



**“Procedure organizzative per la prescrizione,
allestimento e dispensazione dei preparati vegetali a
base di cannabis terapeutica”**

Novembre 2019

Giunta Regionale d'Abruzzo

DIPARTIMENTO SANITA'

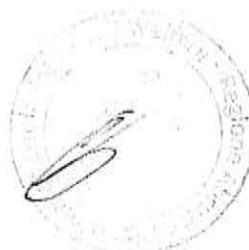
Servizio Assistenza Farmaceutica e Trasfusionale - Innovazione ed Appropriatezza





Sommario

1.	PREMESSA	4
2.	PRESCRIVIBILITA' DEI PREPARATI GALENICI MAGISTRALI A BASE DI CANNABINOIDI	5
3.	IMPIEGHI A CARICO DEL SSR E DECISIONI OPERATIVE SULLE MODALITA' PRESCRITTIVE	6
3.1	Compiti del medico specialista prescrittore del centro autorizzato.....	8
3.2	Compiti comuni sia al medico specialista che al MMG.....	8
3.3	Follow up del paziente.....	8
4.	MONITORAGGIO E FITOSORVEGLIANZA.....	9
5.	FORME FARMACEUTICHE RIMBORSABILI	9
6.	ALLESTIMENTO E DISPENSAZIONE DEI PREPARATI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS	10
6.1	Compiti del farmacista che allestisce la preparazione.....	10
6.2	Costo della preparazione	11
6.3	Compiti dei Servizi Farmaceutici Territoriali delle AA.SS.LL.	12
	VIGILANZA.....	12
	ALLEGATI	13



1. PREMESSA

La Regione Abruzzo con L.R. 4 gennaio 2014, n. 4 recante "Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche (Pubblicata sul BURAT Speciale 10-01-2014, n. 3), ha dettato le prime disposizioni relative all'impiego di medicinali e di preparati galenici magistrali a base dei principi attivi cannabinoidi riportati nella tabella II, sezione B, di cui al DPR 309/90.

La predetta Legge Regionale ha disposto che i medici specialisti del Servizio Sanitario Regionale (di seguito definito SSR) autorizzati alla prescrizione dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche fossero individuati con successivo provvedimento di Giunta Regionale.

Il successivo decreto del Ministro della Salute 9 novembre 2015 "*Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972*", nell'attribuire allo stesso Ministero della Salute le funzioni di Organismo statale per la cannabis, ha individuato le indicazioni terapeutiche della cannabis ad uso medico, pur riconoscendo i risultati degli studi di efficacia nelle patologie indicate non ancora conclusivi e le evidenze scientifiche a supporto di tali indicazioni di qualità moderata o scarsa.

Il Decreto altresì precisa che:

- l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati o hanno provocato effetti secondari non tollerabili o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali;
- la rimborsabilità a carico del SSR fosse subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni o Province Autonome.

Con il Decreto del Commissario ad Acta del 28 settembre 2016 n. 109 la Regione Abruzzo, al fine di dare attuazione alla legge regionale 4 gennaio 2014, n. 4 nonché al D.M. 9 novembre 2015, ha fornito le prime indicazioni operative in modo da assicurare un'omogenea applicazione delle disposizioni ivi contenute su tutto il territorio regionale.

In particolare nel documento recante "*Percorso per la prescrizione dei preparati vegetali a base di cannabis sativa*" (allegato 1 del DCA 109/2016) - sulla base della letteratura all'uopo riportata nell'allegato A (parte integrante del citato documento) - sono state definite le indicazioni terapeutiche, tra quelle riportate nel Decreto ministeriale, per le quali la Regione Abruzzo autorizzava la rimborsabilità a carico del SSR, individuando nel contempo i centri specializzati abilitati alla prescrizione.

Il DCA 109/2016 inoltre demandava espressamente al Servizio Farmaceutico regionale la predisposizione degli atti contenenti le ulteriori disposizioni opportunamente redatte in merito alla applicazione del decreto stesso.

Successivamente il decreto legge 16 ottobre 2017, n.148 "*Disposizioni urgenti in materia finanziaria e per esigenze indifferibili*", convertito con modificazioni dalla legge 4 dicembre 2017, n. 172, al comma 6 dell'art. 18-quater ha stabilito che "*le preparazioni magistrali a base di cannabis prescritte dal medico per la terapia contro il dolore ai sensi della legge 15 marzo 2010, n. 38, nonché per gli altri impieghi previsti dall'allegato tecnico al decreto del Ministero della Salute 9 novembre 2015 (G.U. n.*



279 del 30.11.2015), sono a carico del Servizio sanitario nazionale, nei limiti del livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard cui concorre lo stato. Il medico può altresì prescrivere le predette preparazioni magistrali per altri impieghi, ai sensi dell'articolo 5 del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 2, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94".

Il D.M. 25 giugno 2018, inoltre ha inserito le preparazioni a base di cannabis terapeutica nell'elenco dei medicinali di cui all'Allegato III-bis prescrivibili nella terapia del dolore di cui al D.P.R. 309/90 e s.m.i, precisando che i medicinali a base di cannabis sono prescrivibili per il trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard.

Allo scopo di verificare la necessità di aggiornare e/o integrare le disposizioni regionali relative all'impiego di preparati magistrali a base di cannabis ad uso medico, il Centro Regionale di Farmacovigilanza ha provveduto all'aggiornamento della letteratura riportata nella DCA 109/2016 i cui riferimenti bibliografici sono riportati nell'allegato A.1, parte integrante del presente documento.

Al fine di allinearsi alle disposizioni di legge previste dalla legge 4 dicembre 2017, n. 172, si è ravvisata la necessità di integrare le indicazioni terapeutiche inserite nella DCA 109/2016 con quelle previste dal D.M. 9 novembre 2015 e dal D.M. 25 giugno 2018.

Si rende necessario altresì disciplinare le modalità di preparazione e dispensazione dei preparati vegetali a base di cannabis sativa nonché uniformare le modalità di rimborso a carico del SSR sul territorio regionale.

Per facilitare ai pazienti l'accesso alle terapie, con il presente documento si stabilisce che l'allestimento e la fornitura dei preparati galenici magistrali a base di cannabis per le indicazioni rimborsabili possa essere effettuata oltre che dalle Aziende Sanitarie in distribuzione diretta, anche da parte delle farmacie aperte al pubblico, nel rispetto delle vigenti Norme di Buona Preparazione (di seguito definite NBP) . Al fine di garantire equità di accesso alle terapie nonché preservare e garantire la qualità dei prodotti allestiti, sono riportate altresì le modalità organizzative da attuare in ambito regionale per la prescrizione, l'allestimento e la dispensazione della cannabis ad uso terapeutico.

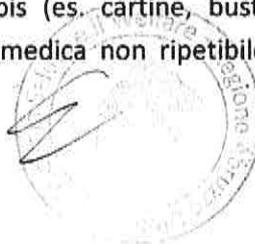
2. PRESCRIVIBILITA' DEI PREPARATI GALENICI MAGISTRALI A BASE DI CANNABINOIDI

I cannabinoidi in forma e dose di medicamento disponibili in Italia sono rappresentati da un unico medicinale di origine industriale (Sativex®) e da preparazioni magistrali, allestibili in farmacia, utilizzando materie prime di origine vegetale a base di cannabis sia di produzione nazionale che di importazione, a diverse concentrazioni di THC e CBD.

La principale normativa di riferimento riguardante la prescrizione e allestimento di preparazioni magistrali a base di cannabis viene di seguito riportata.

Legge 8 aprile 1998 n. 94

L'allestimento dei preparati magistrali è normato dall'articolo 5 della Legge 8 aprile 1998 n. 94. In particolare, i preparati magistrali a base di cannabis (es. cartine, buste-filtro, estratto oleoso) possono essere allestiti su presentazione di ricetta medica non ripetibile. Poiché le preparazioni



magistrali a base di cannabis non possiedono indicazioni terapeutiche autorizzate, devono essere applicate le disposizioni dei commi 3 e 4 del citato articolo 5 della Legge n. 94/98, che prevedono quanto segue:

- presenza di letteratura scientifica accreditata per l'indicazione terapeutica per la quale si intende utilizzare il farmaco;
- acquisizione e conservazione del consenso informato del paziente da parte del medico prescrittore;
- presenza di formalismi nella redazione della ricetta medica, che dovrà avvenire senza indicare le generalità del paziente ma riportando solo un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati di archivio in proprio possesso e che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato. Nella ricetta devono essere inoltre riportate le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea;
- trasmissione delle ricette, in originale o in copia, da parte del farmacista all'Azienda Sanitaria di riferimento, che provvederà a sua volta all'inoltro al Ministero della Salute.

DPR 309/1990 e s.m.i.

Secondo quanto stabilito dal DPR 309/1990 e s.m.i., i medicinali contenenti cannabinoidi rientrano tra le sostanze stupefacenti; in particolare con D.M. del 23 gennaio 2013 i "*Medicinali di origine vegetale a base di cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture)*" sono stati inseriti nella Tabella II, Sezione B.

Successivamente, in conformità a quanto disposto dalla Legge 172/2017, il D.M. della Salute del 25.6.2018, ha previsto l'inserimento dei "*Medicinali a base di cannabis per il trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard*" nell'Allegato III-bis del DPR n. 309/ 1990.

Di conseguenza, i medicinali di origine vegetale a base di cannabis per gli impieghi nella terapia del dolore seguono le disposizioni della legge 38/2010 (modalità prescrittive semplificate per la terapia del dolore, durata della terapia massima di 30 giorni).

3. IMPIEGHI A CARICO DEL SSR E DECISIONI OPERATIVE SULLE MODALITA' PRESCRITTIVE

Il DM 9.11.2015 precisa che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati o hanno provocato effetti secondari non tollerabili o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali.

