoghi pubblici; il costo del vaporizzatore è elevato; alcuni pazienti non hanno una capacità polmonare sufficiente per inalare in modo efficace.

Quali precauzioni dovrebbero adottare i farmacisti nella gestione dei pazienti che assumono forme farmaceutiche per via orale?

Il farmacista deve informare il paziente che la comparsa degli effetti della forma farmaceutica orale è lenta e può richiedere fino a tre ore. È fondamentale che il paziente ne sia consapevole, attenda il pieno effetto del farmaco e non assuma ulteriori dosi nel frattempo.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Le interazioni più frequenti avvengono con i farmaci antipsicotici e portano, ad esempio, ad un aumento dell'appetito, vertigini, tachicardia e affaticamento.

Dal punto di vista di un farmacista, quali sono le complicanze reali e potenziali dei farmaci a base di cannabis?

Gli estratti oleosi così come le preparazioni per via inalatoria non sono tollerati da tutti i pazienti. In futuro, si dovrà sviluppare nuove forme farmaceutiche con una biodisponibilità e una facilità d'uso migliorate, come soluzioni idrosolubili, polveri secche per via inalatoria, compresse sublinguali, polveri orali, e così via, per raggiungere un numero maggiore di pazienti.

Un altro aspetto critico di questa terapia è rappresentato dalle differenze fra le diverse varietà coltivate di cannabis. Gli studi attuali non hanno evidenziato una correlazione chiara tra la varietà, il tipo e la quantità di cannabinoidi, la forma farmaceutica, il dosaggio e il loro effetto su specifiche indicazioni mediche. È necessaria una raccolta strutturata e ampia dei dati, supportata anche dall'intelligenza artificiale, per dare un senso a questa complessità e sfruttare il potenziale farmacologico della cannabis.

Quali sono le responsabilità dei farmacisti per garantire un uso sicuro di questi farmaci?

In Italia, la situazione può essere leggermente diversa rispetto ai colleghi di altri paesi. Qui viene data grande importanza alla personalizzazione della terapia. Effettuare l'estrazione in farmacia, anziché acquistare estratti standardizzati dall'industria, ci consente di sfruttare appieno il potenziale di personalizzazione, scegliendo differenti varietà coltivate di cannabis, vettori oleosi, metodi di estrazione e concentrazioni. In questo contesto, il ruolo del farmacista è quello di realizzare un prodotto di alta qualità, mediante un processo di estrazione sicuro e riproducibile. In Italia, abbiamo definito alcuni limiti e parametri per controllare la qualità e la tolleranza degli estratti di cannabis preparati magistralmente.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis?

Sì, ma considero questo fenomeno sia limitato a pochissimi casi. La quantità media di cannabis per paziente in Italia è relativamente bassa. Infatti, la maggior parte dei pazienti italiani utilizza estratti orali anziché inalarli o fumarli, il che riduce al minimo il rischio di abuso.

Come identifica questo problema nel suo lavoro?

Quando ricevo prescrizioni con dosaggi per inalazione molto elevati per pazienti giovani, oppure quando il paziente esaurisce il farmaco prima del previsto e ritorna con una nuova prescrizione, tendo ad insospettirmi.

Inizialmente, contatto il paziente per cercare di capire perché ha aumentato il dosaggio ed ha esaurito il farmaco. Successivamente, mi riservo di contattare il medico per assicurarmi della veridicità di queste informazioni.

Forme farmaceutiche e modalità di somministrazione

In che modo i farmaci a base di cannabis differiscono dagli altri medicinali in quanto a conservazione e dispensazione (sia per il materiale erbaceo che per le forme orali)?

Conservo la cannabis in un'area separata, con accesso limitato e controllato.

La dispensazione richiede una prescrizione galenica magistrale, poiché si tratta di un farmaco *off-label*. Inoltre, è classificata come sostanza dopante e stupefacente, il che ne complica ulteriormente l'uso.

Ci sono accorgimenti specifici da seguire nella dispensazione di farmaci a base di cannabis, come gli estratti oleosi?

Mi assicuro che il paziente abbia capito a fondo il piano terapeutico proposto dal medico, e controllo le possibili interazioni farmacologiche. Nel caso degli estratti oleosi, presto particolare attenzione al piano di titolazione e all'uso corretto della pipetta o della siringa graduata per la somministrazione sublinguale.

Ci sono considerazioni particolari da adottare nella dispensazione di un farmaco erbaceo, come l'infiorescenza di cannabis?

Presto particolare attenzione all'uso del vaporizzatore e fornisco al paziente una formazione dettagliata sulle impostazioni e il corretto utilizzo del dispositivo. Preparo dosi singole, pesate, macinate (in alcuni casi sotto forma di fiore intero), confezionate ed etichettate singolarmente in sacchetti di alluminio. Questi preparati sono pronti all'uso permettendo al paziente di assumere una quantità nota e precisa di farmaco.

Regime farmacologico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

Questi farmaci si caratterizzano per la quasi assenza di effetti collaterali gravi e per la capacità di migliorare diverse condizioni mediche in cui i trattamenti tradizionali risultano poco efficaci o provocano effetti avversi significativi. La cannabis rappresenta una nuova frontiera della medicina, intervenendo nella modulazione del sistema endocannabinoide.

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

Non vedo rischi significativi nell'uso degli estratti oleosi e solo un rischio minore di abuso con le infiorescenze. Il rischio maggiore è rappresentato dalla scelta errata della varietà coltivata e del dosaggio, che può portare a risultati scadenti e ad un alto tasso di abbandono del trattamento.

Secondo lei, quali sono le modalità di prescrizione che migliorano i risultati per i pazienti?

Fornire al paziente informazioni corrette e pertinenti. Raccogliere le osservazioni di tutti i pazienti e identificare tendenze e correlazioni tra varietà, dosaggio, forma farmaceutica e concentrazione. Formare i medici sulle prescrizioni galeniche magistrali a base di cannabis, poiché il livello di competenza clinica è ancora relativamente basso.

Qual è il livello di collaborazione farmacisti-operatori sanitari prescrittori?

Hanno uno stretto rapporto. Vi è un'interazione continua tra medico, farmacista e paziente per adattare la terapia. Nel contesto dei farmaci a base di cannabis, il farmacista ha riscoperto la sua originaria dimensione e vocazione di chimico ed è riconosciuto da medici e pazienti come lo specialista del farmaco nel triangolo medico-farmacista-paziente.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe ai farmacisti che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

- Avere passione del proprio lavoro. Questa è un'opportunità professionale entusiasmante e completamente diversa dalla semplice dispensazione di farmaci già pronti.
- Essere consapevoli di far parte della rivoluzione dei farmaci a base di cannabis: questo è solo l'inizio.
- Partecipare a conferenze e corsi di formazione sulla cannabis, sia nel proprio paese che all'estero, ove possibile.
- Consultare letteratura scientifica: vi è un'enorme quantità di ricerche accademiche e cliniche in corso.
- Raccogliere dati e osservazioni dai pazienti.
- Cercare altri professionisti che condividano il proprio interesse. Non limitarsi ai farmacisti, ma coinvolgere medici, scienziati, pazienti e chiunque possa contribuire ad arricchire il proprio bagaglio di conoscenze.
- Costruire relazioni solide e durature sia con medici che con i pazienti.



Arwin Ramcharan

Arwin Ramcharan è farmacista e compropietario della Transvaal Apotheek, a L'Aia, nei Paesi Bassi. Arwin è un farmacista esperto che collabora strettamente con i prescrittori olandesi per fornire consulenze sull'uso corretto dei farmaci a base di cannabis. La Transvaal Apotheek dispensa materiale erbaceo di cannabis di qualità farmaceutica dal 2003, anno in cui è stato legalizzato nei Paesi Bassi, e più recentemente, dal 2015, estratti di olio di cannabis integrale per uso sublinguale. Arwin ha istituito l'unità di medicina a base di cannabis della farmacia per supportare pazienti e medici, oltre all'unità di produzione dedicata alle forme farmaceutiche per via mucosa orale. Attualmente, fornisce consulenza a queste unità nella pianificazione e nello sviluppo futuro, nonché sul ruolo della Transvaal Apotheek nei Paesi Bassi. Inoltre, guida le attività di ricerca clinica della Transvaal sui farmaci a base di cannabis.

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a dispensare farmaci a base di cannabis?

Nessuna. Non c'era nulla. Non c'era alcuna formazione o istruzione specifica sui farmaci a base di cannabis; quindi, abbiamo dovuto condurre le nostre ricerche autonomamente. Ed è proprio quello che abbiamo fatto. Abbiamo osservato i pazienti, raccolto i dati e, sulla base di questi, abbiamo fornito consulenza ad altri pazienti.

Competenza nella dispensazione farmaceutica
Quando ha iniziato a dispensare farmaci a base di cannabis?

Dal 2014.

Può descrivere un paziente tipo a cui dispenserebbe farmaci a base di cannabis?

Il paziente tipo è un paziente con dolore cronico. Può trattarsi di dolore neuropatico, ma anche di dolore generale.

Pensando alla prima interazione con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Inizio sempre chiedendo quali altri farmaci sono stati utilizzati e se il paziente ha già fatto uso di cannabis, ad esempio acquistandola nei *coffee shop*. Sulla base di queste informazioni, posso consigliare quale dose iniziale sia più adatta e quale varietà sia più appropriata per quel paziente. È così che inizio sempre la conversazione.

In cosa differisce rispetto alle successive interazioni di controllo in farmacia?

Se un paziente non risponde bene al prodotto, viene effettuato un controllo e viene consigliata un'altra varietà oppure un aumento del dosaggio. Tuttavia, se il paziente risponde bene, di norma non è necessario un controllo, poiché la sua condizione è stabile. Il controllo avviene solo quando la risposta al prodotto non è ottimale.

Considerazioni sui pazienti

Pensando alla prima interazione con un nuovo paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis? Quali sono i punti chiave della discussione?

Dobbiamo sapere quali farmaci stanno assumendo. Ad esempio, se il paziente utilizza farmaci per l'ansia, non possiamo fornire medicinali contenenti THC.

I farmaci a base di cannabis sono molto sicuri: ritengo che sia uno dei prodotti più studiati in assoluto e, a basse dosi, sono estremamente sicuri.

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e farmaci tradizionali?

Abbiamo riscontrato interazioni solo in tre pazienti, e si trattava di anticoagulanti come la warfarina.

Somministrazione

Le forme farmaceutiche per via orale (estratti oleosi) sono sempre più diffuse come modalità di somministrazione. Quali consigli fornisce ai pazienti per un uso sicuro?

Il nostro prodotto per via mucosa orale viene somministrato sotto la lingua e, se il paziente non è in grado di assumerlo in questo modo, deve ingerirlo. Consigliamo sempre l'assunzione sublinguale, poiché è il metodo più efficace. Se il sapore risulta particolarmente sgradevole, suggeriamo di mangiare un pezzetto di cioccolato subito prima o dopo, oppure una banana.

La Transvaal produce anche un opuscolo informativo per i pazienti, che fornisce indicazioni dettagliate sul dosaggio efficace, inclusa la somministrazione tramite siringa. Consigliamo di aumentare la dose fino a due volte la dose normale, sempre da somministrare sotto la lingua.

La vaporizzazione è una modalità di somministrazione sempre più diffusa. Quali consigli fornisce ai pazienti per un uso sicuro?

Ora abbiamo a disposizione un dispositivo per la vaporizzazione che i pazienti possono acquistare. Curiosamente, il primo paziente inizierà a usarlo proprio oggi, quindi raccoglieremo i dati e poi potremo consigliarlo. Tuttavia, al momento, il vaporizzatore è molto costoso per la maggior parte dei pazienti. L'accessibilità economica di un dispositivo di vaporizzazione sicuro ed efficace rappresenta un problema significativo.

Tolleranza

Dal punto di vista di un farmacista, quali sono le complicanze reali e potenziali dei farmaci a base di cannabis?

