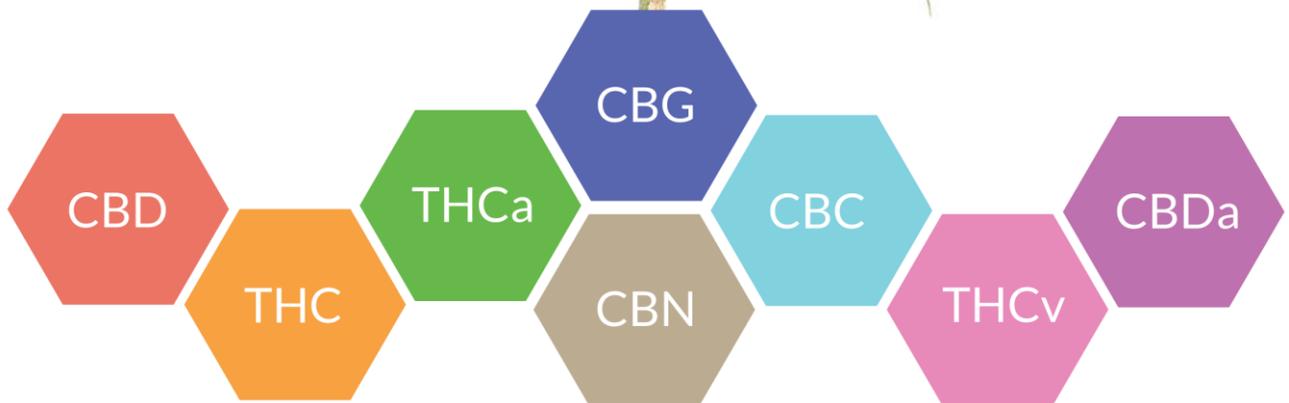


CANNABIS FLOS

Scheda informativa



AVVERTENZA:

Il presente documento ha il solo scopo di fornire ai professionisti sanitari (Medici e Farmacisti) un compendio delle informazioni essenziali in merito alla Cannabis Flos.

Questo documento non costituisce e non sostituisce il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o l'eventuale foglietto illustrativo, né costituisce fonte di legittimazione in merito agli impieghi terapeutici della Cannabis Flos.

Le informazioni contenute nella seguente monografia sono, allo stato attuale delle nostre conoscenze, accurate e corrette e derivate dai riferimenti normativi e dalla bibliografia indicata. Tuttavia, esse sono riportate senza alcuna garanzia riguardo a possibili errori contenuti nella letteratura di provenienza.

Non si assumono responsabilità per ciò che attiene alla loro applicazione né per eventuali applicazioni e/o usi impropri.

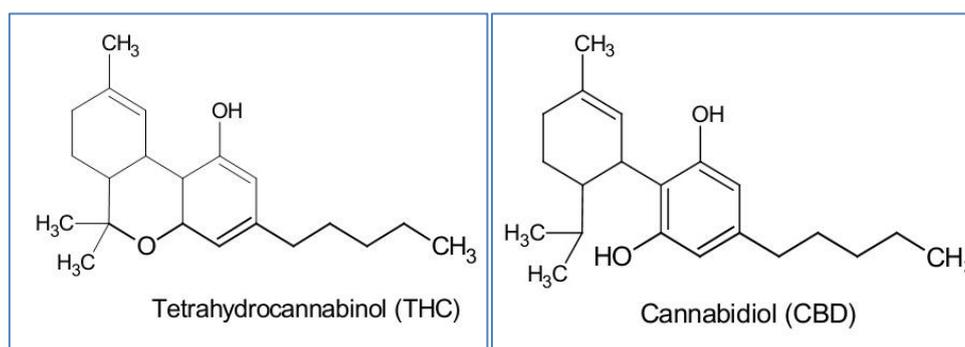
1 Informazioni scientifiche

1.1 LA CANNABIS E I CANNABINOIDI^[24]

La famiglia delle cannabacee comprende numerose varietà che trovano impiego in ambito medicinale, alimentare, tessile e industriale.