In applicazione al decreto citato nonché alla legge 172/2017, la rimborsabilità delle preparazioni magistrali a base di cannabis, come trattamento adiuvante, è garantita ai pazienti residenti nella Regione Abruzzo esclusivamente per le indicazioni terapeutiche riportate in Tabella 1, come di seguito:



Tabella 1 – Indicazioni terapeutiche delle preparazioni magistrali contenenti cannabis a carico SSR – Regione Abruzzo e Centri autorizzati alla prescrizione

<p>a) Riduzione del dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla con punteggio Numerical Rating Scale* (NRS) ≥ 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Centri per la Sclerosi Multipla delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo (individuati dalla D.G.R. 487 /2018 "Rete e Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale della Sclerosi Multipla") • UU.OO. Terapia del Dolore delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo
<p>b) Riduzione del dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale con punteggio NRS ≥ 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • UU.OO. di Neurologia delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo; • UU.OO. Terapia del Dolore delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo
<p>c) Riduzione del dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno in pazienti con resistenza ai trattamenti convenzionali (come da linee guida delle principali Società Scientifiche) e punteggio NRS ≥ 6.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • UU.OO. di Neurologia delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo; • UU.OO. di Reumatologia delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo; • UU.OO. Terapia del Dolore delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo; • UU.OO. Cure Palliative delle AASSLL della Regione Abruzzo
<p>d) Effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • UU.OO. Oncologia delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo; • UU.OO. Malattie Infettive delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo;
<p>e) Effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • UU.OO. Oncologia delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo; • UU.OO. Malattie Infettive delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo; • UU.OO. Cure Palliative delle AASSLL della Regione Abruzzo
<p>f) Effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • UU.OO. Oculistica delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo;
<p>g) Riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella Sindrome di Gilles de La Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • UU.OO. di Neurologia delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo;

*scala unidimensionale costituita da 11 gradi da 0 a 10, dove 0 corrisponde alla totale assenza di dolore e 10 rappresenta il peggior dolore immaginabile dal paziente.

La prescrizione dei trattamenti con preparati vegetali a base di cannabis a carico del SSR può essere effettuata esclusivamente da specialisti operanti presso le Unità Operative delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo autorizzate alla prescrizione di cui alla precedente **Tabella 1**.

Le prescrizioni successive alla prima effettuata dallo specialista autorizzato, potranno essere rilasciate anche dal Medico di Medicina Generale (di seguito definito MMG) sulla base del *Piano Terapeutico* (allegato A.2 - parte integrante del presente documento). A questo proposito si



sottolinea che la collaborazione e la comunicazione tra i diversi medici specialisti individuati per la prescrizione, e tra questi e i MMG, è indispensabile al fine di garantire un approccio multidisciplinare alla terapia e quindi una maggiore qualità delle cure erogate.

3.1 Compiti dello specialista del centro autorizzato alla prescrizione

1. valutare l'eleggibilità del paziente;
2. informare il paziente fornendo tutti gli elementi necessari per la corretta assunzione del medicinale;
3. acquisire da parte del paziente e conservare il consenso informato, così come previsto dalla normativa vigente (l'impiego della cannabis è da considerarsi un uso "off-label" e pertanto segue le disposizioni previste dalla legge 94/98), che va acquisito per tutte le prescrizioni con o senza oneri per il SSN;
4. redigere il *Piano Terapeutico* (allegato A.2- parte integrante del presente documento) indicando il codice alfanumerico assegnato al paziente, inserito nel proprio *Registro pazienti* (allegato A.3- parte integrante del presente documento). Per le modalità di assegnazione del predetto codice fare riferimento a quanto indicato nel predetto allegato. Il Piano Terapeutico ha validità massima trimestrale e deve essere redatto in quattro copie:
 - una trattenuta dallo specialista;
 - una per il MMG che ha in cura l'assistito;
 - una per il paziente;
 - una per il Servizio Farmaceutico Territoriale della ASL di residenza del paziente;
5. comunicare per iscritto al MMG la decisione terapeutica fornendo tutte le indicazioni necessarie per la corretta prescrizione;
6. redigere la richiesta di permesso d'importazione, se necessario.

3.2 Compiti comuni sia allo specialista che al MMG

1. Prescrivere la terapia su ricetta cartacea SSR per un **fabbisogno massimo di 30 giorni** e contestualmente compilare la *Scheda per la raccolta dati dei pazienti trattati con preparazioni di origine vegetale a base di cannabis* di cui all'allegato A.4 - parte integrante del presente documento;
2. trasmettere la scheda di raccolta dati di cui all'allegato A.4 al Servizio Farmaceutico dell'Azienda Sanitaria di residenza del paziente;
3. compilare, in caso di comparsa di effetti indesiderati, la *Scheda di Segnalazione di Sospetta Reazione Avversa a prodotti a base di piante officinali e a integratori alimentari* (allegato A.5- parte integrante del presente documento).

3.3 Follow up del paziente

L'efficacia e la tollerabilità del trattamento con cannabinoidi verranno valutate dallo specialista dopo massimo tre mesi. Lo specialista potrà programmare rivalutazioni più frequenti in base alla specificità del paziente.

In caso di prescrizione mensile effettuata dal MMG, la valutazione di efficacia e tollerabilità nel periodo intercorrente alla rivalutazione dello specialista, rimane in capo allo stesso MMG.

Per condizioni di prescrivibilità diverse da quelle previste al presente paragrafo, le prescrizioni di preparati magistrali a base di cannabis possono essere effettuate da qualunque medico iscritto



all'ordine professionale, ed erogate solo dalle farmacie aperte al pubblico convenzionate, con onere economico a totale carico del paziente.

Si precisa infine che il ricorso a preparati magistrali a base di Cannabis costituisce in ogni caso una prescrizione "off-label" e, come tale, deve avvenire in conformità alla Legge n. 94/98 secondo i formalismi riportati nel precedente paragrafo 2.

4. MONITORAGGIO E FITOSORVEGLIANZA

Ai fini epidemiologici le Regioni e le Province autonome sono tenute a fornire all'ISS annualmente i dati aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di cannabis. A tal fine l'ISS ha predisposto una "Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con preparati a base di cannabis" (Allegato A.4- parte integrante del presente documento), che dovrà essere compilata dal medico all'atto della prescrizione, riportando per il singolo paziente trattato i dati relativi ad età, sesso, posologia in peso di cannabis ed esigenze di trattamento, nonché gli esiti del trattamento nella patologia per la quale il farmaco è stato prescritto. Questi dati costituiranno i denominatori dei tassi di segnalazione di reazioni avverse e permetteranno di evidenziare eventuali differenze di sicurezza a livello regionale.

Le Aziende sanitarie locali, attraverso i Servizi Farmaceutici Territoriali, provvederanno alla raccolta delle prescrizioni, compilate come previsto dall'art. 5, comma 3 della legge n. 94/1998 e delle predette Schede, con le modalità descritte più dettagliatamente nel successivo paragrafo 7.3

Secondo quanto riportato nel DM 9 novembre 2015, contestualmente alla prescrizione di preparazioni a base di cannabis viene effettuato un attento monitoraggio della sicurezza. Tutti gli operatori sanitari che osservino una sospetta reazione avversa devono fornire tempestiva comunicazione all'Istituto Superiore di Sanità (entro due giorni lavorativi) attraverso la *Scheda di segnalazione di sospetta Reazione Avversa a prodotti a base di piante officinali e a integratori alimentari* (allegato A.5- parte integrante del presente documento).

5. FORME FARMACEUTICHE RIMBORSABILI

In applicazione alle disposizioni del DM 9.11.2015, per gli impieghi a carico del SSN, per ogni paziente in trattamento, sarà possibile allestire preparati destinati all'assunzione:

- per via orale, come decotto o estratto in olio o come capsule deglutibili;
- per via inalatoria mediante vaporizzatore specifico.

La modalità di assunzione e la posologia vengono stabilite dal medico prescrittore, in relazione al contenuto percentuale di THC e CBD che si intende prescrivere.

Quest'ultima dipende da numerosi fattori: sesso, età e peso del paziente, patologia, variabilità genetiche individuali (espressione genica), terapie concomitanti, via di somministrazione. E' importante, nelle preparazioni, non confondere mai la dose del THC con il peso delle infiorescenze. E' importante inoltre – all'atto della prescrizione - riferirsi alla quantità di THC per evitare la variabilità dovuta ai differenti metodi e materiali usati.



Tabella 2- Forme farmaceutiche delle preparazioni magistrali a base di cannabis

FORMA FARMACEUTICA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Cartine	Orale (decotto)
Capsule apribili contenenti polvere per decozione	Orale (decotto)
Capsule di infiorescenza decarbossilata	Orale
Cartine	Inalatoria tramite vaporizzatore specifico
Olio (metodica secondo metodo validato)*	Orale

(*) Il D.M. 9/11/2015) prevede la necessità di effettuare la titolazione per ogni preparazione magistrale.

6. ALLESTIMENTO E DISPENSAZIONE DEI PREPARATI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS

In applicazione alle disposizioni del DM 9.11.2015, per gli impieghi a carico del SSR, per ogni paziente in trattamento, sarà possibile allestire in farmacia preparati destinati all'assunzione per via orale, come decotto, estratto oppure capsule deglutibili, o per via inalatoria mediante vaporizzatore nel rispetto delle vigenti NBP e delle *Indicazioni procedurali sull'allestimento delle preparazioni magistrali a base di cannabis terapeutica* di cui all'allegato A.6 - parte integrante del presente documento.

In particolare, si distinguono i seguenti casi:

1. TERAPIA DOMICILIARE A CARICO DEL SSR

Il paziente munito di prescrizione medica su ricetta SSR e di piano terapeutico, può decidere di rivolgersi per la fornitura di preparazioni magistrali a base di Cannabis a:

- a) farmacia ospedaliera della ASL di residenza del paziente, la quale potrà provvedere direttamente all'allestimento;
- b) farmacia convenzionata di propria scelta presente sul territorio regionale e in possesso dei requisiti di previsti dalle NBP e dall'allegato A.6.

2. TERAPIA DOMICILIARE NON A CARICO DEL SSR

Il paziente munito di prescrizione medica non ripetibile su ricetta bianca, può decidere di approvvigionarsi del farmaco magistrale direttamente presso una farmacia convenzionata di propria scelta, in possesso dei requisiti di previsti dalle NBP e dall'allegato A.6

3. TERAPIA IN REGIME DI RICOVERO OSPEDALIERO

Per i pazienti in regime di ricovero la farmacia ospedaliera è tenuta alla fornitura della terapia.