Il problema principale è la dipendenza, che si verifica quando la dose di [THC] è molto elevata. Lo riscontriamo principalmente con il materiale erbaceo di cannabis, mentre è molto meno frequente con le dosi per via mucosa orale. Il rischio maggiore è legato all'uso della pianta stessa.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis? Come identifica questo problema nel suo lavoro? E come lo gestisce?

Abbiamo alcuni pazienti per i quali sappiamo che esiste un problema di dipendenza.

Notiamo un aumento dell'uso quotidiano del materiale erbaceo di cannabis e, se superano i 2-3 grammi al giorno, sappiamo che non si tratta più di un uso medico.

In questi casi, dobbiamo contattare il medico prescrittore e, insieme a lui, stabilire un piano di gestione. Guidare il paziente solo con l'intervento della farmacia e del medico è estremamente difficile. A volte è necessario coinvolgere un altro specialista, come uno psichiatra, per supportare il paziente, perché il problema va oltre il semplice uso improprio del farmaco.

Spesso entrano in gioco problematiche di salute mentale: i pazienti utilizzano il prodotto per auto-medicarsi, convinti che li aiuti a gestire le difficoltà che affrontano. In realtà, lo assumono per evitare di percepire i problemi della loro vita. Per questo motivo, è fondamentale che siano seguiti anche da altri professionisti.

Forme farmaceutiche e modalità di somministrazione

In cosa differisce la conservazione e la dispensazione dei farmaci a base di cannabis rispetto agli altri farmaci (sia per il materiale erbaceo che per le forme orali)?

La Transvaal è una farmacia specializzata in farmaci a base di cannabis. Conserviamo questi prodotti in un'area separata. Si trovano all'interno della farmacia, ma in una stanza sicura, separata e ad accesso limitato, dove non tutti possono entrare. Questa decisione è stata presa in seguito a una discussione con gli ispettori sanitari; inoltre, abbiamo scelto questa modalità per garantire un maggiore controllo sul prodotto.

Ci sono accorgimenti specifici da seguire nella dispensazione di farmaci a base di cannabis?

È necessaria una prescrizione del medico curante. In caso contrario, il farmaco viene trattato come un normale farmaco controllato.

Regime terapeutico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

Il principale vantaggio dei farmaci a base di cannabis è la loro versatilità nel trattamento di numerose condizioni.

Spesso vediamo pazienti che hanno provato tutti i farmaci disponibili senza ottenere benefici. Per questi pazienti, non ci sono più altre opzioni terapeutiche. Se l'uso della cannabis può offrire anche solo un miglioramento del 10-20%, per loro rappresenta un enorme vantaggio in termini di qualità della vita.

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

Il principale rischio, soprattutto con dosi elevate di THC, è la dipendenza.

Non abbiamo mai riscontrato reazioni avverse gravi, quindi si tratta di un prodotto realmente sicuro.

Secondo lei, quali sono le modalità di prescrizione che migliorano i risultati per i pazienti?

Se il paziente risponde bene al trattamento, allora va bene, significa che la terapia sta funzionando.

Penso che sia importante aiutare i pazienti ad alto rischio o quelli che hanno bisogno di una guida più attenta.

Il vantaggio per noi farmacisti è che possiamo guidare i pazienti nell'uso sicuro ed efficace del farmaco. Ad esempio, parlo con il paziente e gli dico: «inizia con questa dose e richiamami tra una settimana, così rivalutiamo il dosaggio e gli effetti.» A quel punto, possiamo capire se le reazioni avverse sono state troppo forti. Se lo sono state, allora diciamo: «riduciamo la dose e ci risentiamo tra una settimana.»

Quando la dose si stabilizza, diciamo: «bene, manteniamola così, ma chiamami se hai bisogno di aggiustamenti o cambiamenti.»

Questo è particolarmente importante per i genitori di bambini con epilessia: li guidiamo nella gestione del dosaggio. Ad esempio, se un genitore dice: «la sera mio figlio non dorme bene» posso suggerire di provare un diverso rapporto di cannabinoidi per aiutarlo di notte. Raccomandiamo prodotti specifici in base all'indicazione terapeutica.

Qual è il livello di collaborazione farmacisti-prescrittori?

Nei Paesi Bassi, i prescrittori non hanno molta conoscenza del prodotto, quindi si affidano alla nostra esperienza. Ci chiamano per chiedere consigli su come procedere e su come gestire i loro pazienti. Noi li formiamo spiegando quale prodotto è più adatto per ciascuna indicazione, permettendo loro di acquisire competenze per i casi successivi. Se incontrano difficoltà, sanno di poterci contattare per ricevere aiuto.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe ai farmacisti che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

Il mio consiglio è di rivolgersi al Governo e chiedere: «vede delle possibilità? È disposto a sostenere questa iniziativa?» È fondamentale avere l'appoggio del proprio governo. Questo è il principale vantaggio nei Paesi Bassi: il Governo è coinvolto nel processo, garantendo disponibilità, diversificazione, qualità e sicurezza del prodotto. Le autorità riconoscono i benefici dei farmaci a base di cannabis.

Se il tuo governo non ha questa visione, il problema diventa serio, perché ci si troverà costantemente ad affrontare ostacoli. La parte più difficile è dimostrare alle istituzioni che questi farmaci possono essere realmente vantaggiosi per i pazienti. Ottenere l'approvazione di una legislazione che consenta l'uso della cannabis come farmaco per indicazioni specifiche è la sfida principale.



Dennis Stracke

Dennis Stracke è un farmacista altamente specializzato con un dottorato in farmacia. Da undici anni è a capo del Dipartimento di neurologia e malattie rare presso la Medios Apotheke di Berlino, in Germania. In questi anni si occupa di farmaci a base di cannabis, fornendo consulenza a pazienti e medici sull'uso terapeutico, le forme farmaceutiche, il dosaggio, le modalità di somministrazione, le interazioni farmacologiche e gli effetti collaterali. Dennis è inoltre amministratore delegato di QMEDIS Analytics, un laboratorio specializzato in analisi e sviluppo farmaceutico che offre una gamma di servizi galenici e di assistenza regolatoria per lo sviluppo di prodotti farmaceutici, incluso farmaci a base di cannabis.

Formazione/istruzione

Che tipo di formazione ha ricevuto prima di iniziare a dispensare farmaci a base di cannabis?

Non ho ricevuto una formazione specifica sui farmaci a base di cannabis. Ho acquisito tutte le mie conoscenze sui cannabinoidi da autodidatta. Negli ultimi cinque anni, ho tenuto conferenze per farmacisti, medici e pazienti sui farmaci a base di cannabis.

Competenza nella dispensazione farmaceutica

Quando ha iniziato a dispensare farmaci a base di cannabis?

Ci ho lavorato negli ultimi undici anni.

Può descrivere un paziente tipo a cui dispenserebbe farmaci a base di cannabis?

Non credo esista un paziente tipo. I farmaci a base di cannabis non sono una panacea, ma si adattano molto bene a sintomi difficili da trattare e a condizioni associate a determinate patologie, sia come terapia unica che come trattamento complementare.

Esistono due gruppi di pazienti: per il primo, i farmaci a base di cannabis rappresentano un'opportunità e una possibile opzione terapeutica. Per il secondo, invece, la cannabis è considerata una vera e propria panacea.

Pensando alla prima interazione con un paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Forniamo sempre ai pazienti informazione sugli effetti dei farmaci a base di cannabis, in particolare sugli effetti farmacologici del THC e del CBD, nonché sui loro possibili effetti collaterali e interazioni.

Durante i controlli, approfondiamo gli effetti farmacologici della terapia a base di cannabis e chiariamo eventuali problematiche legate alla terapia, come difficoltà nell'uso o nella titolazione del dosaggio.

Considerazioni sui pazienti

Pensando alla prima interazione con un nuovo paziente, come inizia una conversazione sull'uso dei farmaci a base di cannabis?

Le farmacie sono spesso il primo punto di riferimento per i pazienti che cercano informazioni sui farmaci a base di cannabis. Discutiamo con loro le possibili indicazioni terapeutiche, forniamo dettagli sulle diverse forme farmaceutiche e sui relativi vantaggi e svantaggi, chiarendo eventuali effetti collaterali e interazioni, oltre a spiegare le diverse modalità di titolazione del dosaggio.

Le informazioni più importanti da trasmettere ai pazienti sono due: in primo luogo, il dosaggio deve essere determinato individualmente attraverso una titolazione graduale. In secondo luogo, i cannabinoidi, in particolare il cannabidiolo (CBD), possono interagire con altri farmaci.

È a conoscenza di pazienti che abbiano sperimentato interazioni tra farmaci a base di cannabis e farmaci tradizionali?

Assolutamente sì. Come parte della gestione della terapia farmacologica, documentiamo tutti i farmaci assunti dai pazienti per escludere eventuali interazioni.

Somministrazione

Le forme farmaceutiche per via orale (estratti oleosi) sono sempre più diffuse come modalità di somministrazione. Quali consigli fornisce ai pazienti per un uso sicuro?

È importante informare i pazienti sulla necessità di una titolazione graduale della dose. Inoltre, le forme farmaceutiche orali non dovrebbero essere assunte più di due volte al giorno, poiché l'effetto farmacologico dell'assunzione orale è più prolungato rispetto all'inalazione dei cannabinoidi.

La vaporizzazione è una modalità di somministrazione sempre più diffusa. Quali consigli fornisce ai pazienti per un uso sicuro?

Per la somministrazione per via inalatoria è importante iniziare con dosi basse. Lo stesso vale per le forme farmaceutiche orali. L'insorgenza dell'effetto è molto rapida e si raggiungono concentrazioni plasmatiche elevate. Per tutte le forme di somministrazione, il THC rappresenta il fattore limitante della dose.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per vaporizzazione?

Di solito, consigliamo la somministrazione per via orale ai pazienti che non hanno mai utilizzato cannabis, poiché offre un maggiore controllo. Se i pazienti seguono le indicazioni, iniziando con il dosaggio più basso, la terapia risulta ben tollerata.

Quali precauzioni dovrebbero adottare i farmacisti nella gestione dei pazienti che assumono forme farmaceutiche per via orale?

Con le dosi orali, l'effetto farmacologico è prolungato e vi è un rischio di sovradosaggio se somministrate più di tre o quattro volte al giorno.

Tolleranza

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Le interazioni farmacologiche sono rare, poiché informiamo i pazienti sugli effetti collaterali e sulle possibili interazioni e controlliamo i farmaci assunti in concomitanza.

Dal punto di vista del farmacista, quali sono le complicanze reali e potenziali dei farmaci a base di cannabis?

La questione più problematica è la rappresentazione mediatica, dove la cannabis viene spesso descritta come un farmaco miracoloso. È fondamentale spiegare ai pazienti che i farmaci a base di cannabis non sono una panacea, ma possono rappresentare una valida opzione terapeutica in alcuni casi.

Quali sono le responsabilità dei farmacisti per garantire un uso sicuro di questi farmaci?

È fondamentale controllare i farmaci assunti in concomitanza per evitare interazioni. Inoltre, è importante individuare eventuali usi impropri o abusi.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis?

Mala prassi, uso improprio e abuso sono, fortunatamente, rari. Spesso il problema viene identificato attraverso un aumento progressivo delle dosi e del consumo, in particolare del materiale erbaceo di cannabis (es. infiorescenze essiccate). Cerchiamo di indirizzare i pazienti verso prodotti terapeutici per via orale.

Forme farmaceutiche e modalità di somministrazione

In cosa differisce la conservazione e la dispensazione dei farmaci a base di cannabis rispetto agli altri farmaci (sia per il materiale erbaceo che per le forme orali)?

Il materiale erbaceo di cannabis e gli estratti di cannabis sono considerati stupefacenti e devono essere conservati in armadi di sicurezza. Inoltre, essendo preparazioni magistrali, a differenza dei farmaci industriali, devono essere sottoposti a test di identificazione mediante analisi chimica.

Ci sono accorgimenti specifici da seguire nella dispensazione di farmaci a base di cannabis, come gli estratti oleosi?

Forniamo a ciascun paziente un piano di titolazione personalizzato e istruzioni per l'uso o la somministrazione.

Ci sono considerazioni particolari da adottare nella dispensazione di un farmaco erbaceo, come l'infiorescenza di cannabis?