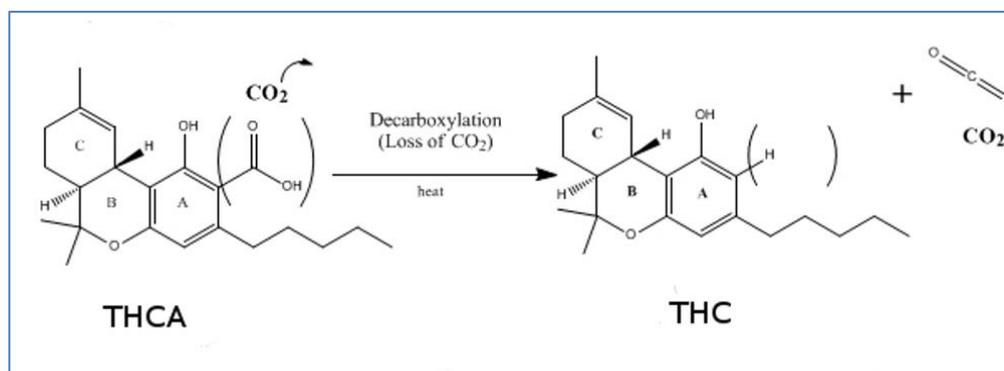
La Cannabis per uso medico è caratterizzata dalla presenza di alcune molecole, dette fitocannabinoidi, responsabili della maggior parte degli effetti farmacologici, tuttavia il fitocomplesso della cannabis comprende anche altre famiglie chimiche, come ad esempio i terpeni, che si ritiene contribuiscano agli effetti terapeutici (effetto "entourage").

I fitocannabinoidi più importanti, anche dal punto di vista della classificazione dei derivati vegetali, sono il THC (delta-9-tetraidrocannabinolo) ed il CBD (cannabidiolo).



In realtà, i cannabinoidi sono presenti nella pianta sotto forma di acidi carbossilici (es. THCA e CBDA) farmacologicamente poco attivi (ma non completamente inattivi).

Per questo motivo occorre effettuare una decarbossilazione, ottenuta generalmente utilizzando il calore, per poterne sfruttare le proprietà farmacologiche.



1.2 PRODOTTI DISPONIBILI

In Italia è al momento in svolgimento un Progetto Pilota che prevede la produzione di Cannabis Terapeutica da parte dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze.

Tale Progetto prevede la coltivazione di due varietà, denominate FM 19 (THC>19%, CBD<1%) e FM2 (THC 5% - 8% e CBD 7.5% - 12%) al fine soddisfare il fabbisogno nazionale. Tuttavia, in attesa del completamento del Progetto Pilota, in caso di irreperibilità della cannabis di produzione italiana o nel caso occorra una varietà con diverse percentuali di cannabinoidi, si può ricorrere a prodotti di importazione.

L'unico Paese dell'Unione Europea nel quale sia presenta un produttore ed esportatore di Cannabis terapeutica sono i Paesi Bassi e tutti i prodotti sono commercializzati dal "Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC)" del Ministero della Salute, del Welfare e dello Sport olandese.

Nella tabella sono riportate le tipologie di prodotti vegetali derivati dalle infiorescenze essiccate della Cannabis con i relativi contenuti in Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e Cannabidiolo (CBD).

| DENOMINAZIONE DEL DERIVATO VEGETALE | VARIETA' | Δ-9 TETRA-IDRO-CANNABINOLO (THC) | CANNABIDILOLO (CBD) |
|--|-------------------|---|----------------------------|
| Cannabis Flos min. 19% | BEDROCAN | Minimo 19% | <1% |
| Cannabis Flos min. 12% | BEDROBINOL | Minimo 12% | <1% |
| Cannabis Flos min. 6% | BEDIOL | Minimo 6% | 7,5% c.a |
| Cannabis Flos min. 14% | BEDICA | Minimo 14% | <1% |
| Cannabis Flos <1% | BEDROLITE | <1% | 9% c.a |
| FM 2 | - | 5-8% | 7,5-12% |
| Pedanos 22-1 | - | 22% c.a | <1% |
| Pedanos 8-8 | - | 8% c.a | 8% c.a |
| Pedanos 1-9 | - | < 1% | 9% c.a |