La richiesta di allestimento, compilata rispettando i formalismi previsti dalla Legge 8 aprile 1998 n. 94, deve essere redatta sulla base del piano terapeutico rilasciato da uno specialista operante presso uno dei Centri prescrittori individuati nella Tabella 1), nel rispetto delle indicazioni ivi previste. Nel caso in cui il Servizio di farmacia ospedaliera non allestisca la preparazione magistrale, quest'ultima dovrà approvvigionarsi delle predette preparazioni stipulando un apposito contratto di fornitura con altri Servizi di Farmacia Ospedaliera o con una farmacia territoriale convenzionata disponibile all'allestimento ed in possesso dei requisiti di previsti dalle NBP e dall'allegato A.6

6.1 Compiti del farmacista che allestisce la preparazione



Al fine di permettere alle Aziende Sanitarie e ai medici prescrittori di avere contezza delle farmacie presenti sul territorio che hanno disponibilità ad allestire le preparazioni magistrali a base di cannabis e consentire di informare i pazienti sulle stesse, le farmacie (territoriali convenzionate ed ospedaliere) che intendano allestire le suddette preparazioni devono inviare, a mero titolo ricognitivo, la *Scheda di disponibilità all'allestimento delle preparazioni magistrali a base di cannabis*, di cui all'allegato A.7 - parte integrante del presente documento - al Servizio Farmaceutico Territoriale dell'Azienda Sanitaria territorialmente competente, precisando la tipologia delle preparazioni allestite e la strumentazione in dotazione. La scheda, inoltre, andrà corredata da apposita autodichiarazione del Direttore della farmacia attestante il rispetto delle NBP.

Si riassumono di seguito i compiti del farmacista che allestisce le preparazioni magistrali:

1. si approvvigiona della sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis nel rispetto della normativa di riferimento (DPR 309/1990 e s.m.i);
2. allestisce la preparazione magistrale a base di cannabis, secondo le NBP, in conformità alle indicazioni fornite dal medico nella prescrizione;
3. informa e verifica che il paziente abbia compreso la corretta modalità di preparazione e assunzione del preparato a base di cannabis;
4. eroga il medicinale in quantità tale da coprire la durata di terapia prescritta (e comunque limitatamente a 30 giorni di terapia) apponendo sulla ricetta la data di spedizione, il costo del preparato, il timbro della farmacia e la firma;
5. registra la preparazione in uscita nel registro di entrata-uscita degli stupefacenti;
6. all'atto della dispensazione consegna copia della ricetta timbrata e firmata al paziente, o alla persona delegata al ritiro della preparazione magistrale a base di cannabis, al fine della dimostrazione di liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis per uso medico;
7. ai sensi della L.94/98, invia la prescrizione, in originale se SSR o copia se ricetta bianca, al Servizio Farmaceutico dell'Azienda Sanitaria territorialmente competente, con cadenza mensile;
8. trasmette i dati relativi alle quantità di sostanze di origine vegetale a base di cannabis utilizzati nelle preparazioni magistrali entro e non oltre il 31 gennaio di ogni anno al Ministero della Salute (D.M. 24.10.2006 pubblicato sulla G.U. n. 302 del 30.12.2006), in quanto le preparazioni a base di cannabis rientrano nell'elenco delle sostanze il cui impiego è considerato doping (DM 15.10.2002 e s.m.i.);

6.2 Costo della preparazione

Il farmacista applicherà le tariffe previste secondo le norme vigenti contenute nella Tariffa Nazionale dei Medicinali di cui al D.M. 22.09.2017, come modificato con D.M. della Salute 13.12.2017.

Il prezzo di vendita delle preparazioni galeniche – salvo eventuali ss.mm.ii. dei precitati DM - sarà costituito da:

- a) dall'importo delle sostanze impiegate in base alla «Tabella dei prezzi delle sostanze» (allegato A del predetto Tariffario) o, nel caso di sostanze non comprese nella predetta tabella, in base a quanto previsto dall'art. 5 del D.M. 22.09.2017;
- b) dall'importo indicato nella «Tabella dei costi di preparazione» (allegato B del predetto D.M. 22.09.2017);
- c) dall'incremento del 40% previsto dall'art. 7 del D.M. 22.09.2017;
- d) dal supplemento per sostanze pericolose, stupefacenti o costituenti doping previsto dall'art. 8 del D.M. 22.09.2017;



e) dal costo del recipiente.

Al prezzo di vendita così definito si applica l'imposta sul valore aggiunto (IVA), ai sensi di legge; sono previsti inoltre i diritti addizionali previsti per legge, qualora dovuti.

Al fine di garantire che la titolazione dei preparati oleosi prevista dalla normativa vigente sia effettuata con criteri omogenei di analisi sul territorio regionale, la Regione Abruzzo ha individuato quale centro di riferimento regionale per le titolazioni delle preparazioni galeniche a base di cannabis ad uso terapeutico – nelle more della individuazione ed attivazione di un Laboratorio di riferimento nazionale deputato alle preparazioni e titolazioni dei prodotti di che trattasi - il Laboratorio di "Farmacotossicologia e qualità analitica" della ASL di Pescara.

Nel caso di preparazioni di estratti a base di cannabis a carico SSN con titolazione effettuata presso il predetto centro di riferimento regionale, il Servizio Sanitario Regionale può rimborsare al farmacista le spese sostenute per effettuare la titolazione prevista, sino ad un massimo di 10 € a titolazione, da erogarsi con modalità definite con successivo provvedimento. Ulteriori costi non possono essere posti a carico del paziente, né sono oggetto di rimborso SSN.

6.3 Compiti dei Servizi Farmaceutici Territoriali delle AA.SS.LL.

1. il Servizio Farmaceutico della ASL territorialmente competente provvede alla raccolta delle prescrizioni, compilate come previsto dall'art.5, comma 3 della legge n. 94/98, inviate dalle farmacie preparatrici, trasmettendo le stesse in conformità al codice in materia di protezione dei dati personali e come previsto dal comma 4 dell'art. 5 della legge n. 94/98 al Ministero della Salute (Ufficio II della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico);
2. il Servizio Farmaceutico della ASL di residenza del paziente provvede alla raccolta dei Piani Terapeutici e delle schede per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con preparati a base di cannabis (**allegato A.4**) trasmesse dal medico prescrittore (specialista o MMG) e provvede all'invio di queste ultime all'Istituto Superiore di Sanità;
3. il Servizio Farmaceutico della ASL di residenza del paziente trasmette altresì al Servizio Assistenza Farmaceutica e Trasfusionale – Innovazione e Appropriatelyzza del Dipartimento Sanità – in forma anonima - i dati epidemiologici relativi alle prescrizioni sulla base delle "schede per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con preparati a base di cannabis, aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni a base di cannabis" con cadenza trimestrale, salvo diverse disposizioni regionali e/o nazionali.

I dati aggregati saranno inviati - a cura del Servizio Farmaceutico regionale del Dipartimento Sanità - con cadenza annuale all'Istituto Superiore di Sanità, ai fini di adempiere all'obbligo informativo previsto dal Decreto Ministeriale 9 novembre 2015.,

7. VIGILANZA

I Servizi Farmaceutici Territoriali delle Aziende Sanitarie sono tenuti ad una attività di controllo sui Piani Terapeutici, al fine della verifica del rispetto delle regole di prescrivibilità ed appropriatezza del trattamento con preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi, secondo le disposizioni vigenti.



Nel caso di preparazioni allestite dalla Farmacia Ospedaliera quest'ultima è altresì tenuta a verificare il rispetto delle regole di prescrivibilità ed appropriatezza, dando contezza dell'esito ai Servizi Farmaceutici competenti ed interloquendo, qualora ricorra il caso, con il medico prescrittore.

Sarà cura dei Servizi Farmaceutici Territoriali delle Aziende Sanitarie, nell'ambito dell'attività ispettiva di vigilanza ai sensi dell'art. 111, art 127 del TULL.SS e della L.R. n. 32 del 14/08/1981 e ss.mm.ii, verificare inoltre il rispetto da parte delle farmacie territoriali pubbliche e private convenzionate, della normativa riferita agli allestimenti ed alla dispensazione di preparati magistrali a base di cannabinoidi, avvalendosi del verbale di ispezione approvato con D.G.R. 307 del 14.03.2005 e ss.mm.ii. e di quanto precisato nell'allegato A.6 - *Indicazioni procedurali sull'allestimento delle preparazioni magistrali a base di cannabis terapeutica.*

8. ALLEGATI

A.1- Revisione della letteratura

A.2 - Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione di preparati magistrali a base di cannabis a carico del SSR

A.3- Registro pazienti

A.4- Scheda per la raccolta dati dei pazienti trattati con preparazioni di origine vegetale a base di cannabis

A.5 - Scheda di segnalazione di sospetta Reazione Avversa a prodotti a base di piante officinali e a integratori alimentari

A.6 - Indicazioni procedurali sull'allestimento delle preparazioni magistrali a base di cannabis terapeutica

A.7 - Scheda di disponibilità all'allestimento delle preparazioni magistrali a base di cannabis





Revisione della letteratura

- a) Riduzione del dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla ^{1-6, 8}

Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore correlato a spasticità nei pazienti con sclerosi multipla sono complessivamente di qualità moderata in quanto gli studi presentano alcuni bias metodologici. Tali medicinali dovrebbero essere riservati esclusivamente a pazienti che non rispondono o che sono intolleranti alle terapie convenzionali ad oggi disponibili in commercio, come terapia "add-on".

- b) Riduzione del dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesioni del midollo spinale ⁷⁻¹⁰

Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore correlato a spasticità nei pazienti con lesioni del midollo spinale sono complessivamente di qualità bassa in quanto sono disponibili pochi studi verso placebo, su casistica limitata e follow-up breve. Tali medicinali dovrebbero essere riservati esclusivamente a pazienti che non rispondono o che sono intolleranti alle terapie convenzionali ad oggi disponibili in commercio, come terapia "add-on".