Non ci sono considerazioni particolari nella dispensazione di un farmaco erbaceo. Si tratta di un'opzione terapeutica come qualsiasi altra.

Regime terapeutico

Quali sono i principali benefici dell'uso di farmaci a base di cannabis?

Si tratta di farmaci ben tollerati, con un rischio contenuto rispetto ai benefici terapeutici: elevata efficacia terapeutica, ampio intervallo terapeutico e relativamente poche reazioni avverse e interazioni.

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

I rischi sono generalmente bassi e prevedibili. Le forme farmaceutiche a prevalenza di THC non dovrebbero essere utilizzate nei bambini e nei giovani senza una rigorosa valutazione del rapporto rischio-beneficio. Inoltre, sono sconsigliate nei pazienti con disturbi mentali o con una storia di abuso di sostanze.

Secondo lei, quali sono le modalità di prescrizione che migliorano i risultati per i pazienti?

Spesso le farmacie sono più accessibili rispetto agli studi medici per domande sulle terapie a base di cannabis. Anche il fattore tempo gioca un ruolo decisivo. Per molti pazienti, le farmacie rappresentano un ambiente con meno barriere rispetto agli studi medici. Tuttavia, è fondamentale che tutte e tre le parti – paziente, medico e farmacista – mantengano un dialogo stretto per garantire il successo della terapia a base di cannabis.

Qual è il livello di collaborazione farmacisti-prescrittori?

Per una terapia sicura ed efficace con farmaci a base di cannabis, medici e farmacisti dovrebbero collaborare a stretto contatto.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe ai farmacisti che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

La terapia con farmaci a base di cannabis è un argomento estremamente interessante.

Tuttavia, richiede un notevole impegno, soprattutto per acquisire le competenze necessarie. Poiché l'argomento non è ancora parte integrante della formazione universitaria, si può solo per via autodidatta, con una forte motivazione personale.

Somministrazione: dialogo con gli infermieri

Interviste condotte nel 2023 in ordine alfabetico:

- Metta Bunk, infermiera specializzata in cure palliative nei Paesi Bassi
- Miriam Ogintz, infermiera esperta in terapia del dolore in Israele
- Niramon Pojdoung, infermiera oncologica in Thailandia



Metta Bunk

Metta Bunk è un'infermiera specializzata in cure palliative presso l'Ospedale Sint Jansdal di Harderwijk nei Paesi Bassi. Precedentemente ha lavorato presso l'ospedale Isala, uno dei più grandi ospedali dei Paesi Bassi e Centro ESMO [Società europea di oncologia medica] di Oncologia Integrata e Cure Palliative. Metta ha fatto parte di un gruppo di consulenza multidisciplinare composto da oncologi, internisti, radioterapisti, anestesisti, un cappellano, medici e infermieri specializzati in cure palliative. Negli ultimi trent'anni ha lavorato in diversi ambiti infermieristici, tra cui le cure palliative e la formazione nell'assistenza alla salute mentale in questo contesto. Specializzatasi in cure palliative, ha completato gli studi post-laurea conseguendo un master (MSc) come infermiera specialista.

Formazione/istruzione

Quale formazione ha ricevuto prima di iniziare a somministrare farmaci a base di cannabis?

Ho seguito una formazione con il dottor van Coevorden. La prescrizione di farmaci a base di cannabis avviene sempre in stretta collaborazione con i farmacisti del nostro ospedale. Non ho ricevuto altro apprendimento formale, ma ho condotto uno studio basato sulla ricerca scientifica, spinta dal mio interesse sull'argomento.

Esperienza

Da quanto è coinvolta nella terapia dei pazienti che assumono farmaci a base di cannabis?

Sono già dieci anni.

Può descrivere un paziente tipo a cui somministrerebbe farmaci a base di cannabis?

Esistono due gruppi di pazienti: il primo gruppo è composto da pazienti con cancro al pancreas. Il secondo, è il gruppo composto da pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA).

Somministrazione

Come discute con i pazienti la dose iniziale e il suo successivo adeguamento per raggiungere un dosaggio giornaliero ottimale, in accordo con le raccomandazioni del prescrittore?

Spesso i pazienti hanno già provato la cannabis per conto proprio, il che può rappresentare un punto di partenza per la prescrizione.

Coordiniamo sempre la prescrizione dei farmaci a base di cannabis con il nostro farmacista, che è in stretto contatto con la Transvaal Apotheek, una farmacia specializzata con sede a L'Aia. Attraverso questa collaborazione con la farmacia, cerchiamo di evitare possibili interazioni con altri farmaci assunti dal paziente e riceviamo consigli sul dosaggio più appropriato per ogni caso specifico.

Tolleranza

Come condivide con i colleghi informazioni sull'adeguatezza, la tolleranza e l'efficacia della dose prescritta?

Quando prescrivo farmaci a base di cannabis, fornisco sempre al paziente un opuscolo con le indicazioni per il corretto utilizzo. Le stesse istruzioni vengono inserite nella cartella clinica digitale e comunicate al medico di base del paziente, per garantire la trasparenza del trattamento.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis? Come identifica questo problema e come lo gestisce?

Finora non ho riscontrato casi di uso improprio. Una corretta istruzione ai pazienti può ridurre il rischio di abuso e mala prassi. In generale, l'aspettativa di vita media dei pazienti che seguo è di circa tre mesi.

In caso di uso improprio, posso rilevarlo nella cartella clinica elettronica consultando la cronologia delle prescrizioni.

Affronto chiaramente il problema con il paziente, spiegando i rischi della non aderenza alla terapia, i pericoli del sovradosaggio e le possibili interazioni farmacologiche.

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

No, non ho ancora riscontrato interazioni farmacologiche.

Forme farmaceutiche e modalità di somministrazione

In cosa si differenziano i farmaci a base di cannabis rispetto ad altri medicinali?

La principale differenza riguarda le modalità di somministrazione. Ad esempio, un paziente può scegliere di fumarla o di prepararla sotto forma di tè.

In questi casi, sono necessarie istruzioni dettagliate per garantire che il paziente assuma la dose prescritta in modo corretto. Se prescriviamo olio di cannabis, è essenziale fornire indicazioni precise sulla somministrazione per garantire l'efficacia del trattamento.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per vaporizzazione? Quali sono i vantaggi della somministrazione per vaporizzazione rispetto al fumo?

Non ho esperienza nella prescrizione di farmaci a base di cannabis per la somministrazione tramite vaporizzatore.

Spesso i pazienti utilizzano gocce di olio di cannabis, una modalità adatta a molti di loro. Dopo un'adeguata istruzione, i pazienti gestiscono l'assunzione del farmaco in autonomia, ed è per questo che ricevo molte reazioni positive.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per via orale sublinguale o per ingestione?

I pazienti non riscontrano particolari problemi con la somministrazione orale. A volte, però, si lamentano del sapore.

Regime di dosaggio

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

Il rischio maggiore si verifica quando i pazienti sperimentano autonomamente. È fondamentale che il paziente utilizzi solo farmaci a base di cannabis che gli sono stati prescritti, poiché la loro composizione è ottimale per la specifica condizione da trattare.

Secondo lei, quali sono le modalità di somministrazione che migliorano i risultati per i pazienti?

Esiste ancora una sorta di tabù intorno alla prescrizione di farmaci a base di cannabis. È necessaria una maggiore informazione su questi farmaci per il personale infermieristico e medico, affinché possano fornire ai pazienti indicazioni adeguate.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe agli infermieri che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

Che studino in forma autodidatta e seguano quanto disponibile sull'argomento per acquisire conoscenze adeguate. Siano in grado di informare i pazienti in modo onesto e chiaro, affinché possano utilizzare questi farmaci in sicurezza a casa loro. Questo facilita il passaggio a un farmaco a base di cannabis prescritto e migliora il rapporto tra l'infermiere e i pazienti.



Miriam Ogintz

Miriam Ogintz lavora da trent'anni come infermiera in medicina interna. Negli ultimi dodici anni ha lavorato presso l'Istituto di medicina del dolore (Institute of Pain Medicine) del Rambam Health Care Campus (Ospedale Rambam) a Haifa, in Israele. Il Rambam è un importante centro di riferimento terziario per dodici ospedali distrettuali nel Nord di Israele. Miriam fornisce istruzioni e supervisione ai pazienti a cui vengono prescritti farmaci a base di cannabis e, ad oggi, ha seguito oltre 2.000 pazienti. Negli ultimi sette anni, ha ricoperto il ruolo di direttrice infermieristica presso Syqe Medical, un'azienda di dispositivi medici che ha sviluppato e registrato un sofisticato inalatore per farmaci a base di cannabis. In questo ruolo, gestisce la ricerca clinica e supervisiona il programma di aiuto ai pazienti. È inoltre coautrice di diversi studi di ricerca clinica sulla somministrazione per via inalatoria di farmaci a base di cannabis.

Formazione/istruzione

Quale formazione ha ricevuto prima di iniziare a somministrare farmaci a base di cannabis?

Sono un'infermiera ospedaliera certificata da molti anni e, sette anni fa, ho partecipato a una masterclass sulla cannabis ad uso medico nei Paesi Bassi. Da allora, ho iniziato a insegnare questo corso nei Paesi Bassi e in Canada. Negli ultimi anni, inoltre, tengo corsi di trattamento con cannabis ad uso medico per farmacisti, infermieri e medici in Israele.

Quando abbiamo iniziato a utilizzare la cannabis ad uso medico nella clinica, non avevo ricevuto alcuna formazione professionale. Sono un'infermiera specializzata nel trattamento del dolore e, circa tredici anni fa, mi sono trovata per la prima volta a seguire pazienti ai quali veniva consigliato di iniziare questa terapia. A quel tempo non era possibile acquisire conoscenze professionali e formali sull'argomento; quindi, tutto ciò che ho imparato proviene dalla lettura di articoli, conferenze e letteratura scientifica specializzata.

Da quanto è coinvolta nella somministrazione per pazienti che assumono farmaci a base di cannabis?

Gestisco da tredici anni la clinica infermieristica per i pazienti in trattamento con farmaci a base di cannabis presso l'Institute of Pain Medicine del Rambam Hospital. La clinica è stata aperta dopo aver constatato che i nostri pazienti non ricevevano una guida adeguata durante il percorso terapeutico. La decisione di istituirla è nata dall'esigenza di fornire ai pazienti un trattamento corretto, prevenire le reazioni avverse e garantire che la terapia sia efficace e di successo.

Può descrivere un paziente tipo a cui somministrerebbe farmaci a base di cannabis?

Presso l'Institute of Pain Medicine, trattiamo principalmente pazienti con dolore neurologico cronico e pazienti affetti da malattie neurologiche che soffrono di dolore, come quelli con sclerosi multipla e morbo di Parkinson.

Allo stesso modo, la clinica fornisce supporto ai pazienti con malattie infiammatorie intestinali, come il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, oltre che ai pazienti oncologici.

In Israele, la legge consente il trattamento con farmaci a base di cannabis solo dopo aver provato tutti i trattamenti convenzionali per almeno un anno presso l'Institute of Pain Medicine.

I pazienti che vengono trattati con farmaci a base di cannabis sono generalmente coloro per i quali le altre terapie non sono risultate efficaci o che assumono alte dosi di oppioidi. Uno degli obiettivi della terapia con farmaci a base di cannabis è ridurre il dosaggio di questi altri farmaci.

Come discute con i pazienti la dose iniziale e il suo successivo adeguamento per raggiungere un dosaggio giornaliero ottimale, in accordo con le raccomandazioni del prescrittore?

In Israele, il dosaggio dei farmaci a base di cannabis viene determinato in base alla quantità mensile prescritta. Prima di decidere la modalità di somministrazione, discutiamo con il paziente lo scopo del trattamento, le modalità di assunzione, le caratteristiche della patologia e la presenza di eventuali altre malattie. Inoltre, chiediamo se il paziente ha già esperienza con i farmaci a base di cannabis. È fondamentale valutare gli altri farmaci assunti e le patologie pregresse, in modo da fornire indicazioni specifiche per prevenire reazioni avverse all'inizio del trattamento. Allo stesso modo, i pazienti con patologie concomitanti, come diabete o malattie cardiache, necessitano di una guida specifica in base alla loro condizione e ai farmaci che assumono.

