

RACCOMANDAZIONI PER IL MEDICO PRESCRITTORE DI SOSTANZA VEGETALE CANNABIS FM2 INFIORESCENZE

Gentile Dottore,

La informiamo che dal 14 dicembre 2016 è disponibile per la prescrizione di preparazioni magistrali a base di *cannabis*, la sostanza attiva di origine vegetale *Cannabis* FM2 prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze al fine di assicurare la continuità terapeutica ai pazienti in trattamento e la disponibilità del prodotto nazionale, fabbricato secondo le GMP (Good Manufacturing Practices) dell'Unione europea, anche ad eventuali nuovi pazienti.

La *Cannabis* 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%.

Inoltre, sono presenti, in percentuale inferiore all'1%, cannabigerolo, cannabicromene e tetraidrocannabivarina.

La documentazione tecnica del prodotto, redatta in accordo alla Direttiva 2001/83 e s.m.i. (Active Substance Master File - ASMF) è stata depositata presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, oltre che per la produzione di medicinali, è autorizzato alla produzione in accordo alle GMP di infiorescenze di *cannabis*; pertanto, la *Cannabis* FM2, coltivata in GACP (Good agricultural and collecting practices) e lavorata in GMP, è fabbricata secondo quanto previsto dalle direttive dell'Unione europea in materia di sostanze attive per la produzione di medicinali.

Prescrizione e rimborsabilità

Preparazioni magistrali a base di *Cannabis* FM2 possono essere prescritte da qualsiasi medico abilitato e iscritto all'Ordine dei Medici mediante prescrizione magistrale non ripetibile (RNR) redatta secondo l'articolo 5 della Legge 94/98 (cosiddetta Di Bella). La rimborsabilità della prescrizione è stabilita a livello di ciascuna Regione e PPAA, mediante leggi e delibere regionali o provinciali.

Come per ogni scelta terapeutica, la decisione di prescrivere preparati a base di *cannabis* va condivisa con il paziente. È onere del medico prescrittore informare il paziente riguardo ai benefici e ai potenziali rischi dell'uso della *cannabis* e raccogliere il consenso informato scritto del paziente.

La prescrizione della *cannabis* FM2 è assolutamente individuale e personale e non può essere donata o ceduta ad altri.

Si ricorda che, al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di *cannabis* FM2 per uso medico, copia della ricetta timbrata e firmata dal farmacista all'atto della dispensazione deve essere consegnata al paziente o alla persona che ritira la preparazione magistrale a base di *cannabis* FM2.

Monitoraggio delle prescrizioni

Secondo quanto previsto dal DM 9 novembre 2015, per fini epidemiologici, le Regioni e le Province Autonome dovranno fornire all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) annualmente (trimestralmente per i primi 24 mesi) i dati aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di *cannabis*.

A tale scopo i medici, all'atto della prescrizione, dovranno riportare nella Scheda appositamente predisposta i dati dei pazienti trattati relativi a età, sesso, posologia in peso di *cannabis* ed esigenze di trattamento riportate sulla ricetta, nonché, in caso di proseguimento del trattamento, gli esiti nella patologia trattata.

La trasmissione dei dati, in forma anonima, in conformità con il Codice in materia di protezione dei dati personali, deve essere fatta secondo modalità stabilite da ciascuna Regione o Provincia autonoma, dalla Asl o dal medico prescrittore utilizzando la piattaforma web predisposta dall'Istituto Superiore di Sanità, <http://www.epicentro.iss.it/farmaci/CannabisUsoMedico.asp>

Uso medico – esigenze terapeutiche

In considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, che saranno aggiornate ogni due anni, si può affermare 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.

Gli impieghi di *cannabis* ad uso medico riguardano:

- l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali;
- l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace;
- l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;
- l'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;
- l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.

Posologia e metodo di somministrazione

Per ogni paziente in trattamento, sarà possibile utilizzare *cannabis* FM2 con diverse modalità di assunzione: per via orale, come decotto, o per via inalatoria mediante vaporizzatore.