- c) Riduzione del dolore cronico (con particolare riguardo al dolore neurogeno), di grado moderato severo, non adeguatamente controllato dai trattamenti convenzionali ^{8,11-33}

Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore neuropatico cronico resistente alle terapie convenzionali sono complessivamente di qualità moderata. Diverse pubblicazioni presentano bias riferiti al disegno dello studio (studi controllati vs placebo), casistica limitata, eterogeneità in termini di tipologia dei cannabinoidi utilizzati, breve follow-up e drop-out correlati alla comparsa di eventi avversi. Tutti gli Autori concordano sulla necessità di effettuare studi di maggiori dimensioni e durata per definire chiaramente la loro efficacia e sicurezza a lungo termine. L'impiego dei cannabinoidi può essere preso in considerazione in pazienti con dolore cronico moderato-severo, non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore oncologico resistente alla terapia con oppioidi sono complessivamente di qualità moderata/bassa. La strategia terapeutica di riferimento nel trattamento del dolore neoplastico è quella proposta dall'OMS che per il dolore moderato e severo prevede rispettivamente l'utilizzo di oppioidi deboli e forti nonché di farmaci adiuvanti che, nel contesto del dolore oncologico, possono contribuire all'ottenimento di una adeguata analgesia. Sulla base dei dati di letteratura, l'impiego dei cannabinoidi può essere preso in considerazione in pazienti con dolore cronico moderato severo, non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche che a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

- d) Effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, resistente ai trattamenti convenzionali. ^{8, 34-37}

Le evidenze a supporto dell'impiego per questa indicazione terapeutica sono di bassa qualità e provengono, nella quasi totalità dei casi, da studi di piccole dimensioni e con follow-up breve, in cui i cannabinoidi non sono stati confrontati con le migliori alternative attualmente utilizzate nella pratica clinica e raccomandate dalle linee guida nazionali e internazionali. L'unico studio verso un 5-HT3 antagonista nella prevenzione dell'emesi ritardata ha ritenuto comparabile l'efficacia di dronabinolo e ondansetron mentre la terapia combinata non è risultata più efficace delle monoterapie.



- e) Effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da HIV/AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard. ^{8, 38-43}

Per questa condizione clinica, non sono attualmente pubblicati dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio e va riconosciuto che esistono già in commercio valide alternative terapeutiche.

- f) Effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali ^{8,44,45}

Per questa patologia, non esistono dati a supporto di un favorevole rischio/beneficio per i cannabinoidi in pazienti resistenti alle terapie convenzionali. Solo uno studio condotto in 6 pazienti con disegno cross-over, incluso nella revisione JAMA 2015 ha confrontato THC 5 mg, cannabidiolo (20 mg), cannabidiolo (40 mg) spray oromucosale con placebo mostrando una riduzione temporanea della pressione intraoculare con THC. Tuttavia questo studio non è stato condotto in pazienti resistenti a terapie convenzionali.

- g) Riduzione dei movimenti involontari del corpo e della faccia nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard ^{8,46-50}

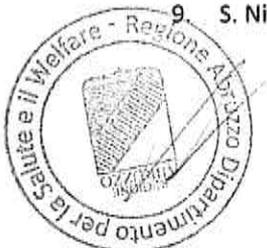
Per questa condizione clinica, ad oggi non esistono dati a supporto di un favorevole rischio/beneficio per i cannabinoidi. I dati sono suggestivi di un miglioramento delle manifestazioni ticchose ma i risultati sono fortemente inficiati dalla bassa numerosità campionaria. In considerazione di quanto riportato sopra, si rendono necessari trial clinici (cannabis verso Sativex®, piuttosto che cannabis verso placebo) al fine di valutare in modo scientifico, per quali indicazioni, con quali dosaggi, attraverso quale via di somministrazione è raccomandabile, o no, l'uso della cannabis terapeutica.

Tratto da Documento "Linee di indirizzo per l'utilizzo dei medicinali a base di cannabinoidi a carico del SSR" Boll SIFO 2017;63(5 Suppl. 1)

Giunta Regionale d'Abruzzo

Bibliografia

1. Hagenbach et al. The treatment of spasticity with delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007;45:551-62.
2. Pooyania S, et al. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91:703-7.
3. Lynch ME et al. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(5): 735-44.
4. J. Markovà et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line Antispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 2019 Feb;129(2):119-128.
5. S. Nielsen et al. The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Feb 13;18(2):8.
6. M. Haupts et al. Influence of Previous Failed Antispasticity Therapy on the Efficacy and Tolerability of THC:CBD Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis Spasticity. *Eur Neurol*. 2016; 75(5-6):236-43.
7. Lynch ME, et al. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015;10(2):293-301.
8. Whiting PF, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA* 2015;313(24):2456-73.
9. S. Nielsen et al. Cannabinoids for the treatment of spasticity. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Jun;61(6):631-638.





10. G. van Amerongen et al. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Clin Ther.* 2018 Sep; 40(9):1467-1482.
11. Boychuk DG, et al. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic non malignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache* 2015;29(1):7-14.
12. Frank B, et al. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008:1-8.
13. Attal N, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1113-e88.
14. Moulin D, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014;19(6):328-35.
15. Martin Sanchez E, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med* 2009;10(8):1353-68.
16. G. Campbell et al. Understanding the evidence for medical cannabis and cannabis-based medicines for the treatment of chronic non-cancer pain. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Feb;269(1):135-144.
17. MA. Fitzcharles et al. Position Statement: A Pragmatic Approach for Medical Cannabis and Patients with Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2019 May;46(5):532-538. doi: 10.3899/jrheum.181120. Epub 2019 Jan 15.
18. Stockings E et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain.* 2018 Oct;159(10):1932-1954.
19. Mücke M, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 7;3:CD012182.
20. W. Häuser et al. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. *Eur J Pain.* 2018 Mar;22(3):455-470.
21. MA Fitzcharles et al. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz.* 2016 Feb;30(1):47-61.
22. M.A. Fitzcharles, Eisenberg E. Medical cannabis: A forward vision for the clinician. *Eur J Pain.* 2018 Mar;22(3):485-491.
23. Portenoy RK, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012;13:438-49.
24. Johnson JR, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:167-79.
25. Johnson JR, et al. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:207-18.
26. A.H. Lichtman. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Feb;55(2):179-188.e1.
27. Maida V, et al. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. *J Support Oncol* 2008;6(3):119-24.
28. Linee guida AIOM per la terapia del dolore in oncologia. Edizione 2019.
29. A.H. Lichtman. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Feb;55(2):179-188.e1.
30. M.T. Fallon. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain.* 2017 Aug;11(3):119-133.



31. S. Nielsen et al. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Aug;42(9):1752-1765.
32. M. Côté et al. Improving Quality of Life With Nabilone During Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016; 125(4):317-24.
33. KE Hutchison et al. Cannabinoids, Pain, and Opioid Use Reduction: The Importance of Distilling and Disseminating Existing Data. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2019 Sep 23;4(3):158-164.
34. Meiri E, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Current Medical Research and Opinion* 2007;23(3):533-43.
35. Smith LA, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11: CD009464.
36. Linee guida AIOM per la terapia antiemetica. Edizione 2018.
37. Phillips RS et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 2;2:CD007786.
38. Lutge et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013 (issue 4).
39. Andries A, et al. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial.
40. Linee guida AIOM per il trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica. Edizione 2018.
41. Strasser F, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis In-Cachexia Study -Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3394-400.
42. Jatoi A, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:567-73.
43. J.G. Turcott et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2018 Sep;26(9):3029-3038.
44. Tomida I, et al. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma* 2006;15(5):349-53. *Int J Eat Disord* 2014;47(1):18-23.
45. Tomida I, et al. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2004;88:708-13.
46. Müller-Vahl KR, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64(4):459-65.
47. Müller-Vahl KR, et al. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9- tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(1):19-24.
48. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002;35(2):57-61.
49. E. Jakubovski et al. Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-Based Medicines Improve Severe Vocal Blocking Tics in Two Patients. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 10;18(8). pii: E1739.
50. Kanaan AS et al. Significant Tic Reduction in An Otherwise Treatment-Resistant Patient with Gilles de la Tourette Syndrome Following Treatment with Nabiximols. *Brain Sci*. 2017 Apr 26;7(5). pii: E47.





PIANO TERAPEUTICO DELLA REGIONE ABRUZZO PER LA PRESCRIZIONE DI PREPARATI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS A CARICO DEL SSR	
Azienda Sanitaria:	
Centro prescrittore (Unità Operativa):	
Presidio Ospedaliero di:	
Medico prescrittore (nome e cognome):	
Recapito telefonico:	
e-mail:	

Nome e Cognome del/della paziente:	
Codice fiscale:	
Data di nascita (giorno/mese/anno):	
Sesso: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
ASL di Residenza:	
Regione:	
Codice alfanumerico identificativo del (ai sensi art. 5 comma 3 legge 94/98.):	

SCHEDA DI ELEGGIBILITA' E DATI CLINICI

Attestare (spuntando l'apposito spazio) che:

- Il paziente, al momento, non presenta disturbi cardio-polmonari severi, insufficienza epatica, renale o epatite C cronica
- Il paziente non presenta controindicazioni al trattamento, quali storia personale di disordini psichiatrici (es. depressione maggiore, disturbi maniaco depressivi) e/o una storia familiare di schizofrenia, storia pregressa di tossicodipendenza e/o abuso di sostanze psicotrope e/o alcol
- Il paziente, se donna, non è in gravidanza ne' in allattamento
- Il paziente ha sottoscritto il consenso informato
- E' stata effettuata un'anamnesi di patologie cardiovascolari e il paziente può essere messo in terapia con cannabinoidi
- Si attesta che il paziente è già stato trattato, per un tempo sufficiente, con altri farmaci prima di utilizzare i prodotti a base di cannabis

Indicare l'impiego per cui si richiede la prescrizione:

- a) Riduzione del dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla;
- b) Riduzione del dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale;

Indicazioni a) e b). Si attesta quanto segue (tutte le seguenti condizioni devono essere soddisfatte):

1. Il punteggio alla scala NRS (Numerical Rating Scale) per la spasticità è compreso tra 5 e 10 (Indicare valore: _____) oppure il punteggio alla scala NRS (Numerical Rating Scale) per il dolore è compreso tra 5 e 10 (indicare valore _____)





2. Il paziente è già stato trattato con i seguenti farmaci:

- baclofen dantrolene anticonvulsivanti cortisonici FANS oppioidi
 ALTRO _____

3. Il paziente assumerà il prodotto a base di cannabinoidi in aggiunta al/i seguente/i farmaco/i:

└ c) **Riduzione del dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno in pazienti con resistenza ai trattamenti convenzionali (come da linee guida delle principali Società Scientifiche) e punteggio scala Numerical Rating Scale * (NRS) \geq 6**

Indicazione c). Si attesta quanto segue (tutte le seguenti condizioni devono essere soddisfatte):

Il punteggio alla scala NRS (Numerical Rating Scale) per il dolore è compreso tra 6 e 10 (indicare valore _____)

1. Il paziente è già stato trattato con le seguenti terapie:

- └ anticonvulsivanti antidepressivi triciclici duloxetina pregabalin
└ FANS oppioidi cortisonici
└ terapie non farmacologiche
└ ALTRO _____

└ e) **effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;**

└ f) **effetto stimolante l'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;**

└ g) **effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;**

└ h) **riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.**

Indicazioni e), f), g) ed h). Si attesta che il paziente è già stato trattato con altri farmaci prima di utilizzare i prodotti a base di cannabinoidi.