L'approccio più sicuro ed efficace per iniziare il trattamento con farmaci a base di cannabis è partire dal dosaggio più basso. Il paziente riceve istruzioni per assumere il farmaco prima di andare a dormire per due o tre giorni, aumentando gradualmente la dose fino a raggiungere l'effetto desiderato, senza sviluppare reazioni avverse.

Nei pazienti con diabete o ipertensione, vengono fornite indicazioni su come monitorare la glicemia e la pressione arteriosa per prevenire eventuali complicanze.

Uno degli aspetti più importanti è la prevenzione delle cadute negli anziani.

Tolleranza

Revisione della terapia farmacologica del paziente. Come condivide con i colleghi informazioni sull'adeguatezza, la tolleranza e l'efficacia della dose prescritta?

Il primo incontro è una consulenza iniziale, durante la quale il paziente riceve istruzioni su come prevenire le reazioni avverse e un piano di titolazione per l'avvio del dosaggio nella prima settimana. Durante quest'incontro è fondamentale discutere con il paziente le aspettative sul trattamento, poiché molti credono, erroneamente, che i farmaci a base di cannabis possano curarli. È quindi importante sottolineare che l'obiettivo è alleviare i sintomi, non guarire la malattia. Definiamo obiettivi terapeutici come la riduzione di altri farmaci, il miglioramento del sonno e della qualità di vita quotidiana.

All'inizio del mese successivo al trattamento, effettuiamo un controllo settimanale in cui il paziente riferisce eventuali cambiamenti nei sintomi e la presenza di reazioni avverse.

Se non ci sono reazioni avverse, ma non si ottiene un sollievo significativo, è possibile aumentare il dosaggio. Se si manifestano reazioni avverse intollerabili, interrompiamo l'uso e lo segnaliamo al medico curante. Sarà il medico a decidere se modificare la concentrazione o la modalità di somministrazione. Dopo tale decisione, il paziente verrà ricontattato per ricevere nuove istruzioni in base al nuovo percorso di cura.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis? Come identifica questo problema e come lo gestisce?

Il paziente è sotto supervisione per i primi due mesi, durante i quali monitoriamo l'uso del farmaco e il dosaggio. Tutte le informazioni vengono registrate nella cartella clinica e aggiornate dal medico.

Se il paziente segnala la necessità di aumentare il dosaggio, viene convocato per una rivalutazione, con l'obiettivo di verificare il corretto utilizzo del farmaco e valutare se sia possibile ridurre altri medicinali.

Se il paziente non ha ridotto l'assunzione di altri farmaci o non mostra miglioramenti in termini di dolore, sonno o funzionalità quotidiana, ma continua a richiedere un aumento della dose mensile, prenderemo in considerazione l'interruzione del trattamento.

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

A volte i farmaci a base di cannabis vengono associati a sedativi, oppiacei o farmaci psichiatrici, il che può causare sonnolenza, sedazione, confusione o allucinazioni.

Il paziente riceverà istruzioni per monitorare eventuali reazioni avverse e segnalarle, evitando, per quanto possibile, di assumere questi farmaci contemporaneamente ai cannabinoidi.

Poiché le informazioni sulle interazioni tra farmaci a base di cannabis e terapie come la chemioterapia, i trattamenti biologici e l'immunoterapia sono ancora limitate, il medico informerà il paziente di questa incertezza e monitoreremo attentamente il trattamento per prevenire effetti collaterali.

Forme farmaceutiche e modalità di somministrazione

In cosa si differenziano i farmaci a base di cannabis rispetto ad altri medicinali?

Non conosciamo ancora gli effetti a lungo termine dell'uso quotidiano, o regolare, della cannabis su un feto o sullo sviluppo cerebrale nei pazienti molto giovani.

Non disponiamo di informazioni complete sulle interazioni con altri trattamenti e farmaci.

Non abbiamo dati precisi sul dosaggio ideale, sulla dose totale o sulla concentrazione specifica necessaria per trattare determinate patologie. Il trattamento con farmaci a base di cannabis comporta un certo grado di incertezza, motivo per cui è essenziale monitorare, guidare e documentare il processo per prevenire effetti avversi a lungo termine.

In Israele, i pazienti tendono a preferire il fumo, sebbene l'inalazione con dispositivi specifici rappresenti il metodo più appropriato per la somministrazione di farmaci a base di cannabis (materiale erbaceo di cannabis). L'evaporazione consente di evitare la combustione delle sostanze attive e riduce i danni legati al fumo.

La maggior parte dei pazienti sceglie l'inalazione piuttosto che la somministrazione per via orale, principalmente per la rapidità dell'insorgenza degli effetti e un miglior controllo della risposta terapeutica. Tuttavia, i pazienti che non fumano tendono a preferire l'olio o un inalatore.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per via orale sublinguale o per ingestione?

I pazienti che non fumano preferiscono assumere la forma farmaceutica per via orale oleosa. Prima di prescriverlo, verifichiamo che non abbiano allergie o sensibilità agli olî vegetali, poiché in Israele le formulazioni orali sono a base di olî vegetali, come l'olio di cocco, di palma o d'oliva.

Inoltre, i pazienti con malattie infiammatorie intestinali, malassorbimento, chirurgia addominale pregressa e con nausea possono avere difficoltà con la somministrazione delle forme farmaceutiche oleose. La maggior parte dei pazienti trattati con olio inizialmente riferisce sapore sgradevole, nausea, bruciore di stomaco e, in alcuni casi, diarrea.

A causa del suo effetto a rilascio lento, l'olio non è efficace nel trattamento del dolore episodico intenso, motivo per cui la maggior parte dei pazienti lo utilizza per i disturbi del sonno.

L'olio non viene prescritto nei pazienti più giovani, che preferiscono la via inalatoria. Inoltre, i suoi effetti prolungati e imprevedibili potrebbero interferire con le attività quotidiane.

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

I principali rischi del trattamento con farmaci a base di cannabis sono generalmente le reazioni avverse, in particolare gli effetti psicoattivi. Si registra inoltre un aumento dei casi di dipendenza, motivo per cui la supervisione e l'orientamento iniziale sono essenziali.

Secondo lei, quali sono le modalità di somministrazione che migliorano i risultati per i pazienti?

Per garantire un trattamento adeguato con farmaci a base di cannabis, è fondamentale che si considerino come veri e propri farmaci. L'approccio corretto prevede l'uso della minima dose efficace, capace di alleviare il dolore e altri sintomi senza causare reazioni avverse.

Una guida attenta e un controllo costante, soprattutto nelle fasi iniziali, sono essenziali per evitare reazioni avverse, garantire il sollievo dai sintomi e prevenire usi impropri o abusi.

Definire gli obiettivi del percorso di cura e impostare aspettative realistiche è di fondamentale importanza. Questi aspetti devono essere affrontati chiaramente in ogni incontro con il paziente.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe agli infermieri che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

Sotto il generico "farmaci a base di cannabis" esistono oltre 500 sostanze attive, la maggior parte delle quali non è ancora ben conosciuta, e in molti casi non si è a disposizione di informazioni precise sulla loro influenza nel nostro organismo. Il trattamento con farmaci a base di cannabis deve essere condotto con estrema cautela, accompagnando il paziente lungo tutto il percorso terapeutico.

Inoltre, una supervisione efficace può essere garantita solo da personale che conosce a fondo la condizione specifica del paziente. Per questo motivo, raccomando che gli infermieri esperti in terapia del dolore seguano i pazienti con dolore cronico, gli infermieri oncologici guidino i pazienti oncologici e gli infermieri del servizio di gastroenterologia si occupino dei pazienti con malattie infiammatorie intestinali in trattamento con farmaci a base di cannabis.

Poiché un trattamento corretto richiede una conoscenza approfondita della terapia con farmaci a base di cannabis, è altrettanto fondamentale conoscere la patologia di base del paziente, i farmaci abituali che assume e le loro reazioni avverse. Solo in questo modo sarà possibile fornire il trattamento e l'assistenza più adeguati, prevenendo usi impropri e abusi.

Dobbiamo continuare a leggere, studiare e aggiornarci costantemente sui farmaci a base di cannabis, rimanendo al passo con le più recenti conoscenze scientifiche.



Niramon Pojdoung

Niramon Pojdoung si è formata come infermiera oncologica ed è caposala presso la Clinica oncologica innovativa integrata (Innovative Integrated Cancer Clinic - IICC), il Servizio di cannabis ad uso medico (Medical Cannabis Service), all'interno dell'Istituto Nazionale del Cancro (National Cancer Institute - NCI) di Bangkok, in Thailandia. L'NCI è la principale istituzione nazionale per il controllo e la cura del cancro ad amplio spettro. Circa l'80% dei pazienti sono malati oncologici che ricevono trattamenti chirurgici, radioterapici e chemioterapici, oltre a cure di fine vita. Le infermiere dell'NCI gestiscono il servizio di farmaci a base di cannabis, monitorando i pazienti, offrendo consulenza e fornendo informazioni essenziali per garantire un utilizzo sicuro e appropriato di questi farmaci, sia per i pazienti che per i loro caregiver. Nel 2021, il team di infermieri guidato da Niramon ha gestito circa venti nuovi pazienti al mese.

Formazione/istruzione

Quale formazione ha ricevuto prima di iniziare a somministrare farmaci a base di cannabis?

Ho seguito un corso di formazione di tre giorni dal titolo «Il ruolo degli infermieri nei servizi di cannabis ad uso medico.»

Non annovero alcun tipo di apprendimento formale. Ho aggiornato le mie conoscenze attraverso le Thai Guidance on Cannabis for Medical Use (linee guida thailandesi sui farmaci a base di cannabis) e partecipando ad una conferenza multidisciplinare.

Esperienza

Da quanto è coinvolta nella somministrazione per pazienti che assumono farmaci a base di cannabis?

Da un anno e quattro mesi con pazienti oncologici.

Può descrivere un paziente tipo a cui somministrerebbe farmaci a base di cannabis?

Il principale gruppo di pazienti è composto da malati oncologici che soffrono a causa della progressione della malattia e degli effetti collaterali dei trattamenti contro il cancro.

Somministrazione

Come discute con i pazienti la dose iniziale e il suo successivo adeguamento per raggiungere un dosaggio giornaliero ottimale, in accordo con le raccomandazioni del prescrittore?

In conformità con le linee guida cliniche dell'ospedale, l'infermiere raccomanda al paziente un dosaggio iniziale in base al piano terapeutico stabilito dal medico. Dopo la somministrazione del farmaco a base di cannabis a un nuovo paziente, l'efficacia del trattamento e la comparsa delle eventuali reazioni avverse vengono monitorate telefonicamente nei giorni 3, 7 e 21. Se il paziente manifesta reazioni avverse che non migliorano nel tempo, l'infermiere ne informa il medico, il quale rivaluterà il piano terapeutico,

decidendo se aumentare o ridurre il dosaggio. L'infermiere istruirà quindi il paziente sull'eventuale modifica della terapia e continuerà a monitorare la situazione. Se le reazioni avverse dovessero persistere, il trattamento verrebbe interrotto.

Tolleranza

Come condivide con i colleghi informazioni sull'adeguatezza, la tolleranza e l'efficacia della dose prescritta?

Ho un'ottima comunicazione con il mio gruppo di assistenza ai pazienti per il controllo dopo l'inizio della terapia farmacologica. Gli infermieri dispongono di un canale diretto per comunicare con i prescrittori. Questo canale è pratico e rapido per affrontare eventuali problemi legati ai farmaci a base di cannabis o per valutare la necessità di un adeguamento del dosaggio. Inoltre, gli infermieri possono consultare i farmacisti per verificare la quantità totale di farmaco somministrata ai pazienti, soprattutto nei casi in cui si sospetti che alcuni possano procurarsi farmaci a base di cannabis da altre fonti. I farmacisti hanno accesso a un database nazionale che registra l'uso dei farmaci a base di cannabis da parte di ciascun paziente, indipendentemente dalla fonte di approvvigionamento. Questo sistema è stato implementato per prevenire l'abuso di tali farmaci.