1.3 POSSIBILI IMPIEGHI TERAPEUTICI ^[1-2-5-8-9-23]

I derivati della cannabis sono stati studiati nella terapia di numerose patologie, tra le quali le più importanti sono:

- analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali
- analgesia nel dolore cronico (sia neuropatico che non neuropatico) il cui trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace o non tollerato
- nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV
- perdita dell'appetito nella cachessia, anoressia in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non possano essere efficacemente trattati con terapie standard
- glaucoma resistente alle terapie convenzionali
- sindrome di Gilles de la Tourette

Di seguito riportiamo uno schema dei potenziali effetti terapeutici dei maggiori fitocannabinoidi:

CBD= CANNABIDILOLO

CBDA= ACIDO CANNABIDIOLICO

CBG= CANNABIGEROLO

CBGA= ACIDO CANNABIGEROLICO

CBC= CANNABICROMENE

CBCA= ACIDO CANNABICROMENICO

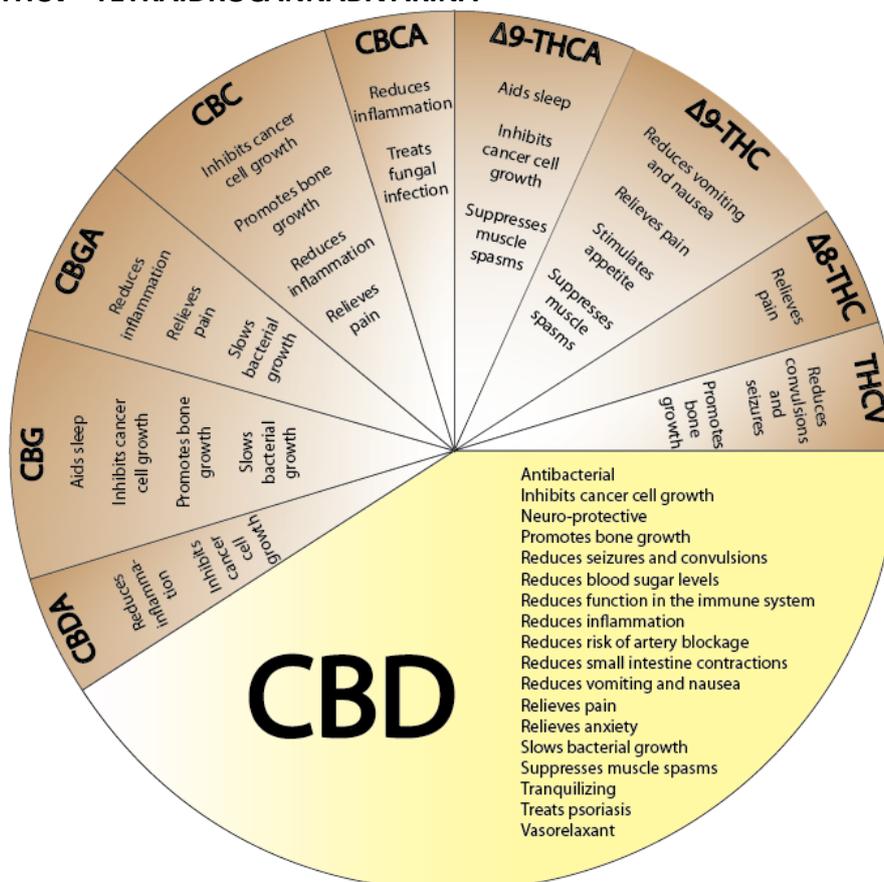
Δ -9 THC= Δ -9 TETRAIDROCANNABINOLO

Δ -9 THCA= ACIDO Δ -9 TETRAIDROCANNABINOICO

Δ -8 THC= Δ -8 TETRAIDROCANNABINOLO

Δ -8 THCA= ACIDO Δ -8 TETRAIDROCANNABINOICO

THCV= TETRAIDROCANNABIVARINA



1.4 POSOLOGIA E SOMMINISTRAZIONE [1-2-5-9-13-22-23-24-25]

La posologia dei derivati della Cannabis è estremamente variabile e dipende da numerosi fattori che concorrono a determinare il dosaggio.