└ nel dettaglio il paziente è già stato trattato con i seguenti farmaci:

specificare: _____

└ il paziente assumerà il prodotto a base di cannabis in aggiunta al/i seguente/i farmaco/i:

specificare: _____



**PRESCRIZIONE
Schema terapeutico**

Prodotto prescritto:

(prescrivere specificando il contenuto % di THC e /o CBD)

- Cannabis infiorescenze con elevato contenuto di THC (THC 17-26%, CBD <1%)

Materia Prima
≈ 22% THC e CBD < 1% (Bedrocan®)
≈ 22% THC e CBD <1% (Pedanios Aurora ®)

- Cannabis infiorescenze con contenuto medio di THC (THC 12-16%, CBD < 1%) o medio/alto (THC 13-20%, CBD < 1%)

Materia Prima
≈12% THC e CBD < 1% (Bedrobinol®)
≈ 14% THC e CBD <1% (Bedica ®)
13-20% THC e CBD <1% (FM1)

- Cannabis infiorescenze con contenuto simile di THC e CBD (THC 5-8 %, CBD 6-12%)

Materia Prima
5-8% THC e CBD 7,5- 12%. (FM2)
≈ 8% THC e CBD ≈ 8% (Pedanios Aurora ®)
≈ 6,5% di THC e CBD ≈ 8% (Bediol®)

- Cannabis infiorescenze con elevato contenuto di CBD (THC < 1% e CBD 8-10%)

Materia Prima
< 1% THC e CBD ≈ 9% (Bedrolite®)
< 1% THC e CBD 8-10% (Pedanios Aurora ®)

Giunta Regionale - Abruzzo

Modalità di assunzione:

- ORALE :** decotto estratto capsule decarbossilate

- INALATORIA**, tramite specifico vaporizzatore

Formulazione della preparazione magistrale:

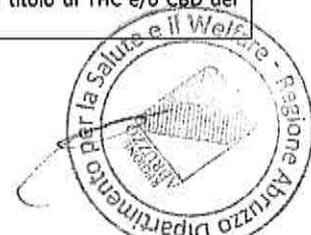
- Preparato vegetale ripartito in: cartine buste filtro opercoli/capsule
da mg _____ di cannabis, n. totali/mese = _____

- Estratto in _____ (Indicare il solvente di estrazione) _____ mg/ml (Indicare concentrazione: mg infiorescenze di cannabis/ml solvente)

Posologia in peso di cannabis:

- assumere n° _____ cartine/busta n _____ volte al giorno per via inalatoria
- assumere n° _____ cartine/busta filtro n _____ volte al giorno per via orale come decotto
- assumere n° _____ capsule decarbossilate n _____ volte al giorno per via orale
- assumere una quantità di estratto corrispondente a _____ mg di THC e/o di CBD* n _____ volte al giorno per via orale/sublinguale

*Il farmacista indicherà in etichetta la quantità (gocce e/o ml) di estratto da assumere in funzione del titolo di THC e/o CBD del preparato allestito





Motivazione della prescrizione <input type="checkbox"/> Medicinale non in commercio <input type="checkbox"/> Paziente non responsivo alle terapie convenzionali
Durata terapia (in mesi, fino al prossimo follow-up e comunque non superiore a 3 mesi): _____ TERAPIA <input type="checkbox"/> Prima prescrizione <input type="checkbox"/> Prosecuzione terapia
Data _____ <p style="text-align: center;">Timbro e firma identificabile del clinico prescrittore Codice Regionale del medico</p>

Giunta Regionale di Abruzzo





FAC-SIMILE REGISTRO PAZIENTI

Azienda USL

Centro presrittore U.O. di

Codice paziente	Cognome paziente	Nome paziente	Cod. fiscale paziente	Indicazione	Data inizio	Data Fine

Giunta Regionale - Direzione

Il codice assegnato ad ogni paziente deve essere univoco e va riportato sul Piano Terapeutico del paziente e utilizzato per ogni prescrizione successiva. A tal fine il codice alfanumerico sarà costituito dai seguenti elementi:

Codice Azienda + Codice struttura + Codice centro presrittore + Numero progressivo paziente.

Codice Azienda	Codice struttura	Denominazione struttura	Cod Centro	Denominazione
201	130001	P.O.SAN SALVATORE L'AQUILA	CSM	Centro Sclerosi Multipla
201	130002	PO SULMONA ' DELL' ANNUNZIATA'	TDL	Terapia del dolore
201	130003	PO AVEZZANO 'S. FILIPPO E NICOLA'	NEU	Neurologia
201	130005	PRESIDIO OSPEDALIERO CASTEL DI SANGRO	REU	Reumatologia
202	130026	P.O. CLINICIZZ. 'SS. ANNUNZIATA' CHIETI	CUP	Cure Palliative
202	130028	P.O. LANCIANO Renzetti	ONC	Oncologia
202	130029	P.O. VASTO S.Pio da Pietralcina	INF	Malattie Infettive
202	130030	P.O. ATESSA 'SAN CAMILLO DE LELLIS'	OCU	Oculistica
202	130032	P.O. 'G. BERNABEO' ORTONA		
203	130018	P.O. 'SPIRITO SANTO' PESCARA		
203	130019	P.O. S. MASSIMO di PENNE		
203	130020	P.O.'S.S. TRINITA'' POPOLI		
203	130014	OSPEDALE MAZZINI		
204	130015	OSPEDALE MARIA S.S. DELLO SPLENDORE		
204	130016	OSPEDALE SAN LIBERATORE DI ATRI (TE)		
204	130017	OSPEDALE DELLA VAL VIBRATA		

Codice progressivo paziente
001
002
003
004
005
006
.....





SEZIONE DA COMPILARE SOLO ALLA PRIMA PRESCRIZIONE

Terapia convenzionale

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

Paziente già in trattamento con prodotti a base di cannabis

Prodotto _____

posologia _____

Data dell'ultima assunzione di cannabis

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

il trattamento ha migliorato la sintomatologia il trattamento non ha modificato la sintomatologia

il trattamento ha peggiorato la sintomatologia sono comparsi effetti indesiderati

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

Osservazioni del medico prescrittore _____

Timbro SSN (se convenzionato)

Luogo _____ data

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Istruzioni per la compilazione

Secondo quanto previsto dal Decreto del Ministero della salute 9 novembre 2015, al momento della prescrizione, il medico compila la Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con Cannabis e la invia alla ASL territorialmente competente secondo le indicazioni che le stesse Regioni forniranno.

Il medico prescrive la preparazione magistrale secondo la normativa vigente, con particolare riferimento all'art. 5 della legge

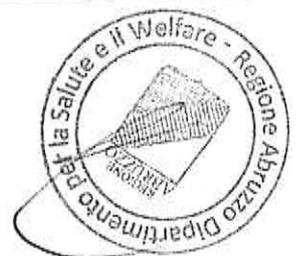
94/98





SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI				
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI	2. ETÀ'	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA ALLATTAMENTO		<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI _____ settimana	7. DATA INSORGENZA REAZIONE	
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI		11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
		12. E' STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI QUALE? _____		
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:		13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE	14. ESITO	
		<input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> MORTE	<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> REAZIONE PERSISTENTE <input type="checkbox"/> MORTE	
10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE <input type="checkbox"/> CERTA <input type="checkbox"/> PROBABILE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> SCONOSCIUTA				
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO				
15. PRODOTTO SOSPETTO (indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)				
Giunta Regionale di Sanità				
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO			15-b PRODUTTORE	
<input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____			<input type="checkbox"/> INTEGRATORE	
16. DOSAGGIO / DIE	17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO RICOMPARSA DEI SINTOMI <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO				
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO				
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI (specificare) _____				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI				
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE				
24. QUALIFICA		25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA		NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA		

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248





REGIONE ABRUZZO

Indicazioni procedurali sull'allestimento delle preparazioni magistrali a base di cannabis terapeutica

Novembre 2019

DIPARTIMENTO SANITA'

**Servizio Assistenza Farmaceutica Attività Trasfusionali e Trapianti – Innovazione e
Appropriatezza**



1. ALLESTIMENTO DEI PREPARATI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS

APPROVVIGIONAMENTO MATERIE PRIME

Ad oggi sono disponibili ed autorizzate le seguenti varietà di Cannabis ad uso medico che si differenziano nel diverso titolo dei due principali principi attivi THC e CBD. Possiamo distinguere:

Cannabis terapeutica di produzione nazionale

E' nata da un progetto pilota del ministero della Salute in collaborazione con il ministero della Difesa e viene prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze. Ad oggi sono disponibili due diverse varietà:

- **FM2:** è costituita da infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate contenenti precursori acidi del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) corrispondenti ad una percentuale di THC compresa tra il 5% e l'8% e ad una percentuale di cannabidiolo (CBD) compresa tra il 7,5% e 12%.
- **FM1 :** come la FM2, anche la FM1 è prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze. La concentrazione di principi attivi è: THC in percentuale compresa tra il 13% e 20% e CBD in una percentuale di < 1%.

La materia prima viene acquistata direttamente presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze previa compilazione del Buono Acquisto di cui al D.M. 18 dicembre 2006 (vedi sezione successiva).