Le capita di incontrare casi di mala prassi, di uso improprio o abuso di farmaci a base di cannabis?

No, mai.

Conosce pazienti che abbiano sperimentato interazioni con altri farmaci? Se sì, può descriverle?

Ho pochissima esperienza sulle interazioni tra i farmaci a base di cannabis e altri medicinali. In generale, prima di prescrivere farmaci a base di cannabis, viene effettuata una riconciliazione farmacologica. Tuttavia, si è verificato un caso in cui un paziente oncologico ha ricevuto un farmaco usato per il trattamento della tubercolosi da un altro ospedale, dopo aver assunto farmaci a base di cannabis per due settimane. In questo caso, il paziente ha dovuto interrompere immediatamente l'uso dei farmaci a base di cannabis e, successivamente, non ha manifestato sintomi anomali.

Forme farmaceutiche e modalità di somministrazione

In cosa si differenziano i farmaci a base di cannabis rispetto ad altri medicinali?

I farmaci a base di cannabis sono una novità nel nostro servizio. L'NCI ha adottato una politica che prevede la distribuzione di questi farmaci attraverso lo Special Access Scheme (Programma di Accesso Speciale). In tutti i casi, la tolleranza e l'efficacia dei farmaci devono essere monitorate per almeno un mese dopo la somministrazione. La quantità di farmaci a base di cannabis utilizzata e la loro tolleranza nei pazienti devono essere riportate e presentate alla direzione sanitaria una volta al mese.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per vaporizzazione? Quali sono i vantaggi della somministrazione per vaporizzazione rispetto al fumo?

Non ho esperienza in questa modalità di somministrazione.

Cosa ne pensano i pazienti della somministrazione di farmaci a base di cannabis per via orale sublinguale o per ingestione?

La maggior parte dei pazienti tollera bene le gocce sublinguali.

Tuttavia, i pazienti anziani o fisicamente debilitati potrebbero avere difficoltà a controllare il contagocce. Il tremore alle mani o una pressione eccessiva sul contagocce possono portare a un sovradosaggio. Alcuni pazienti potrebbero inoltre avere difficoltà a vedere con precisione il numero di gocce durante la somministrazione.

Per questo motivo, la maggior parte dei medici prescrive una o due gocce e raccomanda il supporto di familiari o caregiver per la somministrazione del farmaco.

Regime di dosaggio

Quali sono i principali rischi associati all'uso di farmaci a base di cannabis?

I principali rischi sono il sovradosaggio intenzionale o accidentale di farmaci a base di cannabis, estranei al piano terapeutico.

Secondo lei, quali sono le modalità di somministrazione che migliorano i risultati per i pazienti?

I pazienti o i caregiver dovrebbero ricevere istruzioni sulla somministrazione dei farmaci a base di cannabis per via orale e sublinguale. Il professionista sanitario che fornisce queste indicazioni dovrebbe verificare la comprensione del paziente e chiedere se ha domande o dubbi riguardo ai farmaci prescritti.

Considerazioni finali

Quali suggerimenti darebbe agli infermieri che prescrivono questi farmaci per la prima volta?

Gli infermieri devono essere adeguatamente preparati attraverso ulteriori studi sui farmaci a base di cannabis, in modo da poter svolgere un ruolo chiave nell'assistenza ai pazienti oncologici interessati a questi trattamenti o già in terapia. Consigli per gli infermieri:

- informazione e consulenza: gli infermieri devono essere in grado di fornire informazioni corrette e consulenza adeguata, soprattutto sulle indicazioni, sui benefici e i rischi. Alcuni pazienti oncologici credono ancora che la cannabis possa curare il cancro; quindi, è essenziale fornire informazioni chiare per evitare fraintendimenti sul reale utilizzo terapeutico di questi farmaci.
- Oltre all'apprendimento formale, gli infermieri dovrebbero approfondire continuamente le loro conoscenze, seguendo gli aggiornamenti accademici su efficacia, reazioni avverse e gestione post-trattamento. È fondamentale fornire informazioni accurate e aggiornate, evitando che i pazienti si affidino a fonti non affidabili come i social media, dove possono circolare notizie false. Gli infermieri devono anche essere in grado di prevenire l'uso di prodotti di cannabis ad uso medico di provenienza non controllata, che non rispettano gli standard di qualità e potrebbero essere inefficaci o costosi per il paziente.
- Valutazione: gli infermieri devono possedere conoscenze adeguate a valutare la preparazione fisica e mentale del paziente prima di iniziare il trattamento con farmaci a base di cannabis. Devono essere consapevoli dei rischi del trattamento, in particolare delle possibili interazioni farmacologiche con altri medicinali assunti dal paziente.
- Monitoraggio e controlli: l'efficacia del trattamento deve essere valutata utilizzando strumenti standardizzati come ESAS, EQ-5D, ecc., insieme al monitoraggio delle reazioni avverse. Questo consente di proteggere i pazienti dalle reazioni avverse e di intervenire rapidamente qualora si manifestino, regolando il dosaggio in modo appropriato. Il monitoraggio continuo permette inoltre di rafforzare la fiducia del paziente sulla tolleranza dei farmaci a base di cannabis.
- Lavoro di gruppo: il coordinamento tra medici, infermieri e farmacisti è essenziale per garantire un servizio efficace di cannabis ad uso medico per i pazienti oncologici. È fondamentale che i gruppi lavorino in stretta collaborazione, specialmente nelle fasi iniziali del servizio, per definire linee guida condivise nella gestione del trattamento. Questo approccio migliora l'accesso a cure di qualità, garantisce un'adeguata regolazione delle dosi somministrate e assicura che il paziente riceva il trattamento in condizioni di sicurezza.

Appendici

Strumenti per la valutazione clinica

Gli strumenti di valutazione clinica vengono utilizzati per agevolare i professionisti sanitari nel processo decisionale e sono stati usati per facilitare la prescrizione di farmaci a base di cannabis.

Screening tossicologico: rischio di dipendenza

Questionario CAGE

CAGE	
C	Recentemente, ha mai pensato di dover bere meno alcol o di ridurre il consumo di droga?
A	Si è mai irritato per le osservazioni sul suo modo di bere alcol o di consumare droga?
G	Si è mai sentito in colpa per la sua dipendenza dall'alcol o dalla droga?
E	Ha mai bevuto alcol o consumato droghe al mattino appena sveglio per calmare i nervi o per alleviare i postumi di una sbornia?
Punteggio	Assegnare 1 punto per ogni risposta positiva; un punteggio di 2 o più indica un possibile problema di alcol o droga.

Test di identificazione del disturbo da uso di cannabis: Versione rivista (CUDIT-R Cannabis Use Disorder Identification Test – Revised)

CUDIT-R test		
1	Con che frequenza fa uso di cannabis?	0: mai; 1: una volta al mese o meno; 3: 2-4 volte al mese; 3: 2–3 volte alla settimana; 4: quattro o più volte alla settimana
2	In una giornata tipo in cui consuma cannabis, per quante ore si trova in uno stato di euforia?	0: meno di una 1; 2: 1 o 2; 3: 3 o 4; 4: 5 o 6; 4: 7 o più
3	Negli ultimi sei mesi, con che frequenza ha avuto l'impressione di non riuscire più a smettere di consumare cannabis?	0: mai; 1: meno di una volta al mese; 2: una volta al mese; 3: settimanalmente; 4: giornalmente, quasi tutti i giorni
4	Negli ultimi sei mesi, con che frequenza non è stato/a in grado di fare ciò che normalmente ci si aspetta da lei per colpa del consumo di cannabis?	0: mai; 1: meno di una volta al mese; 2; 3: settimanalmente; 4: giornalmente, quasi tutti i giorni
5	Negli ultimi sei mesi, quanto tempo ha impiegato per acquistare o consumare cannabis, oppure per riprendersi dal consumo di cannabis?	0: mai; 1: meno di una volta al mese; 2: una volta al mese; 3 settimanalmente; 4: giornalmente, quasi tutti i giorni
6	Negli ultimi sei mesi, quante volte ha avuto problemi di memoria o di concentrazione per il consumo di cannabis?	0: mai; 1: meno di una volta al mese; 2: una volta al mese; 3: settimanalmente; 4: giornalmente, quasi tutti i giorni
7	Negli ultimi sei mesi, quante volte ha consumato cannabis in situazioni potenzialmente pericolose, per esempio alla guida di veicoli o utilizzando macchinari, o accudire bambini?	0: mai; 1: meno di una volta al mese; 2: una volta al mese; 3: settimanalmente; 4: giornalmente, quasi tutti i giorni
8	Ha mai pensato di ridurre o di interrompere il consumo di cannabis?	0: mai; 2: sì, ma non negli ultimi sei mesi; 4: sì, negli ultimi sei mesi
Punteggio	Un punteggio maggiore o uguale a 8 indica un uso rischioso della cannabis. Un punteggio maggiore o uguale a 12 suggerisce un possibile disturbo da uso di cannabis, per il quale potrebbe essere necessaria un'ulteriore valutazione o intervento.	

Strumenti di screening: ansia e depressione

Patient Health Questionnaire 4 (PHQ-4)

PHQ-4					
Nelle ultime due settimane, quanto le ha dato fastidio uno di questi problemi?		**Mai**	**Qualche giorno**	**Spesso**	**Quasi ogni giorno**
1	Sensazione di nervosismo, ansia o tensione	0	1	2	3
2	Non essere capace di fermare o controllare il livello di preoccupazione	0	1	2	3
3	Poco interesse o piacere nello svolgere attività	0	1	2	3
4	Sentirsi triste, depresso, incapace	0	1	2	3
Punteggio	Il punteggio totale del PHQ-4 varia da 0 a 12, con le seguenti categorie di disagio psicologico:	Nessuno Modesto Moderato Grave	0 - 2 3 - 5 6 - 8 9 - 12		
Punteggio	Sottoscala dell'ansia: Sottoscala della depressione:	Somma degli elementi 1 e 2 (intervallo di punteggio: 0-6) Somma degli elementi 3 e 4 (intervallo di punteggio: 0-6)			
	Per ciascuna sottoscala, un punteggio pari o superiore a 3 è considerato positivo ai fini dello screening.				

Scala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

HADS

Chiedere al paziente di selezionare la casella accanto alla risposta che meglio descrive come si è sentito nell'ultima settimana. Invitare il paziente a non impiegare troppo tempo per rispondere, poiché la prima risposta spontanea è la più indicativa.

D: Depressione A: Ansia

D	A		D	A	
		Mi sono sentito teso o molto nervoso:			**Mi sono sentito rallentato nei movimenti:**
	3	La maggior parte del tempo	3		Quasi sempre
	2	Per gran parte del tempo	2		Molto spesso
	1	Di quando in quando, occasionalmente	1		Qualche volta
	0	Mai	0		Mai
		Sono riuscito a ridere e a vedere il lato divertente delle cose:			**Mi sono sentito teso e molto nervoso:**
0		Decisamente come prima		0	Mai
1		Non così tanto		1	Qualche volta
2		Raramente		2	Abbastanza spesso
3		Quasi mai		3	Molto spesso
		Ho provato un sentimento di paura come se potesse accadere qualcosa di terribile:			**Ho perso interesse per il mio aspetto:**
	3	Decisamente sì e in modo piuttosto intenso	3		Decisamente
	2	Sì, ma non così tanto	2		Non più di prima
	1	Un po', ma non mi preoccupa	1		Potrei non prendermi cura di me allo stesso modo
	0	Mai	0		Come sempre
		Sono riuscito a ridere e a vedere il lato divertente delle cose:			**Mi sento irrequieto, come se dovessi continuamente muovermi:**
0		Come ho sempre fatto		3	Decisamente sì
1		Adesso, non proprio come al solito		2	Abbastanza
2		Adesso, decisamente un po' meno del solito		1	Non molto
3		Mai		0	Mai
		Mi sono venuti in mente pensieri preoccupanti:			**Penso al futuro con ottimismo:**
	3	Gran parte del tempo	0		Come ho sempre fatto
	2	Spesso	1		Un po' meno di quanto ero abituato/a fare
	1	Di volta in volta, ma non troppo spesso	2		Decisamente meno di quanto ero abituato/a fare
	0	Solo di tanto in tanto	3		Non più
		Mi sono sentito di buon umore:			**Mi sono venute improvvise crisi di panico:**
3		Mai		3	Davvero molto spesso
2		Non spesso		2	Abbastanza spesso
1		Qualche volta		1	Non molto spesso
0		La maggior parte del tempo		0	Mai

		Ho potuto sedermi sentendomi rilassato e a mio agio:			Ho provato piacere leggendo un buon libro o seguendo la radio o la televisione:
	0	Sempre	0		Spesso
	1	In genere	1		Qualche volta
	2	Non spesso	2		Non spesso
	3	Mai	3		Raramente

Chiedere al paziente di verificare di aver risposto a tutte le domande.