La modalità di assunzione e la posologia vengono stabilite dal medico prescrittore, in funzione del contenuto percentuale di THC e CBD che si intende prescrivere. E' consigliabile iniziare da dosaggi minimi, per poi eventualmente regolare tali dosaggi in funzione sia dell'effetto farmacologico che di eventuali effetti collaterali avversi. L'incremento delle dosi giornaliere è consigliato solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

Uso orale

Nel caso di somministrazione orale, il medico curante indicherà al paziente la modalità e i tempi di preparazione del decotto, la quantità di *cannabis* FM2 e di acqua da utilizzare e il numero di somministrazioni nella giornata secondo le istruzioni riportate di seguito, che saranno incluse nella confezione in commercio. Sulla base dell'esperienza clinica fin qui maturata, si consiglia di cominciare il trattamento da 100 ml di soluzione preparata secondo le modalità che seguono. Eventuali successivi incrementi posologici devono essere individualizzati in base all'effetto.

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 medie di principio attivo (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

Uso inalatorio

Qualora la somministrazione orale non produca gli effetti farmacologici desiderati o quando il medico curante lo ritenga opportuno, è possibile utilizzare il modo di somministrazione per via inalatoria mediante l'utilizzo di un vaporizzatore (dispositivo medico marcato CE) ad aria calda e filtrata. Non sono idonei i comuni apparecchi per aerosol.

Anche nel caso della somministrazione per via inalatoria, il medico curante indica al paziente le quantità di infiorescenze da utilizzare (usualmente 200 mg di infiorescenze), gli intervalli di tempo tra inalazioni successive ed il numero di inalazioni da effettuare nella giornata.

Proprietà farmacodinamiche

Dei diversi fitocannabinoidi presenti nella pianta di *cannabis*, soltanto alcuni sono capaci di interagire in misura differente con i recettori cannabinoidi endogeni CB1 e CB2. Il recettore CB1 è presente nel sistema nervoso centrale e periferico (es. corteccia cerebrale, ippocampo, amigdala, gangli basali, substantia nigra, midollo, interneuroni spinali), ma anche nella milza, nel cuore, nei polmoni, nel tratto gastrointestinale, nel rene, nella vescica e negli organi riproduttori. I recettori CB2 si concentrano nei tessuti e nelle cellule del sistema immune, come i leucociti e la milza, ma anche negli astrociti delle cellule nervose. Il tetraidrocannabinolo (THC) è un agonista parziale di entrambi i recettori CB ed è il responsabile degli effetti psicoattivi della *cannabis* per la sua azione sul recettore CB1; inoltre, il THC agisce anche su altri recettori non CB e su altri target quali canali ionici ed enzimi con potenziali effetti antidolorifici, antinausea, antiemetici, anticinetosici, stimolanti l'appetito e ipotensivi sulla pressione endoculare.

Il cannabidiolo (CBD) manca di psicoattività poiché sembra non legarsi né ai recettori CB1 né ai recettori CB2 in concentrazioni apprezzabili, ma influenza l'attività di altri target quali canali ionici, recettori ed enzimi con un potenziale effetto antinfiammatorio, analgesico, anti nausea, antiemetico, antipsicotico, anti ischemico, ansiolitico e antiepilettico.

Proprietà farmacocinetiche

Indipendentemente dall'uso medico o ricreazionale, le proprietà farmacocinetiche della *cannabis* variano in funzione della dose assunta e della modalità di assunzione.

Si fa presente che nel caso dell'uso medico della *cannabis*, la via di somministrazione e le dosi da utilizzare sono a discrezione del medico curante, tenuto conto delle esigenze terapeutiche del paziente, e che pertanto le proprietà farmacocinetiche saranno funzione delle scelte.

In seguito all'assunzione orale di *cannabis* o di THC sintetico (es. dronabinolo), soltanto il 10-20% di THC entra nel sistema circolatorio a causa di un esteso metabolismo epatico e della limitata solubilità del THC in acqua. Dopo somministrazione orale, sono necessari dai 30 ai 90 minuti per l'inizio dell'effetto farmacologico; l'effetto massimo si ottiene entro le 2-4 ore dopo l'assunzione.

Le concentrazioni plasmatiche di THC variano in funzione della dose assunta. Ad esempio: dopo somministrazione orale di 20 milligrammi di THC si raggiungono concentrazioni plasmatiche massime tra 4 e 11 nanogrammi /millilitro tra una e 6 ore dopo la assunzione orale.