Cannabis ad uso terapeutico importata dal Ministero della Salute olandese - Office for Medicinal Cannabis

Sono disponibili come infiorescenze femminili essiccate ed in cinque varietà:

- **Bedrocan®:** varietà sativa, livello di THC standardizzato al 22% e CBD inferiore all' 1%;
- **Bedrobino!®:** varietà sativa, ha un'alta concentrazione in THC 13,5 % e CBD inferiore all' 1%;
- **Bediol®:** varietà considerata sativa, è standardizzata al 6,5% di THC e al 8% di CBD;
- **Bedrolite®:** varietà non psicoattiva, contiene circa lo 0,4% di THC e il 9% di CBD;
- **Bedica®:** varietà Indica, TCH circa 14% e meno del 1% di CBD

L'acquisto della materia prima, necessaria per l'allestimento, può avvenire attraverso due differenti modalità:

- importando la materia prima tramite il Ministero della Salute Olandese Bureau voor Medicinale Cannabis ai sensi del D.M. 11 febbraio 1997 e sm.i.;
- acquistando le materie prime in Italia da un grossista autorizzato all'importazione previa compilazione del Buono Acquisto di cui al D.M. 18 dicembre 2006.

La prima modalità è adottata quando l'acquisto viene fatto direttamente dall'Azienda Sanitaria per il tramite della farmacia ospedaliera. La procedura da seguire è quella riportata dal D.M. 11 febbraio 1997 e s.m.i.

Nel secondo caso, dopo che la ricetta non ripetibile in originale è pervenuta in Farmacia, il farmacista compila il Buono Acquisto in 4 copie, delle quali una copia rimane al farmacista e 3 copie vanno inviate alla ditta fornitrice. La ditta fornitrice invia quanto richiesto unitamente alla bolla di consegna e a una copia del Buono Acquisto.



Cannabis terapeutica a marchio Pedanios Aurora

Pedanios, è la società tedesca consociata di Aurora, che ha partecipato e vinto il bando di gara indetto dal Ministero della Difesa Italiano per sopperire alla carenza di cannabis FM2 in seguito alla crescente richiesta della domanda a cui non si riesce a far fronte con le varietà già importate dall' Office for Medicinal Cannabis. Pedanios pertanto distribuirà, per il tramite dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, le seguenti varietà di cannabis:

1. cannabis ad alto contenuto in THC 22% e < 1% CBD2;
2. cannabis con THC 8% e CBD 8%;
3. cannabis con basso THC < 1% e alto CBD 8-10%.

L'acquisto viene effettuato seguendo le istruzioni disponibili sul sito dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze alla pagina: https://www.farmaceuticomilitare.it/cannabis_documenti/29_CANNABIS%20IMPORTAZIONE_informazioni.pdf

LE FORME FARMACEUTICHE

FORMA FARMACEUTICA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Cartine	Orale (decotto)
Capsule apribili contenenti polvere per decozione	Orale (decotto)
Capsule deglutibili di infiorescenza decarbossilata	Orale
Cartine	Inalatoria tramite vaporizzatore specifico
Olio (metodica secondo metodo validato)*	Orale

Il D.M. 9/11/2015 prevede la necessità di effettuare la titolazione per ogni preparazione magistrale

Ogni paziente in trattamento, può utilizzare la *Cannabis* a uso medico con diverse modalità di assunzione:

- per via orale, come decotto o estratto in olio o capsule deglutibili
- per via inalatoria mediante vaporizzatore specifico

Poiché un importante obiettivo delle diverse preparazioni di *Cannabis* a uso medico è quello di garantire la continuità terapeutica negli individui trattati e poiché le diverse preparazioni possono avere concentrazioni diverse dei principi attivi, è necessario un protocollo di preparazione strettamente standardizzato per garantire la disponibilità di un prodotto omogeneo.

Fermo restando che l'allestimento delle preparazioni magistrale dietro prescrizione medica (delle differenti forme farmaceutiche relative alla Cannabis) debba avvenire nel rispetto delle "Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia" (NBP) contenute nella Farmacopea Ufficiale ed delle "Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali" contenute nel DM 18 novembre 2003 e nel DM 22 giugno 2005 (se la farmacia opera seguendo le NBP semplificate), di seguito sono riportate, a mero titolo di esempio, le indicazioni procedurali che possono essere seguite dalle farmacie (sia ospedaliere che farmacie esterne convenzionate) per l'allestimento. Per ciascuna delle forme farmaceutiche elencate, la frammentazione della cannabis rappresenta un'operazione idonea ad aumentarne la superficie di contatto, favorendo in tal modo operazioni quali l'estrazione e la decarbossilazione. Nel caso dell'allestimento di cartine, buste filtro e olio si può procedere ad una semplice triturazione con dispositivi manuali, mentre nel caso delle capsule è necessario polverizzare con apparecchiature meccaniche che consentano di introdurre la polvere negli opercoli. Per quanto riguarda



l'allestimento delle cartine per uso inalatorio, le infiorescenze non vanno frammentate in precedenza ma solo al momento dell'uso.

FORME FARMACEUTICHE PER VIA ORALE (CAPSULE, CARTINE, FILTRI, OLIO)

Cartine o bustine filtro da assumere come decotto/capsule deglutibili per uso orale

In riferimento al dosaggio prescritto, si pesano le infiorescenze di cannabis e si allestiscono le cartine o le bustine filtro. La pesata prevede l'utilizzo della bilancia analitica sensibile alla terza cifra decimale e l'operatore, addetto alla manipolazione, indossa abbigliamento idoneo e utilizza un sistema di aspirazioni per polveri. La preparazione viene registrata sul foglio di lavorazione riportando i dati previsti, quali numero e data di preparazione, sostanza e quantità utilizzata, data limite di validità ed eventualmente nome del fornitore. Le cartine o le bustine filtro vengono quindi confezionate in idonei contenitori chiusi ed etichettati.

Si effettua il controllo di qualità dell'uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dosi uniche pesando un numero idoneo di cartine o bustine filtro, dividendo il peso ottenuto per il numero delle cartine, in tal modo ottenendo il peso medio. **Tutte le forme farmaceutiche devono avere un peso incluso nel range peso medio \pm 10%.**

Le cartine così all'allestite sono quindi utilizzate dal paziente per la preparazione del decotto. Con la Circolare del 22 febbraio 2017, trasmessa per la diffusione ad assessorati, ordini professionali e società scientifiche, il Ministero ha fornito informazioni ai medici e ai farmacisti sul prodotto Cannabis FM-2, per la prescrizione magistrale e per la preparazione del decotto partendo dalla varietà di cannabis terapeutica FM2.

Preparazione del decotto di Cannabis FM2

Per la preparazione del decotto di Cannabis FM2, in un recipiente si introducono quantità di cannabis FM2 e di acqua fredda secondo il seguente rapporto: 100 ml di acqua fredda per ogni 100 mg di cannabis FM2 utilizzata.

Si raccomanda di non utilizzare quantità di acqua inferiori a 100 ml. Riscaldare ad ebollizione e lasciar sobbollire mantenendo coperto a fuoco lento per 15 minuti. Si raccomanda di non superare i 30 minuti di decozione e di mescolare a intervalli regolari. Lasciar raffreddare il decotto per circa 15 minuti prima di filtrarlo.

Mescolare prima di filtrare su colino e pressare con un cucchiaino il residuo rimasto sul filtro per recuperare più liquido ed arricchire la soluzione finale. Assumere il decotto preparato di fresco: se non viene consumato al momento della preparazione, è possibile conservarlo in recipiente chiuso in frigorifero per un massimo di 24 ore.

A titolo esemplificativo si riporta la tabella con le quantità media di principi attivi (THC e CBD) che sono contenute nei ml di decotto preparato secondo le modalità sotto indicate (*)

ml di decotto bevuto	mg THC assunto	mg CBD assunto
100	1,92	2,75
200	3,85	5,49
250	4,75	6,75
300	5,77	8,10
400	7,70	10,98
500	9,61	13,74

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

Un'alternativa al decotto è dato dalle capsule deglutibili nelle quali le infiorescenze di cannabis subiscono un processo di decarbossilazione a temperatura controllata. Le infiorescenze una volta pesate e sminuzzate finemente tramite operazioni farmaceutiche appropriate, vengono miscelate con maltodestrina (in rapporto 5:1



rispetto all'infiorescenza). Il tutto viene poi polverizzato. Successivamente la polvere viene setacciata con setaccio 50 mesh (300 micrometri). Pertanto si allestiscono le capsule e si confezionano in idoneo contenitore (secondario) chiuso ed etichettato.

Estratti in olio

Il DM 9 novembre 2015 riporta tra le modalità di assunzione la possibilità di allestire estratti in olio quantificati a base di Cannabis. La determinazione quantitativa del contenuto delle sostanze attive, come riportato in FU XII ed. deve essere eseguita con un metodo appropriato, che il Decreto 9 novembre 2015, individua nella cromatografia liquida o gassosa accoppiata alla spettrometria di massa (LC-MS o GC-MS).

La titolazione del/i principio/i attivo/i dell'estratto in olio quantificato è necessaria sia per assicurare la qualità del prodotto ma anche per la corretta compilazione dell'etichetta e deve essere effettuata per ciascuna preparazione magistrale. La determinazione quantitativa può essere effettuata: nel laboratorio della farmacia, se dotato di idonee apparecchiature oppure presso laboratori esterni (ad es. del SSN, universitari, di tossicologia forense) pubblici o privati certificati, autorizzati all'approvvigionamento e detenzione di sostanze stupefacenti, che aderiscano a programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) comprovanti prestazioni adeguate all'analisi del/i principio/i attivo/i. **I risultati delle analisi devono essere condivisi con il medico prescrittore per la valutazione della posologia.**

Per l'allestimento in genere viene utilizzato come solvente estrattivo Olio di Oliva Ph. Eur. ed il rapporto fra droga e solvente è 1:10 (es. 5-10 g di cannabis in 50-100 ml di olio di oliva). Sono ad oggi disponibili diverse metodiche di allestimento. Quest'ultima può essere indicata o meno dal medico nella prescrizione il quale può anche lasciare la scelta al farmacista inserendo la dicitura "fa secondo arte".