Punteggio

Nota: Calcolare separatamente i punteggi per ansia e depressione.

Punteggio totale: Depressione (D)_____ Ansia (A) _____

0-7 = Normale (non è un caso clinico)

8-10 = Anormale borderline (caso clinico borderline - lieve)

11-21 = Anormale (caso clinico – da moderato a grave)

Strumenti per l'accertamento: qualità della vita
Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)

ESAS		
Cerchiare il numero che meglio descrive la sua sintomatologia nelle ultime 24 ore:		
Nessun dolore	- 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -	Il peggior dolore possibile
Senza affaticamento	- 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -	Il peggior affaticamento possibile
Senza nausea	- 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -	La peggior nausea possibile
Senza nausea	- 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -	La peggior depressione possibile
Senza ansia	- 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -	La peggior ansia possibile
Senza sonnolenza	- 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -	La peggior sonnolenza possibile
Senza respiro affannoso	- 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -	Il peggior respiro affannoso possibile
Il miglior appetito	- 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -	Il peggior appetito possibile
Sentirsi meglio o benessere	- 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -	Sentirsi peggio o malessere
Dormire meglio	- 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -	Dormire peggio
Data:	**Compilato da:** O **Paziente** O **Famiglia**	**Valutato da:**

Stato di Salute [Short Form Survey (SF-12)]

SF-12	
1	Limitazioni nelle attività fisiche a causa di problemi di salute
2	Limitazioni nelle attività sociali a causa di problemi fisici o psicologici
3	Limitazioni nelle attività abituali legate al proprio ruolo nella vita per problemi di salute fisica
4	Dolore fisico
5	Salute mentale in generale
6	Limitazioni nelle attività abituali, legate al proprio ruolo nella vita a causa di problemi psicologici
7	Vitalità (energia e affaticamento)
8	Percezione generale della propria salute

Nota alla tabella: in alternativa, una misura della qualità della vita è proporzionata dall'EuroQol-5D (EQ-5D). Si prega di consultare: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23614330/

Interazioni farmacologiche

La loro sperimentazione scientifica nei confronti dei farmaci a base di cannabis è ancora limitata. Le seguenti tabelle elencano le interazioni note e quelle probabili con i cannabinoidi. Se un farmaco è presente in queste tabelle, è probabile che esista un'interazione. Se non dovesse comparire, è probabile che non vi sia alcuna interazione.

Farmaci antinfettivi

Gli inibitori del CYP3A4, come l'antimicotico ketoconazolo, possono aumentare in modo significativo la concentrazione plasmatica massima (Cmax) del principio attivo e l'area sotto la curva concentrazione/tempo (Area Under the Curve, AUC) di THC e CBD. [126-129]

Nota: questo elenco non è esaustivo. In caso di dubbi, consultare fonti di riferimento aggiornate.

Classe di farmaci	Effetto	Considerazioni cliniche
Fluconazolo	Inibitore del CYP2C9	Monitorare
Metronidazolo Sulfametoxazolo	Aumenta la concentrazione sierica dei cannabinoidi	Considerare una riduzione dei livelli di THC
Ketoconazolo	Inibitore del CYP3A4	Monitorare
Itraconazolo Eritromicina Claritromicina		Considerare una riduzione dei livelli di THC
Atazanavir Ritonavir	Inibitore del CYP3A4	Monitorare Considerare una riduzione dei livelli di THC
Ciprofloxacina	Inibitore del CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4	Monitorare Considerare una riduzione dei livelli di THC

Farmaci cardiovascolari

L'assunzione concomitante di THC con farmaci che influenzano l'apparato cardiovascolare può provocare effetti cardiaci aggiuntivi (es. ipotensione, ipertensione, sincope, tachicardia). [119, 127-130]

Classe di farmaci	Effetto	Considerazioni cliniche
Beta-bloccanti: metoprololo	Sono substrati del CYP2D6	Monitorare
	CBD e THC possono aumentare i livelli dei farmaci	Considerare una riduzione dei livelli di CBD e THC
Antiaritmici: amiodarone	Inibitore del CYP2C9 e CYP3A4	Si raccomanda il monitoraggio durante l'inizio della terapia e la titolazione della dose
		Considerare una riduzione dei livelli di THC
Calcio-antagonisti: diltiazem, verapamil	Inibitori del CYP3A4	Considerare una riduzione dei livelli di CBD
	Il CBD può aumentare le concentrazioni sieriche dei farmaci	Considerare una riduzione dei livelli di THC e CBD
Antagonisti dell'angiotensina II: valsartan, losartan	Substrati dell'UGT2B7	Monitorare
		Considerare una riduzione dei livelli del substrato se si prescrivesse CBD
Statine: lovastatina, simvastatina	Substrati dell'UGT2B7	Monitorare
		Considerare una riduzione dei livelli del substrato
Ezetimibe	Substrato dell'UGT2B7	Monitorare
		Considerare una riduzione dei livelli del substrato

Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

I farmaci che competono come substrati per gli enzimi CYP450 o ne inibiscono l'attività possono aumentare le concentrazioni plasmatiche. [127, 131-133]

Classe di farmaci	Effetto	Considerazioni cliniche
Warfarina	Il THC è un inibitore diretto del CYP2C9, aumentando i livelli dell'isomero S-warfarin poiché è associato a un incremento dei livelli di INR (sovraterapeutico) [121, 122].	Si raccomanda un attento monitoraggio dell'INR durante l'inizio e l'aumento della titolazione dei cannabinoidi
		Controllare l'INR entro tre giorni
Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)	Il CBD e possibilmente il THC possono aumentare i livelli dei DOACs attraverso l'inibizione competitiva delle glicoproteine-P e, in minor misura, del CYP3A4.	Attento monitoraggio
		Considerare l'uso di altri anticoagulanti o la sospensione degli DOACs
Clopidogrel	Il CBD e il THC prevengono la formazione del metabolita attivo del clopidogrel attraverso l'inibizione	Antiaggreganti piastrinici alternativi

Anticonvulsivanti

Gli effetti additivi sull'SNC (sistema nervoso centrale), come possono essere capogiro, confusione, sedazione, sonnolenza, possono intensificarsi quando il THC viene assunto insieme ad altri farmaci depressivi del SNC. [24, 38, 130]

Classe di farmaci	Effetto	Considerazioni cliniche
Clobazam Topiramato Anche: Rufinamide Eslicarbazepine Zonisamide	Alte dosi di CBD possono aumentare le concentrazioni plasmatiche Nei bambini trattati con CBD per epilessia, il CBD ha dimostrato di aumentare i livelli di clobazam [38]	Livelli elevati del metabolita sedativo del clobazam, N-desmetilclobazam, possono richiedere una riduzione della dose del farmaco. [24] Data l'incertezza sulle interazioni farmacologiche, l'aumento della titolazione graduale è una pratica conservatrice valida, soprattutto considerando il ristretto rango terapeutico di molti farmaci anticonvulsivanti e la vulnerabilità dei pazienti pediatrici.
Carbamazepina	Induttore del CYP2C9	Si raccomanda monitoraggio durante la fase di inizio trattamento e di aumento della titolazione Considerare un aumento del dosaggio del THC
Benzodiazepine	Il THC potenzia l'azione antiepilettica delle benzodiazepine	Monitorare Considerare una riduzione dei livelli di THC
Acido valproico	Induttore del CYP2C9 Associato ad alterazioni della normale funzione epatica in combinazione con CBD Il THC incrementa l'azione antiepilettica	Si raccomanda il monitoraggio durante l'inizio della terapia e la titolazione della dose Considerare una riduzione dei livelli di THC
Fenitoina [1] Fenobarbital	Induttori del CYP2C19	Monitorare Considerare una riduzione dei livelli di TH e CBDC
Pregabalin Gabapentin	Potenzia l'attività del THC	Monitorare Considerare una riduzione dei livelli di THC

1 Sia il THC che il CBD possono aumentare i livelli di fenitoina inibendone il metabolismo (CYP2C9)

Farmaci vari

Il CYP1A2 è coinvolto nel metabolismo della teofillina, sebbene il ruolo specifico dei cannabinoidi nel modulare questo effetto sia ancora incerto. [113, 126]

Classe di farmaci	Effetto	Considerazioni cliniche
Teofillina	Il THC può ridurre i livelli di teofillina, diminuendo il suo effetto broncodilatatore	Monitorare Considerare una riduzione dei livelli di THC
Copertura gastrica farmacologica: omeprazolo, pantoprazolo	Substrati del CYP2C19 CBD e THC possono aumentare i livelli dei farmaci	Monitorare Ridurre la dose di substrati

Miorilassanti

Classe di farmaci	Effetto	Considerazioni cliniche
Ciclobenzaprina	Il THC è un induttore del CYP1A2. In teoria, il THC può ridurre le concentrazioni sieriche del farmaco	Il THC potenzia l'azione di miorilassanti, broncodilatatori e farmaci usati per trattare il glaucoma Miorilassanti per la muscolatura volontaria
Baclofene, tizanidina	Gli effetti del THC possono essere potenziati	Monitorare Considerare una riduzione dei livelli di THC

Antipsicotici e antidepressivi

Il CYP2D6 è coinvolto nel metabolismo di numerosi farmaci. La co-somministrazione di cannabinoidi (THC e CBD) può aumentare le concentrazioni sieriche degli SSRI, antidepressivi triciclici e antipsicotici. [105, 126, 127, 129, 134, 135] **Possono verificarsi effetti additivi sull'SNC (capogiro, confusione, sedazione, sonnolenza) quando il THC viene assunto insieme ad altri farmaci depressivi del SNC.** [127-129]

Classe di farmaci	Effetto	Considerazioni cliniche
Antipsicotici: clozapina, clorpromazina, olanzapina, aloperidolo	Il THC è un induttore del CYP1A2. Il THC può ridurre le concentrazioni sieriche degli antipsicotici facilitandone la metabolizzazione ed escrezione CBD e THC possono aumentare i livelli dei farmaci	La concentrazione sierica degli agenti antipsicotici dovrebbe essere monitorata durante la titolazione Valutare una riduzione dei livelli di THC e CBD
Antidepressivi triciclici	Il THC interagisce con gli antidepressivi triciclici	Monitorare Incrementare i livelli di CBD e THC
SSRIs (Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina): duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina	Inibitori del CYP2C19 Il THC interagisce con gli SSRI e gli SSNRI (Inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina)	Monitorare Increase CBD and THC levels

Analgesici periferici

I cannabinoidi hanno dimostrato effetti antinfiammatori nelle malattie infiammatorie e autoimmuni, mediati dall'attivazione del recettore cannabinoide CB2.[136, 137]

Classe di farmaci	Effetto	Considerazioni
FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei): naprossene	CBD e THC possono aumentare i livelli dei farmaci	Monitorare Considerare una riduzione dei livelli di THC e CBD
FANS: acido acetilsalicilico, indometacina	I FANS antagonizzano gli effetti del THC	Monitorare Considerare un aumento dei livelli di THC, se necessario
Antipiretici: paracetamolo/acetaminofene	Aumento delle concentrazioni sieriche dei farmaci substrati del CYP1A2	Monitorare
Inibitori del COX-2 (inibizione dell'enzima ciclossigenasi)i	Gli effetti del THC sono contrastati dagli inibitori della cicloossigenasi	Monitorare Considerare un aumento dei livelli di THC

Oppioidi e sedativi

Gli effetti additivi sull'SNC (sistema nervoso centrale), come possono essere capogiro, confusione, sedazione, sonnolenza, con conseguente compromissione cognitiva quando il THC viene assunto insieme ad altri farmaci depressivi del SNC.
[71, 127-129, 138]

Classe di farmaci	Effetto	Considerazioni cliniche
Oppioidi (in particolare, gli oppioidi con un ristretto indice terapeutico, ad es. metadone, fentanile, morfina, ossicodone)	Il THC potenzia l'azione degli oppioidi e ne amplifica gli effetti sedativi L'uso combinato di cannabinoidi e oppioidi può aumentare l'effetto analgesico degli oppioidi [71]	Monitorare Considerare la riduzione dei livelli di THC Evitare l'alcol
Benzodiazepine	Il THC amplifica gli effetti sedativi Il CBD può aumentare le concentrazioni sieriche	Monitorare Considerare la riduzione dei livelli di THC e CBD Evitare l'alcol

Riferimenti e letture

Il capitolo “Riferimenti e letture” è un invito ad approfondire autonomamente l’argomento, esplorare i materiali suggeriti e consultare gli articoli inclusi nella guida clinica introduttiva.