Tra i fattori più rilevanti vi sono:

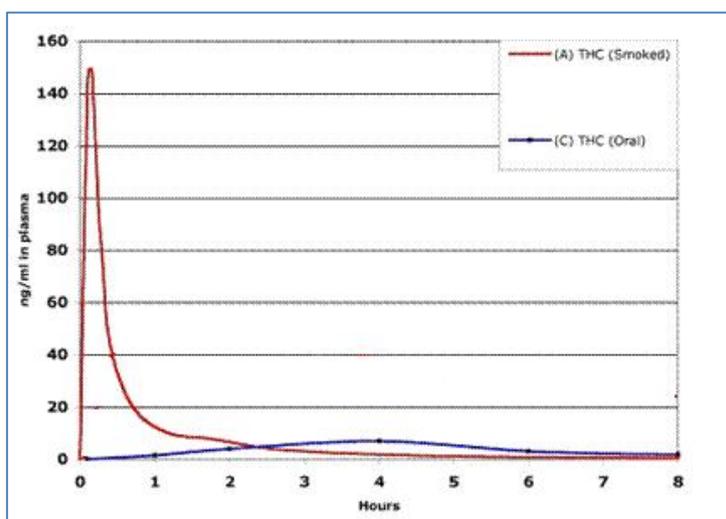
- Sesso, età e peso del paziente
- Natura della patologia
- Tipo e gravità dei sintomi
- Risposta individuale
- Terapie concomitanti
- Via di somministrazione

In letteratura la posologia si riferisce generalmente al solo contenuto in mg di THC, pur sapendo che il fitocomplesso comprende altri principi attivi che possono influire sull'effetto farmacologico. I derivati della Cannabis possono essere somministrati per via orale o inalatoria^[1].

La via orale prevede la preparazione di un decotto da assumere una o più volte durante la giornata, oppure l'assunzione di un estratto (in genere oleoso o alcolico) preparato in farmacia.

La via inalatoria prevede l'utilizzo di speciali apparecchi riscaldatori/vaporizzatori e una serie di inalazioni. La scelta della via di somministrazione influisce notevolmente sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del prodotto: la via inalatoria comporta un rapido assorbimento dei principi attivi ed una rapida comparsa dell'effetto (circa in 15 minuti). I picchi ematici sono elevati e l'eliminazione rapida. Se assunta oralmente, invece, la cannabis manifesta i suoi effetti dopo 30-90 minuti raggiungendo il massimo dopo due o tre ore. L'effetto si prolunga per altre 4-8 ore. L'eliminazione è graduale. In entrambi i casi, si consiglia di iniziare con dosaggi bassi e attendere due settimane prima di valutare una variazione della posologia. Si raccomanda di non "fumare" i prodotti in quanto la combustione determina una notevole perdita di principi attivi (fino al 40%).

Il grafico seguente riporta le curve delle concentrazioni ematiche di THC riscontrabili dopo somministrazione orale (in blu) e inalata (in rosso) di un medesimo quantitativo di cannabis.



Poiché la risposta agli effetti della cannabis è strettamente legata alle caratteristiche individuali, non è possibile stabilire a priori un dosaggio efficace ma occorre effettuare una titolazione del farmaco, ovvero iniziare con dosaggi bassi e aumentare gradualmente in funzione della reazione individuale.

Nella fase di titolazione tener presente che i cannabinoidi sono lipofili e quindi vengono in parte sequestrati del tessuto adiposo che in seguito li rilascia.

Questo comporta che la concentrazione ematica di cannabinoidi dopo una medesima dose risulti minore nei primi giorni di trattamento. Quindi per valutare appieno l'effetto farmacologico di un determinato dosaggio occorrerà attendere alcuni giorni (in media 6-7) prima di aumentare la dose.