Metodiche di allestimento

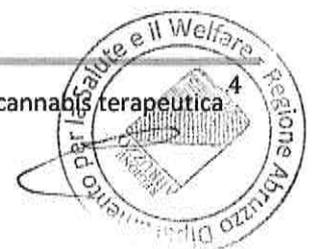
Metodica Cannazza et al.: consente di ottenere un olio bilanciato in THC e THCA (CBD e CBDA) preservando tutti i terpeni. Lo studio è intitolato "Medicinal Cannabis: principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method" (*J Pharm Biomed Anal* 2016;128:201-209).

Metodica Calvi et al.: consente di ottenere un olio ricco di THC e CBD, con poco THCA e CBDA, ma a concentrazione maggiore di qualsiasi altra metodica finora pubblicata, per l'elevata resa estrattiva, grazie all'uso di ULTRASUONI. Lo studio è intitolato "Comprehensive quality evaluation of medical Cannabis Sativa L. Inflorescence and macerated oils based on HS-SPME coupled to GC-MS and LC-HRMS (Q-Exactive Orbitrap) approach" (*J Pharm Biomed Anal*; 2018 150:208-219)

Metodica Romano e Hazekamp: consente di ottenere un olio a bassissimo contenuto di THC e CBD, alto contenuto di THCA e CBDA e più o meno terpeni a seconda che si preriscaldi o meno. Lo studio è intitolato "Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine" a firma di Luigi Romano e Arno Hazekamp, (*Cannabinoids* 2013; 1:1-11)

Metodica SIFAP: consente di ottenere un olio a alto contenuto di THC. La metodica è stata sviluppata da alcuni farmacisti italiani in collaborazione con SIFAP, per permettere alla maggior parte dei farmacisti di preparare olio di cannabis in olio di oliva in maniera uniforme e replicabile. (*Boll SIFO* 2017; 63: 5 Suppl. 1)

Il prodotto ottenuto è classificabile come estratto oleoso e perciò rientra nella categoria dei "Preparati a base di droghe vegetali", oltre a dover soddisfare i criteri delle "Preparazioni liquide per uso orale-gocce orali" della FU XII ed.



Poiché per ogni preparazione deve essere effettuata la determinazione quantitativa, secondo un'appropriata metodologia in conformità al D.M. 9 novembre 2015, sul registro stupefacenti dovrà essere effettuata l'operazione di scarico del campione prelevato (in genere 0,5 ml), riportando in nota contestualmente all'operazione di scarico: "campione 0,5 ml inviato per analisi". Per garantire la tracciabilità e la corrispondenza fra il campione esaminato ed il paziente di pertinenza, è consigliabile che ogni campione rechi il codice paziente e che tale codice venga riportato nel certificato che verrà poi abbinato alla prescrizione.

FORME FARMACEUTICHE PER VIA INALATORIA (CARTINE)

Anche in questo caso si pesano le infiorescenze di cannabis in base al dosaggio prescritto e in riferimento alla tipologia di cannabis. Nelle cartine non va aggiunto eccipiente in quanto quest'ultimo non è idoneo per questa via di somministrazione. Il paziente avrà quindi disponibile all'interno di ciascuna cartina il dosaggio di cannabis da porre nell'apparecchio vaporizzatore specifico. La somministrazione per via inalatoria ha un periodo di latenza più breve rispetto alla via orale e il suo effetto è sicuramente più intenso di quello ottenibile con il decotto. Si consiglia l'assunzione per via inalatoria quando la somministrazione per via orale non ha prodotto gli effetti terapeutici previsti.

ASSEGNAZIONE DATA LIMITE DI UTILIZZO

Secondo le NBP, in assenza di informazioni sulla stabilità devono essere osservati, per preparati non sterili, i seguenti limiti di utilizzazione della preparazione stessa conservata nelle condizioni indicate in etichetta: *formulazioni solide, liquide non acquose o con un contenuto alcolico non inferiore al 25%. Non oltre il 25% del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati e, comunque, non oltre sei mesi.*

La stabilità dell'estratto oleoso, per l'instabilità dei principi attivi, è di 30 giorni a temperatura di 2-8 gradi. L'Istituto Superiore di Sanità ha recentemente condotto uno studio sulla valutazione della concentrazione e la stabilità dei principi attivi della cannabis nel decotto e nell'olio (*Pacifici R et al. Clin Chem Lab Med. 2017;55:1555-1563*).

ETICHETTATURA

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

- Nome, indirizzo e numero di telefono della farmacia
- Nome, cognome del medico prescrittore
- Numero della preparazione così come riportato nel foglio di lavoro
- Data di preparazione
- Data entro la quale il medicinale deve essere utilizzato
- Quantità e/o numero di dosi forma
- Composizione quali quantitativa dei principi attivi e di tutti gli eccipienti impiegati
- Rapporto droga/estratto (DER) come previsto dalle linee guida europee in materia di sostanze e preparazioni vegetali
- La dicitura "Soggetto a DPR 309/90 Tabella dei Medicinali Sez B"



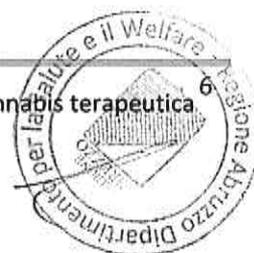
- La dicitura ai sensi del D.M. 30 aprile 2004 normativa antidoping “Contiene sostanze il cui impegno è considerato doping ai sensi della legge 376/2000 e successive modifiche” oppure apposito pittogramma riportante un simbolo di divieto, di colore rosso, con all’interno la scrittura “DOPING”
- Avvertenze “Tenere fuori dalla portata dei bambini”
- Modalità di conservazione:
 - OLIO: Conservare al riparo della luce e in frigorifero
 - CARTINE E CAPSULE: Conservare al riparo della luce

2. DOCUMENTAZIONE

REGISTRO ENTRATA E USCITA DEGLI STUPEFACENTI

CARICO/SCARICO INFIORESCENZE	
GIUNTA REGIONALE REGIONE ABRUZZO	<ul style="list-style-type: none"> • il farmacista acquista la sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis (Tab II sez. B) mediante il modello di buono acquisto previsto dal D.M. 18 dicembre 2006 e ne registra la movimentazione sul Registro di Entrata Uscita degli stupefacenti entro 48 h, intestando una specifica pagina per ogni varietà acquistata. Nel carico verrà indicata altresì l’unità di misura utilizzata per la movimentazione espressa in peso.
	<ul style="list-style-type: none"> • contestualmente alla preparazione il farmacista procede allo scarico dal Registro, del quantitativo in peso di infiorescenza utilizzati. In questa operazione il farmacista utilizzerà il Foglio di Lavoro come documento di scarico
CARICO/SCARICO DELLA PREPARAZIONE	
	<ul style="list-style-type: none"> • sul Registro di Entrata e Uscita degli stupefacenti sarà necessario intestare una pagina per ogni tipologia di preparazione allestita (es. 50 ml di estrazione oleosa di infiorescenze femminili di cannabis). A preparazione avvenuta il farmacista effettuerà il “carico” della preparazione indicando l’unità di misura movimentata (es. numero cartine, ml di olio). Il Foglio di lavoro corredato dalla ricetta viene utilizzato come documento per il carico della preparazione
	<ul style="list-style-type: none"> • a consegna avvenuta il farmacista registrerà “l’uscita” della preparazione utilizzando come documento di scarico la prescrizione del medico. Nel caso dell’olio preleverà un quantitativo minimo (es. 0,5 ml) da inviare al laboratorio per la titolazione e registrerà la quantità prelevata nelle annotazioni
	<ul style="list-style-type: none"> • la sostanza attiva vegetale dopo l'estrazione, deve essere ricaricata su apposita pagina del registro e distrutta a seguito delle procedure di constatazione da parte della ASL competenti per territorio. Recentemente il Ministero della Salute ha previsto la possibilità di non ricaricare il residuo di lavorazione. Tale pratica è possibile solo dopo aver opportunamente degradato il THC residuo. In questo caso la sostanza attiva vegetale, dopo l'estrazione, deve essere accantonata e smaltita come gli altri i medicinali inutilizzabili. <p>http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo</p>

Il Registro di Entrata e Uscita degli stupefacenti e tutta la documentazione attestante il carico e lo scarico andranno conservati per due anni dalla data di ultima registrazione. Le operazioni di carico e/o scarico vanno effettuate entro le successive 48 ore dalla movimentazione.



Seguendo le NBP riportate nella F.U. XII ed, ogni preparazione dovrà essere corredata dal foglio di lavoro riportante:

- il numero progressivo della preparazione
- la data di allestimento
- il lotto e la data di scadenza delle materie prime utilizzate
- la descrizione del procedimento utilizzato
- la firma dell'operatore che ha eseguito la preparazione
- la firma dell'operatore che ha eseguito il controllo

Al foglio di lavoro devono essere allegati i risultati di analisi dell'olio. E' buona norma allegare al foglio di lavoro (che andrà effettuato per ogni preparazione) allegare la prescrizione medica (o copia di ricetta SSR) nonché copia della etichetta apportata alla preparazione.