1. Pertwee, R., Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. British Journal of Pharmacology, 2006. **147**(Suppl 1): p. S163-S171.

2. European Pharmacopoeia, Cannabis flower (3028). 2024, European Pharmacopoeia.

3. NICE., Cannabis-based medicinal products (NG144), in NICE guideline [NG144]. 2021, British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): London. p. 1-28.

4. The US National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM), The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. 2017, Washington, DC: The National Academies Press.

5. Häuser, W., et al., European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. European Pain Federation - EFIC, 2018. **22**: p. 1547-1564.

6. Leen, N., et al., The effects of standardized cannabis products in healthy volunteers and patients: a systematic literature review. Frontiers in Pharmacology, 2024. 15: p. 1-26.

7. INCB, Table 2. Cultivation of cannabis plant and production of cannabis, 2018–2022. The Report of the International Narcotics Control Board for 2023. 2023, International Narcotics Control Board.

8. Häuser, W., et al., European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. Eur J Pain, 2018. 22(9): p. 1547-1564.

9. Karanges, E., et al., Knowledge and attitudes of Australian general practitioners towards medicinal cannabis: a cross-sectional survey BMJ Open, 2018. **8**(7).

10. Philpot, L., J. Ebbert, and R. Hurt, A survey of the attitudes, beliefs and knowledge about medical cannabis among primary care providers. BMC Family Practice, 2019. **20**(17).

11. Oldfield, K., et al., Medical cannabis: knowledge and expectations in a cohort of North Island New Zealand general practitioners. New Zealand Medical Journal, 2020. **133**(1508).

12. Hazekamp, A., K. Tejkalova, and S. Papadimitriou, Cannabis: From cultivar to chemovar II—A metabolomics approach to cannabis classification Cannabis and Cannabinoid Research 2016. **1.1**: p. 202-215.

13. International, B., Good Medicinal Cannabis Cultivation Practice. 2022: Bedrocan International.

14. Groot, M. and J. van der Roest, Quality control in the production chain of herbal products. Medicinal and Aromatic Plants. 2006, The Netherlands: Springer.

15. Potter., D.J., A review of the cultivation and processing of cannabis (*Cannabis sativa* L.) for production of prescription medicines in the UK. Drug Testing and Analysis, 2013. **6**(1-2): p. 31-38.

16. Sarma, N., et al., Cannabis inflorescence for medical purposes: USP considerations for quality attributes. Journal of Natural Products, 2020. **83**(4).

17. Hazekamp, A., Cannabis; extracting the medicine. 2007, Universiteit Leiden: Amsterdam, The Netherland. p. 181.

18. Moreno, T., P. Dyer, and S. Tallon, Cannabinoid Decarboxylation: A Comparative Kinetic Study. Chem. Res., 2020. **59**(46): p. 20307–20315.

19. IAHPC Pallipedia, Acute intoxication - World Health Organization. Management of substance abuse (accessed from WHO January 20, 2016). 2021, IAHPC Pallipedia: Online.

20. Dhaliwal, A. and M. Gupta, Physiology, Opioid Receptor. Treasure Island (FL). 2021: StatPearls Publishing.

21. Pertwee, R., The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. International Journal of Obesity, 2006. **30**(S1): p. S13-S18.

22. Pertwee, R., The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: D9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and D9-tetrahydrocannabivarin. British Journal of Pharmacology, 2008. **153**: p. 199-215.

23. Davies, C. and S. Bhattacharyya, Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. Ther Adv Psychopharmacol, 2019. **9**: p. 1–16.

24. Crippa, J., et al., Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): toward a new age. . Front Immunol, 2018. 9: p. 1-16.

25. Campos, A. and F. Guimarães, Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. Psychopharmacology (Berl), 2008. **199**: p. 223-230.

26. Zanelati, T., et al., Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. Br J Pharmacol, 2010. **159**(1): p. 122-8.

27. Mackie, K., Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. Handb. Exp. Pharmacol., 2005. **168**: p. 299-325.

28. Fletcher-Jones, A., et al., Protein interactors and trafficking pathways that regulate the Cannabinoid type 1 receptor (CB1R). Front. Mol. Neurosci., 2020.

29. Wu, J., Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. Acta Pharmacologica Sinica, 2019. **40**: p. 297–299.

30. Grotenhermen, F., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clinical Pharmacokinet, 2003. **42**(2): p. 327 - 360.

31. Eisenberg, E., M. Ogintz, and S. Almog, The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: A phase 1a study. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy, 2014. **28**: p. 216–225.

32. Zuurman, L., et al., Effect of intrapulmonary tetrahydrocannabinol administration in humans. Journal of Psychopharmacology, 2008. **22**(7): p. 707–716.

33. Almog, S., et al., The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selectivedose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Eur J Pain., 2020. **00**: p. 1–12.

34. Vulfsons, S., et al., Cannabis treatment in hospitalized patients using the SYQE inhaler: Results of a pilot open-label study. Palliative and Supportive Care, 2020. **18**: p. 12–17.

35. Van de Donk, T., et al., An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. Pain, 2019. **160**: p. 860–869.

36. Zuurman, L., et al., Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy volunteers. British Journal of Pharmacology, 2009. **67**(1).

37. Fischedick, J., F. Van Der Kobi, and R. Verpoorte, Cannabinoid receptor 1 binding activity and quantitative analysis of *cannabis sativa* smoke and vapor. Chem Pharm Bull, 2010. **58**: p. 201– 207.

38. Hazekamp, A., et al., Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006. **95**(6): p. 1308-17.

39. Pomahacova, B., Cannabis smoke condensate III: The cannabinoid content of vaporised *Cannabis sativa*. Inhalation Toxicology, 2007. **21**(13): p. 1108–1112.

40. Vulfsons, S., et al., Cannabis treatment in hospitalized patients using the SYQE inhaler: Results of a pilot open-label study. Palliative and Supportive Care, 2020. **18**: p. 12-17.

41. Giorgi, V., et al., Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. Clinical and Experimental Rheumatology, 2020. **38**(Suppl. 123): p. S53-S59.

42. Hosseini, A., A. McLachlan, and J. Lickliter, A phase I trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of cannabidiol administered as single-dose oil solution and single and multiple doses of a sublingual wafer in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol, 2021. **87**(2070-2077).

43. Guy, G. and P. Robson, A Phase I, Double Blind, Three-Way Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Profile of Cannabis Based Medicine Extract (CBME) Administered Sublingually in Variant Cannabinoid Ratios in Normal Healthy Male Volunteers Journal of Cannabis Therapeutics, 2004. **3**(4): p. 121-152.

44. Ltd., G.P., Sativex Product monograph 2019, GW Pharma Ltd.: Sovereign House, Histon, Cambridge UK, CB24 9BZ.

45. Guy, G. and P. Robson, A Phase I, Open Label, Four-Way Crossover Study to Compare the Pharmacokinetic Profiles of a Single Dose of 20 mg of a Cannabis Based Medicine Extract (CBME) Administered on 3 Different Areas of the Buccal Mucosa and to Investigate the Pharmacokinetics of CBME per Oral in Healthy Male and Female Volunteers (GWPK0112). Journal of Cannabis Therapeutics 2004. **3**(4).

46. Guy, G. and P. Robson, A Phase I, Double Blind, Three-Way Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Profile of Cannabis Based Medicine Extract (CBME) Administered Sublingually in Variant Cannabinoid Ratios in Normal Healthy Male Volunteers (GWPK0215). Journal of Cannabis Therapeutics, 2004. **3**(4).

47. Guy, G. and M. Flint, A single centre, placebo-controlled, four period, crossover, tolerability study assessing, pharmacodynamic effects, pharmacokinetic characteristics and cognitive profiles of a single dose of three formulations of Cannabis Based Medicine Extracts (CBMEs) (GWPD9901), plus a two period tolerability study comparing pharmacodynamic effects and pharmacokinetic characteristics of a single dose of a cannabis based medicine extract given via two administration routes (GWPD9901 EXT). J. Cannabis Ther., 2004. **3**: p. 35–77.

48. MacCallum, C. and E. Russo, Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. Europ J Int Med, 2018. **49**: p. 12-19.

49. Mechoulam, R., L. Parker, and R. Gallily, Cannabidiol: An overview of some pharmacological aspects. The Journal of Clinical Pharmacology, 2002. **42**(42): p. 11S-19S.

50. AbbVie Inc, Marinol prescribing information, in FDA, USA, AbbVie Inc, Editor. 2017 U.S. Food and Drug Administration.

51. Lemberger, L., et al., Comparative Pharmacology of Δ9-Tetrahydrocannabinol and its Metabolite, 11-OH-Δ9-Tetrahydrocannabinol. The Journal of clinical investigation, 1973. **52**(10): p. 2411-7.

52. Vandrey, R., et al., Pharmacokinetic Profile of Oral Cannabis in Humans: Blood and Oral Fluid Disposition and Relation to Pharmacodynamic Outcomes. J Anal Toxicol, 2017. **41**(2): p. 83-99.

53. Schwilke, E., et al., Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC), 11-Hydroxy-THC, and 11-Nor-9-carboxy-THC Plasma Pharmacokinetics during and after Continuous High-Dose Oral THC. Clin Chem, 2009. **55**(12): p. 2180–2189.

54. Poyatos, L., et al., Oral Administration of Cannabis and Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review. Medicina (Kaunas), 2020. **56**(6): p. 309.

55. Taylor, L., et al., A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. CNS Drugs volume, 2018. **32**: p. 1053–1067.

56. Greenwich Biosciences, I., Epidiolex. Highlights of prescribing information. 2018, U.S. Food and Drug Administration.

57. WHO Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines, 2002.

58. Talbot, K., et al., The sensory and affective components of pain: are they differentially modifiable dimensions or inseparable aspects of a unitary experience? A systematic review. Br J Anaesth, 2019. **123**(2): p. e263–e272.

59. Agar, M., Medicinal cannabinoids in palliative care Br J Clin Pharmacol, 2018. **84** p. 2491–2494.

60. Aggarwal, S., Use of Cannabinoids in Cancer Care: Palliative Care. Current Oncology, 2016. **23**(2).

61. Lucas, C., P. Galettis, and J. Schneider, The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. Br J Clin Pharmacol., 2018. **84** p. 2477–2482.

62. Iffland, K. and F. Grotenhermen, An update on safety and side effects of cannabidiol: A review of clinical data and relevant animal studies. Cannabis Cannabinoid Res., 2017. **2**(1): p. 139-154.