Mentre per la somministrazione inalatoria si utilizzano quasi esclusivamente dosi confezionate in cartine, per la somministrazione orale possono essere allestite varie forme farmaceutiche tra le quali:

- cartine
- buste filtro
- capsule/cialde apribili
- estratti liquidi (oleosi, alcolici, glicerici o con altri solventi)
- resine e estratti semisolidi (es. con olio di cocco)

Inoltre gli estratti possono essere incorporati in appositi veicoli al fine di ottenere preparati per altre applicazioni quali:

- colliri
- supposte
- ovuli vaginali
- creme/gel transdermici

1.5 INTERAZIONI ^[1]

La Cannabis può dare effetti cumulativi se assunta contemporaneamente ad alcool, benzodiazepine o oppiacei. Se assunta oralmente si ha un effetto di primo passaggio che può interferire con i farmaci metabolizzati dagli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 del sistema del citocromo P450 tra i quali: antibiotici macrolidi, antimicotici, calcio-antagonisti, inibitori della proteasi HIV, amiodarone e isoniazide. Questi farmaci, che hanno azione inibente sugli enzimi sopra citati, possono aumentare la biodisponibilità dei cannabinoidi.

Hanno effetto accelerante della metabolizzazione dei cannabinoidi, e di conseguenza ne diminuiscono la biodisponibilità, farmaci quali: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, troglitazone ed iperico.

La Cannabis può interferire con i farmaci che si legano alle proteine plasmatiche.

1.6 AVVERTENZE E CONTROINDICAZIONI ^[1-2-11-12-21-23]

Gli utilizzatori inesperti possono essere spaventati dagli effetti psicologici della Cannabis: si consiglia di effettuare la prima somministrazione del farmaco in un ambiente controllato, alla presenza di un Medico o di altra persona che possa prestare assistenza.

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

Altri effetti collaterali segnalati sono: insonnia, crisi paranoiche, ansia, reazioni psicotiche e sindrome amotivazionale.

Generalmente dopo alcuni giorni o settimane si sviluppa una tolleranza che permette di aumentare gradualmente la dose.

I soggetti in terapia con Cannabis Flos dovrebbero essere esentati dalla guida di veicoli o dallo svolgimento di lavori che richiedono allerta mentale e coordinazione fisica per almeno 24 ore dopo l'ultima somministrazione con Cannabis per uso medico.

L'uso della Cannabis è generalmente controindicato in caso di:

- adolescenti e giovani adulti
- individui con disturbi cardio-polmonari severi
- individui con grave insufficienza epatica, renale e soggetti con epatite C cronica
- individui con una storia personale di disturbi psichiatrici e/o una storia familiare di schizofrenia
- individui con una storia pregressa di tossicodipendenza e/o abuso di sostanze psicotrope e/o alcool
- individui con disturbi maniaco depressivi
- individui in terapia con farmaci ipnotico sedativi, antidepressivi o in generale psicoattivi
- gravidanza o allattamento.

1.7 OVERDOSE ^[1-11-12]

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

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

2 Prescrizione e dispensazione

2.1 MODALITA' DI PRESCRIZIONE ^[4-14-15-16-22-23]

In una nota pubblicata sul sito del Ministero della Salute si specifica che:

“Le prescrizioni di preparazioni magistrali sono regolamentate dall’articolo 5 del D.L. 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94. Le preparazioni magistrali di sostanze vegetali a base di cannabis come il Bedrocan, possono essere allestite dietro presentazione di prescrizione medica non ripetibile. ... Tali prodotti... sono regolarmente in commercio secondo quanto previsto dalle Convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti, in quanto oggetto di specifica autorizzazione dell’International Narcotics Control Board, INCB, ma sono sprovvisti di autorizzazione all’immissione in commercio ai sensi delle direttive comunitarie in materia di medicinali ad uso umano. Non esistono quindi indicazioni terapeutiche autorizzate per tali sostanze vegetali, ai sensi delle direttive citate”

Nella medesima nota si chiarisce che i prodotti a base di infiorescenze di Cannabis non sono assimilabili alle specialità medicinali in commercio (in particolare il Sativex®).