3. REQUISITI MINIMI STRUTTURALI

Le farmacie che intendono provvedere alla preparazione magistrale delle differenti forme farmaceutiche relative alla Cannabis sono tenute al rispetto delle NBP contenute nella Farmacopea Ufficiale. Se la farmacia adotta le NBP semplificate deve attenersi alle "Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali" contenute nel DM 18 novembre 2003 e nel DM 22 giugno 2005. Sarà poi cura del Servizio Farmaceutico della ASL territorialmente competente, nell'ambito dell'attività ispettiva ai sensi dell'art. 111, art 127 del TULL.SS e della L.R. n. 32 del 14/08/1981 e ss.mm.ii., valutare che il laboratorio della farmacia sia adeguato sia strutturalmente che per attrezzature tecniche, ad assicurare le corrette operazioni di preparazione, confezionamento e etichettatura, sulla base delle forme farmaceutiche che si intendono realizzare. Di seguito vengono riportate alcune indicazioni essenziali previste dalle NBP:

Locali

Il laboratorio della farmacia deve essere adeguato ad assicurare le corrette operazioni di preparazione, confezionamento, etichettatura e controllo dei medicinali. L'area destinata alla preparazione deve essere separata oppure può essere anche una area di lavoro non separata o non separabile da altro locale della farmacia. Nell'area di lavoro non separata o non separabile da altro locale della farmacia, le preparazioni devono essere effettuate durante l'orario di chiusura, fatti salvi i casi di urgenza nei quali l'attività di preparazione dei medicinali può avvenire durante l'apertura della farmacia. In tali ipotesi l'accesso alla zona di lavoro deve essere controllato e riservato al personale addetto al compito di preparazione dei medicinali. Nel caso in cui il laboratorio sia allestito in un locale separato, le preparazioni possono essere eseguite durante l'orario di lavoro e l'accesso al laboratorio durante la preparazione è vietato al personale non addetto. L'area destinata al laboratorio deve avere pareti e soffitti lavabili. Non sono indispensabili rivestimenti particolari ma è sufficiente l'utilizzo di pitture che sopportino il lavaggio. Le condizioni ambientali (luce solare, temperatura, umidità, ecc.) devono essere tali da non esercitare effetti negativi sulla preparazione dei medicinali. Il laboratorio galenico deve avere un piano di lavoro di materiale inerte ai coloranti e alle sostanze aggressive, con acqua potabile corrente, sufficientemente illuminato, con prese per la corrente elettrica e per il gas (o altro sistema di



riscaldamento), munito di raccoglitore per i rifiuti e di un sistema di drenaggio dell'acqua deve avere un piano per gli strumenti di misura, perfettamente livellato. Il laboratorio deve essere soggetto ad un adeguato programma di manutenzione periodica. Deve essere presente evidenza documentale di tale programma.

Apparecchiature

La Tabella 6 della F.U. XII ed. riporta la dotazione minima delle apparecchiature ed utensili obbligatori in farmacia. Oltre a quelli qui elencati, le farmacie devono essere fornite di tutte quelle attrezzature adeguate al numero ed alla natura delle preparazioni abitualmente eseguite nonché di idonee apparecchiature per il loro controllo da effettuare secondo le indicazioni della Farmacopea. Ad esempio nel caso in cui la procedura di allestimento preveda la decarbossilazione delle infiorescenze bisogna essere dotati di una stufa a secco con sensibilità ± 1 °C e possibilità di lettura dall'esterno. Per la preparazione delle capsule è auspicabile l'utilizzo di un micronizzatore tecnico o mini blender a quattro lame nonché setaccio da 50 mesh. Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente controllati e calibrati e deve essere presente evidenza documentale di tale programma di manutenzione.

Tabella 6 F.U. XII ed - Apparecchi ed utensili obbligatori in farmacia

Art. 34, secondo comma e art. 44 del Regolamento per il Servizio Farmaceutico; R.D. 30 settembre 1938, n. 1706)

1. Bilancia sensibile al mg (divisione reale (d) della scala= 0,001g) della portata di almeno 500 g o in alternativa due distinte bilance, l'una sensibile al mg (d=0,001g) della portata di almeno 50 g e l'altra sensibile a 0,50 g (d=0,50g) della portata di almeno 2 kg.
2. Bagnomaria od altra apparecchiatura idonea ad assicurare, nel riscaldamento, temperature fino a 100 °C.
3. Armadio frigorifero in grado di assicurare le corrette condizioni di conservazione, compresi i limiti di temperatura quando previsti.
4. Apparecchio per il punto di fusione.
5. Corredo di vetreria chimica comune e graduata, sufficiente alla esecuzione delle preparazioni.
6. Percolatore - Concentratore a vuoto (1).
7. Incapsulatrice (2)
8. Comprimitrice (3).
9. Sistema di aspirazione per polveri (4).
10. Stampi o valve in plastica per ovuli e supposte (5).
11. Strumentazione e dispositivi necessari a garantire la sterilità delle preparazioni (6)

Le farmacie che eseguono preparazioni iniettabili devono essere corredate anche del materiale, dell'attrezzatura e dell'apparecchiatura indispensabili alla preparazione e all'esecuzione di tutti i controlli previsti dalla Farmacopea per questa forma farmaceutica.

Note:

- (1) - Obbligatori per le farmacie che preparano estratti. Devono essere di materiale e dimensioni adeguate al volume ed al carattere delle preparazioni da eseguire.
- (2) - Obbligatoria per le farmacie che preparano capsule.
- (3) - Obbligatoria per le farmacie che preparano compresse.
- (4) - Obbligatorio per le farmacie che preparano compresse, capsule, tisane, o bustine.
- (5) - Obbligatori per le farmacie che preparano supposte e/o ovuli.
- (6) - Per le farmacie che eseguono preparazioni sterili.



4. BIBLIOGRAFIA

- Decreto ministeriale 9 novembre 2015 "Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972"
- Legge Regionale 4 gennaio 2014, n. 4 recante "Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche"
- Decreto del Commissario ad Acta del 28 settembre 2016 n. 109 - Attuazione della legge regionale 4 gennaio 2014, n. 4 e del Decreto Ministeriale 9 novembre 2015 inerenti l'uso medico dei preparati vegetali a base di cannabis – Prime indicazioni applicative;
- D.L. 16 ottobre 2017, n.148 "Disposizioni urgenti in materia finanziaria e per esigenze indifferibili, convertito con modificazioni dalla legge 4 dicembre 2017"
- Farmacopea Ufficiale Italiana (FU) XII edizione (approvata con DM del 3 dicembre 2008, pubblicato in G.U. n. 304 del 31 dicembre 2008), Norme di Buona Preparazione FU XII
- Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali approvate con D.M. 18 novembre 2003 (pubblicato in G.U. Serie Generale n.11 del 15 gennaio 2014)
- Procedure di allestimento in farmacia di preparazioni magistrali e officinali approvate con D.M. 22 giugno 2005 pubblicato in G.U. Serie Generale n.210 del 09-09-2005
- Farmacopea Europea IX edizione in vigore dal 1 gennaio 2017
- Decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990, n. 309, recante: "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza" e successive modifiche,
- Legge 8 aprile 1998 n. 94 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico"
- Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero approvato con DM 11 febbraio 1997 e successive modificazioni
- T.U.LL.SS. approvato con R.D. 27.07.1934, n. 1265 recante "Approvazione del testo Unico delle Leggi Sanitarie";
- L. R. n. 32 del 14.08.1981, siccome modificata dalla L. R. n. 33 del 11.07.1991, recante: "Norme per il trasferimento alle Unità Locali Socio-Sanitarie delle funzioni in materia di igiene, sanità pubblica, di vigilanza sulle farmacie e per l'assistenza farmaceutica";
- D.G.R. NR. 307 DEL 14.03.2005 recante Vigilanza sulle farmacie approvazione schema di verbale d'ispezione;
- Monografia Cannabis FU tedesca 16 agosto 2017;
- Romano L. et al. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids* 2013;1:1-11
- Cannazza et al. Medicinal Cannabis: principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method. *J Pharm Biomed Anal* 2016;128:201-209.
- Calvi et al: Comprehensive quality evaluation of medical Cannabis Sativa L. Inflorescence and macerated oils based on HS-SPME coupled to GC-MS and LC-HRMS (Q-Exactive Orbitrap) approach. *J*

Pharm Biomed Anal; 2018 150:208-219

- Documento Condiviso SIFO-SIFAP. Linee di indirizzo per l'utilizzo dei medicinali a base di cannabinoidi a carico del SSR. Boll SIFO 2017; 63: 5 Suppl. 1
- Pacifici R et al. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Clin Chem Lab Med. 2017;55:1555-1563;




SCHEDA DI DISPONIBILITÀ ALL'ALLESTIMENTO DELLE PREPARAZIONI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS

Farmacia (se ospedaliera indicare il nome del P.O.)

Indirizzo

Azienda ASL

Recapito telefonico

e-mail:

NORME DI BUONA PREPARAZIONE

La farmacia dichiara di seguire le NBP

di cui al D.M. 3/12/2008 (procedura completa F.U. XII ed)

 SI NO

di cui al D.M. 18/11/2008 e D.M. 22 giugno 2005 (procedura semplificata)

 SI NO
TIPOLOGIA DI PREPARAZIONI ALLESTITE

Cartine

 SI NO

Capsule apribili contenenti polvere per decozione

 SI NO

Capsule di infiorescenza decarbossilata

 SI NO

Cartine

 SI NO

Olio (secondo metodo validato)

 SI NO
DOTAZIONE STRUMENTAZIONE
Cartine per decozione o vaporizzazione
Bilancia sensibile al mg ($d=0,001g$) della portata di almeno 50 g (tabella 6 F.U.) SI NO

Sistema di aspirazione per polveri (tabella 6 F.U.)

 SI NO
Capsule di infiorescenza micronizzata per decozione
 SI NOBilancia sensibile al mg ($d=0,001g$) della portata di almeno 50 g (tabella 6 F.U.) SI NO

Sistema di aspirazione per polveri (tabella 6 F.U.)

 SI NO

Opercolatrice (tabella 6 F.U.)

 SI NO

Micronizzatore tecnico o Mini Blender a quattro lame

 SI NO

Setaccio da 50 Mesh (300 micron).

 SI NO

Altro (indicare)

Capsule di infiorescenza decarbossilata per uso orale
Bilancia sensibile al mg ($d=0,001g$) della portata di almeno 50 g (tabella 6 F.U.) SI NO

Sistema di aspirazione per polveri (tabella 6 F.U.)

 SI NOStufa a secco, con sensibilità $\pm 1^{\circ}C$ e con possibilità di lettura dall'esterno SI NO

Opercolatrice (tabella 6 F.U.)

 SI NO

Altro (indicare)

Estratti oleosi
Bilancia sensibile al mg ($d=0,001g$) della portata di almeno 50 g SI NO

Sistema di aspirazione per polveri (tabella 6 F.U.)

 SI NOStufa a secco, con sensibilità $\pm 1^{\circ}C$ e con possibilità di lettura dall'esterno SI NO

Turboemulsore o miscelatore meccanico, con rotore da taglio idoneo

 SI NO

Bagno maria

 SI NO

Agitatore magnetico con piastra riscaldante e sonda termostata

 SI NO

Torchio meccanico o sistema per filtrazione degli oli

 SI NO

Altro (indicare)

Data _____

Timbro e firma del titolare/direttore di farmacia