Il CBD mostra una biodisponibilità ed un assorbimento orale simili a quelli del THC. Dopo l'assunzione orale di 10 milligrammi di CBD le concentrazioni di picco sono di 2,5 + 2,2 nanogrammi per millilitro.

In seguito all'assunzione per via inalatoria di *cannabis*, la biodisponibilità del THC varia da un 10 ad un 35%; l'effetto farmacologico inizia dopo pochi minuti e ha un picco massimo a circa un'ora dall'inalazione e un declino in 3-4 ore.

Le concentrazioni plasmatiche massime di THC si hanno entro dieci minuti dalla prima aspirazione. Il numero, la durata e l'intervallo delle aspirazioni influenza le concentrazioni massime plasmatiche e il tempo di picco. Nel caso dell'assunzione per via inalatoria, così come nell'assunzione orale, le concentrazioni plasmatiche di THC variano in funzione della dose inalata. Ad esempio, in seguito all'assunzione per via inalatoria di 16 o 34 milligrammi di THC, le concentrazioni plasmatiche raggiunte entro i primi dieci minuti variano rispettivamente in un range da 50-130 e 70-270 ng THC per ml di plasma dalla somministrazione per scendere al di sotto dei 5 ng/ml dopo due ore dall'ultima inalazione.

Controindicazioni

Il medico curante deve sempre tenere conto del rapporto rischio/beneficio nell'uso medico della *cannabis* considerando che le principali controindicazioni riguardano:

- adolescenti e giovani adulti a causa di alterazioni mentali che sono maggiori durante il completamento dello sviluppo cerebrale;
- individui con disturbi cardio-polmonari severi in quanto l'uso di *cannabis* può provocare ipotensione ma anche ipertensione, sincope e tachicardia;
- individui con grave insufficienza epatica, renale e soggetti con epatite C cronica a causa di un aumentato rischio di sviluppare o peggiorare una steatosi epatica;
- individui con una storia personale di disturbi psichiatrici e/o una storia familiare di schizofrenia in quanto la *cannabis* può provocare crisi psicotiche;
- individui con una storia pregressa di tossicodipendenza e/o abuso di sostanze psicotrope e/o alcol;
- individui con disturbi maniaco depressivi;
- individui in terapia con farmaci ipnotico sedativi, antidepressivi o in generale psicoattivi in quanto la *cannabis* può generare effetti additivi o sinergici;
- donne che stanno pianificando una gravidanza o sono in gravidanza o in allattamento;

Oltre agli effetti sopra menzionati, è importante sottolineare che la *cannabis* è una sostanza immunomodulante ed il suo uso cronico altera l'omeostasi del sistema immunitario.

Effetti collaterali

È importante specificare che laddove esistono numerose evidenze sugli effetti avversi dell'uso ricreazionale di *cannabis*, non ci sono altrettante informazioni nel caso dell'uso medico della *cannabis*. Nei due casi, infatti, i dosaggi e le vie di somministrazione possono essere significativamente differenti.

Gli effetti collaterali più comuni, osservati dopo il consumo ricreazionale di *cannabis*, sono: alterazione dell'umore, insonnia e tachicardia, crisi paranoiche e di ansia, reazioni psicotiche e infine, la sindrome amotivazionale. Quest'ultima consiste in apatia, mancanza di motivazioni, letargia, peggioramento della memoria e della concentrazione e stato di giudizio alterato.

L'uso della *cannabis* in associazione con bevande alcoliche intensifica gli effetti avversi sopra menzionati.

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In generale, è utile raccomandare ai pazienti di conservare la *cannabis* in un luogo sicuro e controllato al fine di evitare il facile accesso a bambini e/o adolescenti.

Gli effetti della *cannabis* sul sistema nervoso centrale possono essere non prevedibili per i nuovi assuntori. Pertanto, si consiglia di assumere la prima dose di preparato in ambiente tranquillo e soprattutto, sempre in presenza di un'altra persona che possa avvertire un sanitario, se necessario. Per i pazienti affetti da gravi patologie cardiache e renali si raccomanda l'assunzione del farmaco sotto supervisione medica, in ambiente sanitario ospedaliero/ambulatoriale.