Perciò non sono applicabili le limitazioni alla prescrizione imposte alle specialità stesse.

In base a questo si evince che:

1. Tutti i medici, indipendentemente dalla loro specializzazione, possono prescrivere preparazioni magistrali a base di Cannabis Flos.
2. Le prescrizioni possono essere effettuate solo per impieghi che siano documentati nella letteratura scientifica internazionale accreditata.
3. È necessario, da parte del Medico, acquisire il consenso informato del Paziente e la ricetta dovrà essere compilata rispettando i formalismi stabiliti dall’articolo 5 della legge 94/98.

Per la prescrizione è sufficiente una RICETTA NON RIPETIBILE (valida 30gg escluso quello di compilazione) redatta su ricettario personale.

Il medico è tenuto a compilare ed inviare alla propria Regione di competenza la “Scheda raccolta dati anonimi dei pazienti trattati per fini epidemiologici” reperibile sul sito del Ministero della Salute al link: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3842_listaFile_itemName_0_file.docx

Le Regioni e le Provincie Autonome di Trento e Bolzano hanno la facoltà di emanare provvedimenti legislativi in merito alla concessione gratuita di farmaci cannabinoidi, inoltre hanno l’obbligo di raccogliere i dati epidemiologici e di consumo per determinarne il fabbisogno.

Di seguito riportiamo un fac-simile di una prescrizione magistrale per cartine redatta rispettando le indicazioni dell'articolo 5 della legge 94/98.

Dott. FRANCESCO ROSSI

Medico Chirurgo

Ambulatorio: Roma, via Garibaldi 24

Telefoni. 333-456789 – 06-2345678

DATA: / /

Pz: Codice numerico / alfanumerico

R/Cannabis Flos min. 19% (BEDROCAN *indicazione non indispensabile*)

una cartina da mg

Di tali n°.....

Posologia:

Assumere NN cartine (bustine) in decotto (o per inalazione con vaporizzatore) NN volte al giorno

Motivazione della prescrizione

Alcuni esempi:

trattamento del dolore resistente alle terapie in paziente affetto da sclerosi multipla (o altra condizione patologica indicata nel DM 9/11/2015)

oppure:

specialità medicinale non in commercio

oppure:

per paziente che non risponde alle terapie autorizzate

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma (per esteso)

Di seguito riportiamo un fac-simile di una prescrizione magistrale per estratto oleoso redatta rispettando le indicazioni dell'articolo 5 della legge 94/98.

Dott. FRANCESCO ROSSI

Medico Chirurgo

Ambulatorio: Roma, via Garibaldi 24

Telefoni. 333-456789 – 06-2345678

DATA: / /

Pz: Codice numerico / alfanumerico

R/Cannabis Flos 19% (Bedrocan *indicazione non indispensabile*) 5g
Olio di Oliva 50ml

(indicazione della metodica di estrazione)

Posologia:

Assumere X mg di THC per via orale, X volte al giorno
(oppure ogni X ore)

Motivazione della prescrizione

Alcuni esempi:

trattamento del dolore resistente alle terapie in paziente affetto da sclerosi multipla
(o altra condizione patologica indicata nel DM 9/11/2015)

oppure:

specialità medicinale non in commercio

oppure:

per paziente che non risponde alle terapie autorizzate

RICETTA NON RIPETIBILE

Timbro e firma (per esteso)

2.2 MODALITA' DI ACQUISTO E DISPENSAZIONE

2.2.1 RIFERIMENTI NORMATIVI [3-4-5-6-7-14-15-17-23]

Con il DM 23/01/2013 (Gazz. Uff. n. 33 del 08/02/2013) "Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni. Inserimento nella Tabella II, Sezione B, dei medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture)" il Ministero della Salute ha classificato i derivati vegetali della Cannabis nella Tabella II sez. B, rendendoli perciò disponibili per l'uso terapeutico e allestibili in preparazioni magistrali da parte del Farmacista.

La legge 08/04/1998, 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 e altre misure in materia sanitaria" definisce le modalità di compilazione della ricetta.