63. Huestis, M., et al., Cannabidiol adverse effects and toxicity. Curr Neuropharmacol. , 2019. **17**(10): p. 974–989.

64. FDA. What You Need to Know (And What We're Working to Find Out) About Products Containing Cannabis or Cannabis-derived Compounds, Including CBD. FDA consumer updates 2020 24 June 2021]; Available from: https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-need-know-and-what-were-working-find-out-about-products-containing-cannabis-or-cannabis.

65. Fergusson, D. and J. Boden, Cannabis use and later life outcomes. Addiction, 2008. **103**: p. 969-976.

66. Fergusson, D. and J. Boden, Cannabis use in adolescence, in Improving the transition: Reducing social and psychological morbidity during adolescence, P. Gluckman and H. Hayne, Editors. 2011, Office of the Prime Minister's Science Advisory Committee: Wellington. p. 257 - 271.

67. Fergusson, D. and L. Horwood, Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. Addiction, 1997(92): p. 279-296.

68. Fergusson, D., L. Horwood, and A. Beautrais, Cannabis and educational achievement. Addiction, 2003. **98**: p. 1681-1692.

69. Wong, S. and T. Wilens, Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. Pediatrics 2017. **140**(5): p. e20171818.

70. WHO, WHO Expert Committee on Drug Dependence, fortieth report., in WHO Technical Report Series. 2018: Geneva.

71. Gottschling, S., et al., Safety Considerations in Cannabinoid-Based Medicine. Int J Gen Med., 2020. **13**: p. 1317–1333.

72. FDA What you need to know (and what we're working to find out) about products containing cannabis or cannabis-derived compounds, including CBD. FDA consumer updates, 2020.

73. WHO, Cannabidiol critical review report. WHO Expert Committee on Drug dependence. 2018: Geneva.

74. Volkow, N., et al., Adverse Health Effects of Marijuana Use. N Engl J Med, 2014. **370**(23): p. 2219–2227.

75. Schlag, A., et al., Cannabis based medicines and cannabis dependence: A critical review of issues and evidence. Journal of Psychopharmacolology, 2021. **35**(7): p. 773–785.

76. Burggren, A., et al., Cannabis effects on brain structure, function, and cognition: considerations for medical uses of cannabis and its derivatives. Am J Drug Alcohol Abuse., 2019. **45**(6): p. 563–579.

77. Ewing, J., Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. JAMA, 1984. **252**: p. 1905-1907.

78. Adamson, S., et al., An improved brief measure of cannabis misuse: the Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised (CUDIT-R). Drug Alcohol Dependance, 2010. **110**(1-2): p. 137-143.

79. Adamson, S., et al., Measuring change in cannabis use. Addict Res Theory, 2015. **23**(1): p. 43–49.

80. Bonn-Miller, M., et al., Preliminary Development of a Brief Cannabis Use Disorder Screening Tool: The Cannabis Use Disorder Identification Test Short-Form. Cannabis and Cannabinoid Research, 2016. 1.1.

81. Kroenke, K., et al., An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. Psychosomatics, 2009. **50**(6): p. 613-621.

82. Kroenke, K., et al., An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. Psychosomatics 2009. **50**(6): p. 613-21.

83. Zigmond, A. and R. Snaith, The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1983.

84. Hui, D. and E. Bruera, The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: Past, Present and Future Developments. J Pain Symptom Manage, 2017. **53**(3): p. 630–643.

85. Ware, J., M. Kosinski, and S. Keller, A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Medical care, 1996. **34**.3: p. 220-233.

86. Hazekamp, A. and E. Heerdink, The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. Eur J Clin Pharmacol, 2013. **69**(8): p. 1575-1580.

87. Hazekamp, A., et al., Evaluation of a vaporizing device (Volcano®) for the pulmonary delivery of tetrahydrocannabinol. J Pharm Sci, 2006. 95.

88. Russo, E. and G. Guy, A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Med Hypotheses, 2006. **66**(2): p. 234-46.

89. Kowal, M., et al., Modulation of cognitive and emotional processing by cannabidiol: The role of the anterior cingulate cortex. Frontiers in Human Neuroscience, 2013. **7**(147).

90. Bhattacharyya, S., et al., Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. Neuropsychopharmacology, 2010. **35**: p. 764–774.

91. Batalla, A., et al., The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function: A Systematic Review. Front Pharmacol, 2020. 11(618184).

92. Kowal, M., et al., Modulation of cognitive and emotional processing by cannabidiol: the role of the anterior cingulate cortex. Frontiers in Human Neuroscience, 2013.

93. Solowij, N., et al., A protocol for the delivery of cannabidiol (CBD) and combined CBD and Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) by vaporisation. BMC Pharmacology and Toxicology, 2014. **15**(1): p. 58.

94. Chester, L., A. Englund, and E. Chesney, Effects of Cannabidiol and Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Plasma Endocannabinoid Levels in Healthy Volunteers: A Randomized Double-Blind Four-Arm Crossover Study. Journal of Cannabis and Cannabinoid Research, 2022: p. 1-11.

95. Lawn, W., K. Trinci, and C. Mokrysz, The acute effects of cannabis with and without cannabidiol in adults and adolescents: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover experiment. Addiction 2022. **118**(7): p. 1282-1294.

96. Englund, A., D. Oliver, and E. Chesney, Does cannabidiol make cannabis safer? A randomised, doubleblind, cross-over trial of cannabis with four different CBD:THC ratios. Neuropsychopharmacology, 2022. **48**: p. 869–876.

97. Gorbenko, A., J. Heuberger, and L. Klumpers, Cannabidiol Increases Psychotropic Effects and Plasma Concentrations of Δ9-Tetrahydrocannabinol Without Improving Its Analgesic Properties. . Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2024. **116**(5).

98. Pomahacova, B., F. Van der Kooy, and R. Verpoorte, Cannabis smoke condensate III: the cannabinoid content of vaporised *Cannabis sativa*. Inhalation Toxicology, 2009. **21**(13): p. 1108-12.

99. Ruchlemer, R., et al., Inhaled medicinal cannabis and the immunocompromised patient. Support Care Cancer, 2014. **23**(819-822).

100. Punja., Z.K., et al., Pathogens and Molds Affecting Production and Quality of *Cannabis sativa* L. Front. Plant Sci., 2019.

101. Hazekamp, A., An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands Cannabinoids, 2006. **1**(1): p. 1-9.

102. Raymond, O., et al., Medicinal Cannabis – The Green Fairy Phenomenon. Australian Journal of Chemistry, 2021. **74**: p. 480-494.

103. Hazekamp, A., Evaluating the Effects of Gamma-Irradiation for Decontamination of Medicinal Cannabis. Frontiers in pharmacology, 2016. **7**(108): p. 1-12.

104. Transvaal Apotheek, Medicinale Cannabisolie. 2019, Transvaal Apotheek, Kempstraat 113, 2572 GC Den Haag, the Netherlands.

105. Brown, J. and A. Winterstein, Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. J Clin Med, 2019. **8**(8): p. 989.

106. Huestis, M., et al., Cannabidiol adverse effects and toxicity. Curr Neuropharmacol., 2019. **17**(10): p. 974–989.

107. Ware, M., et al., Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). J Pain, 2015. **16**(12): p. 1233–1242.

108. Allan, G., et al., Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. Can Fam Physician, 2018. **64**(2): p. 111-120.

109. Alsherbiny, M. and C. Li, Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. Medicines (Basel), 2019. 6(1).

110. Galli, J., R. Sawaya, and F. Friedenberg, Cannabinoid hyperemesis syndrome. Curr Drug Abuse Rev., 2011. **4**(4): p. 241–249.

111. Cascio, M. and R. Pertwee, eds. Known Pharmacological Actions of Nine Nonpsychotropic Phytocannabinoids. Handbook of Cannabis, ed. e. Pertwee R. Vol. 1st ed. 2014, Oxford University Press: Oxford.

112. Chesney, E., et al., Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Neuropsychopharmacology 2020. **45**: p. 1799–1806.

113. Antoniou, A., J. Bodkin, and J. Ho, Drug interactions with cannabinoids. CMAJ 2020. **192**(9): p. E206.

114. Devinsky, O., et al., Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med, 2017. **376**: p. 2011-2020.

115. Geffrey, A., et al., Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Epilepsia, 2015. **56**(8): p. 1246-51.

116. Andreae, M., et al., Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: A meta-analysis of individual patient data. Journal of Pain, 2015. **16**: p. 1221–1232.

117. Watanabe, K., et al., Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes. Life Sci., 2007. **80**(15): p. 1415-9.

118. Alsherbiny, M. and C. Li, Medicinal Cannabis—Potential Drug Interactions. Medicines (Basel), 2019. **6**(1): p. 3.

119. Nasrin, S., et al., Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. Drug Metab Dispos., 2021. **49**(12): p. 1070-1080.

120. Mittleman, M., et al., Triggering myocardial infarction by marijuana. Circulation, 2001. **103**(23): p. 2805-9.

121. Arkell, T., D. McCartney, and I. McGregor, Medical cannabis and driving. Australian Journal of General Practice, 2021. **50**(6): p. 357-362.

122. Narouze, S. Cannabinoids and Pain: What Anesthesiologists and Pain Physicians Need to know in ASA Conference 2020. 2021. Online.

123. Flisberg, P., et al., Induction dose of propofol in patients using cannabis. Europ. J Anesthesiol, 2009. **26**(3): p. 192-95.

124. Ladha, K., et al., The Impact of Perioperative Cannabis Use: A Narrative Scoping Review. Cannabis Cannabinoid Res, 2019. **6**(4): p.:219-230.

125. Solowij, N., et al., Second-hand exposure of staff administering vaporised cannabinoid products to patients in a hospital setting. Drug R D., 2018.

126. Stout, S. and N. Cimino, Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. Drug Metab Rev, 2014. **46**(1): p. 86-95.

127. Graham, M., et al., Cannabidiol drug interaction considerations for prescribers and pharmacists. Expert Review of Clinical Pharmacology., 2022.

128. Brown, J. and A. Winterstein, Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. Journal of Clinical Medicine., 2019. **8**(7): p. 989.

129. Balachandran, P., M. Elsohly, and K. Hill, Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: A Comprehensive Review. Journal of General Internal Medicine. , 2021. **36**: p. 2074–2084.

130. Nasrin, S., et al., Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes by Major Cannabinoids and Their Metabolites. Drug Metab Dispos., 2021. **49**(12): p. 1081-1089.

131. Yamaori, S., et al., Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. Drug Metab Pharmacokinet, 2012. **27**(3): p. 294-300.

132. Grayson, L., et al., An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. Epilepsy Behav Case Rep. , 2018. **9**(10-11).

133. Grotenhermen, F. and K. Müller-Vahl, The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. Dtsch Arztebl Int., 2016. **113**(29-30): p. 495-501.

134. Namdar, D., et al., Chronological Review and Rational and Future Prospects of Cannabis-Based Drug Development. Molecules, 2020. **25**(20): p. 4821.

135. Huestis, M., et al., Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. Current Neuropharmacology, 2019. **17**(10): p. 974-989.

136. Nagarkatti, P., et al., Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. Future Med Chem., 2009. **1**(7): p. 1333–1349.

137. Jean-Gilles, L., et al., Effects of pro-inflammatory cytokines on cannabinoid CB1 and CB2 receptors in immune cells. Acta Physiol (Oxf), 2015. **214**(1): p. 63-74.

138. Zamarripa, A., et al., Assessment of Orally Administered Δ9-Tetrahydrocannabinol When Coadministered With Cannabidiol on Δ9-Tetrahydrocannabinol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Adults: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2023. **6**(2).





I benefici della guida da parte di un professionista sanitario

La disponibilità di farmaci a base di cannabis è in aumento a livello mondiale.

È quindi importante che prescrittori, farmacisti e infermieri dispongano di linee guida pratiche, basate su evidenze scientifiche, per agevolare il processo decisionale e facilitare la comunicazione dei benefici e dei rischi di questi farmaci ai pazienti.

Questa guida clinica introduttiva si basa su ricerche e osservazioni cliniche, oltre che su esperienze professionali per fornire approfondimenti utili e concreti per un uso razionale dei farmaci a base di cannabis.

Questo testo segue il Manuale sulla cannabis ad uso medico: un testo introduttivo sull'uso terapeutico della cannabis.