Il DL n. 36 del 20/03/2014 ha modificato le tabelle degli stupefacenti: la precedente "Tabella I" è stata suddivisa nelle "Tabelle I-II-III-IV", mentre la precedente "Tabella II" è stata rinominata "Tabella dei medicinali" e suddivisa nelle sezioni A-B-C-D-E.

Questa modifica non comporta alcuna variazione nella prescrivibilità dei derivati della Cannabis.

2.2.2 MODALITA' DI ACQUISTO [3-5-6-7-19-20-23]

Le materie prime possono essere acquistate solo da FARMACIE TERRITORIALI e OSPEDALIERE, e non da intermediari (grossisti, distributori ecc.) e solo per l'allestimento di preparazioni magistrali da parte del Farmacista su prescrizione del medico.

Per richiedere il prodotto, il Farmacista dovrà compilare l'apposito buono acquisto per stupefacenti in quattro copie secondo il modello stabilito dal DM 18/12/2006.

Il buono acquisto dovrà essere compilato inserendo

- nella parte sostanza: **CANNABIS FLOS + titolo %** e, tra parentesi, la varietà richiesta, ad es.:
 - **CANNABIS FLOS min. 19% (BEDROCAN)**
 - **CANNABIS FLOS min. 12% (BEDROBINOL)**
 - **CANNABIS FLOS min. 6% (BEDIOL)**
 - **CANNABIS FLOS min. 14% (BEDICA)**
 - **CANNABIS FLOS <1% (BEDROLITE)**
- nella parte relativa alla quantità: **i grammi della confezione ed il numero di confezioni di interesse** del Farmacista, ad esempio: per grammi cinque indicare 1 x 5g, per grammi dieci indicare 2 x 5g, grammi cento (2X50g) oppure grammi duecentocinquanta (250g)

La confezione fornita non potrà essere ceduta tal quale ma il Farmacista dovrà allestire una preparazione magistrale etichettata come previsto dalla normativa vigente.

Il Farmacista dovrà registrare il prodotto acquistato su una specifica pagina del Registro degli Stupefacenti indicando la quantità acquistata.

Per ogni varietà di prodotto occorre intestare una diversa pagina del registro.

Il buono acquisto può essere inviato ad ACEF utilizzando una delle seguenti modalità:

- in forma cartacea, inviando **tre copie firmate in originale** a mezzo posta con raccomandata a.r. oppure tramite corriere o altro mezzo idoneo
- in formato elettronico, **come file con firma digitale**, a mezzo di Posta Elettronica Certificata all'indirizzo buoniacquisto@pec.acef.it

2.2.3 DISPENSAZIONE [3-4-14-15-16-18-23-26]

Il Farmacista può allestire una preparazione magistrale a base di Cannabis solo dietro presentazione di Ricetta Medica Non Ripetibile.

Al momento della dispensazione il Farmacista dovrà apporre

- il timbro della farmacia
- la data
- il prezzo praticato
- la sua firma

In etichetta, oltre alle normali indicazioni, deve essere riportata la dicitura:

"Soggetto alla disciplina del DPR 309/90 e succ. modifiche, Tabella dei Medicinali, sez. B"

È opportuno sottolineare che i Cannabinoidi, sia naturali che sintetici, sono inclusi nell'elenco delle sostanze proibite della normativa anti-doping.

In etichetta deve perciò essere riportata anche la dicitura:

"Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping".

Il costo della materia prima da considerare per il calcolo del prezzo finale della preparazione è fissato a 9 euro al grammo (come da modifica alla Tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali).

Tale prezzo è valido per tutte le varietà di Cannabis Flos

Il Farmacista non può dispensare la preparazione a minori di 18 anni o persona manifestamente inferma di mente.

Occorre conservare la ricetta per 2 anni dalla data dell'ultima registrazione sul registro degli stupefacenti.

La ricetta deve essere redatta conformemente all'art. 5 della L. 94/98 ed al DM 9/11/2015, cioè il medico deve riportare sulla ricetta un codice numerico/alfanumerico anziché il nome e cognome del paziente stesso, la sua età ed il sesso e indicare la motivazione per cui ricorre alla prescrizione magistrale di Cannabis Flos.

All'atto della dispensazione, il farmacista dovrà consegnare al paziente, o alla persona che ritirerà la preparazione, copia della ricetta timbrata e firmata dal farmacista stesso.

Entro un mese il farmacista dovrà inviare copia della ricetta alla ASL o all'Azienda Ospedaliera di appartenenza.

Entro il 31 gennaio dell'anno successivo occorre comunicare al Ministero della Salute le quantità di Cannabis Flos i dati relativi alle quantità utilizzate nelle preparazioni estemporanee (legge 14/12/2000, numero 376 e DM 24 ottobre 2006).

RIFERIMENTI e BIBLIOGRAFIA

- (1) Medical Cannabis: Information for Health Care Professionals, Version date: October 2011, Ministry of Health, Welfare and Sports, Office of medical Cannabis P.O. BOX 16144 NL-2500 BC The Hague- The Netherlands;
- (2) *Medical Cannabis Information for patients*, CIBG, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, February 2011;
- (3) DPR 9 ottobre 1990, n. 309 (e succ. modifiche): *Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi casi di tossicodipendenza* (Suppl. ordinario GUI n.255 del 31 ottobre 1990)
- (4) Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XXII ed. e aggiornamenti: Tabelle e Norme di Buona Preparazione
- (5) DM 23/01/2013 (GUI n. 33 del 08/02/2013)
- (6) Newsletter ARTHA Settembre 2011
- (7) Newsletter ARTHA Gennaio 2012
- (8) Newsletter ARTHA Febbraio 2012
- (9) Newsletter ARTHA Giugno 2012
- (10) Abstract poster A. Ambreck, R.Ferrari, E. Filisetti- Farmacia Ambreck-Milano: *Preparazioni Magistrali di Cannabis Sativa* (Convegno "Il Farmacista preparatore incontra i Medici" - IV Congresso Nazionale SIFAP, Trento 22-23 ottobre 2011)
- (11) Louisa Degenhardt MPsych (Clin) PhD, Wayne D. Hall Ph.D: *The adverse effects of cannabinoids: implications for use of medical marijuana*; ECMAJ 2008; 178:1685-86.
- (12) Wang T., Collet JP, Shapiro S., Ware MA., Dep. Of Epidemiology, McGill University, Montreal, Quebec: *Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review*; ECMAJ 2008; 178:1669-77.
- (13) J.Fischedick, F.Van Der Kooy and R. Verpoorte, Div. Pharmacognosy, Section of Metabolomics, Institute of Biology, Leiden University: *Cannabinoid receptor 1 binding activity and quantitative analysis of Cannabis Sativa L. Smoke and Vapor*; Chem. Pharm. Bull.58 (2) 201-207 (2010).
- (14) Determinazione AIFA n. 387 del 09/04/2013 (GU n. 100 del 30/04/2013)
- (15) DPR n. 94 del 08/04/1998 (GU n. 86 del 14/04/1998)
- (16) Nota pubblicata il 04/12/2013 sul sito del Ministero della Salute www.salute.gov.it
- (17) DL n. 36 del 20.3.2014 (GU n. 67 del 21.3.2014)
- (18) Legge 14/12/2000, n. 376 (e succ. modifiche) "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping"
- (19) DL 82 del 07/03/2005 (GU n. 112 del 16/05/2005)
- (20) DM 18.2.2006 (GU n. 302 del 30.12.2006)
- (21) *Informations for Health Care Professionals*, Health Canada, February 2013
- (22) Luigi L Romano, Arno Hazekamp: *Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine*; Cannabinoids 2013;1(1):1-11
- (23) DM 9/11/2015 (G.U. 279 del 30/11/2015)
- (24) Arno Hazekamp: *Medicinal use of Cannabis-a review (2008-2009)*
- (25) California NORML Guide - Interpreting Drug Test Results Updated August 2012
- (26) DM 23/3/2017 (G.U. 127 del 03/06/2017)