In nessun caso è raccomandato fumare la preparazione, in quanto è la via di somministrazione più suscettibile di determinare la comparsa di effetti indesiderati.

L'uso della sostanza vegetale può determinare positività ai test antidoping (Legge 376/2000), ai controlli previsti dal Codice della strada (Art. 187 del Codice della Strada: Guida in stato di alterazione psico-fisica per uso di sostanze stupefacenti), o alle procedure per gli accertamenti sanitari stabiliti dall'Accordo stato-regioni dell'8 settembre 2008 sui lavoratori con mansioni a rischio.

La *cannabis* è una tra le sostanze psicotrope d'abuso più utilizzate. Essa può indurre dipendenza complessa, può provocare un danno cognitivo di memoria, cambiamenti di umore e percezioni alterate; può promuovere psicosi.

Infatti, la *cannabis* oltre a possedere un effetto antalgico, è in grado di modulare, in senso additivo, il sistema cerebrale della gratificazione e della ricompensa di qualsiasi individuo.

Questi effetti possono essere "valutati" e vissuti dal soggetto in diversi modi: in alcuni casi non rivestono un'importanza rilevante e non determinano alcuna alterazione dell'equilibrio psichico e comportamentale del soggetto; in altri, invece, possono rappresentare la base per l'inizio di un uso improprio di *cannabis* e dell'instaurazione progressiva di uno stato di dipendenza complessa.

Quando s'impiega la *cannabis* per uso medico, alle dosi terapeutiche raccomandate, solitamente inferiori a quelle per uso ricreativo, e non si utilizzano dosaggi sub-terapeutici, si riduce il rischio di dipendenza complessa. Si ritiene, pertanto, opportuno che il medico prescrittore valuti attentamente, in ogni soggetto eleggibile al trattamento, il dosaggio della sostanza utile nel caso specifico, tenendo conto anche delle aree problematiche correlabili ad un eventuale rischio di dipendenza complessa da *cannabis* del soggetto.

Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa dell'elevato effetto di primo passaggio epatico, in particolare nel caso di somministrazione orale di *cannabis*, possono verificarsi interazioni farmacocinetiche con farmaci, che sono metabolizzati attraverso gli isoenzimi del sistema del citocromo P450. L'uso simultaneo degli inibitori degli enzimi di cui sopra può aumentare la biodisponibilità di delta-9-tetraidrocannabinolo e con questo la possibilità di effetti indesiderati. Sono descritti effetti sedativi sinergici o additivi in seguito alla contemporanea assunzione di sostanze psicotrope come alcol etilico e farmaci come le benzodiazepine, antidepressivi, antiepilettici, barbiturici ed oppiacei.

Il Δ 9-THC è ossidato dalla famiglia dei citocromi P450 (CYP) 2C9, 2C19, e 3A4. Pertanto, le sostanze che inibiscono questi isoenzimi CYP come alcuni antidepressivi (ad esempio, fluoxetina, fluvoxamina, e nefazodone), gli inibitori della pompa protonica (ad esempio cimetidina e omeprazolo), i macrolidi (ad esempio claritromicina ed eritromicina), gli antimicotici (ad esempio itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo, miconazolo), i calcio antagonisti (ad esempio, diltiazem, verapamil), gli inibitori della proteasi HIV (ad esempio ritonavir), amiodarone e isoniazide possono potenzialmente aumentare la biodisponibilità di Δ 9-THC, nonché la possibilità di manifestare effetti collaterali correlati al THC.

D'altra parte, i farmaci che accelerano il metabolismo del $\Delta 9$ -THC attraverso gli isoenzimi 2C9 e 3A4 quali rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, troglitazone, e l'erba di San Giovanni (iperico, *Hypericum perforatum* L.) possono al contrario ridurre la biodisponibilità del THC e quindi la sua efficacia quando usato in un contesto terapeutico.

THC, cannabidiolo (CBD) e cannabinolo (CBN) sono noti per inibire gli isoenzimi CYP, come CYP1A1, 1A2 e 1B1. La cannabis può, quindi, aumentare la biodisponibilità di farmaci metabolizzati da questi enzimi. Tali farmaci comprendono amitriptilina, fenacetina, teofillina, granisetron, dacarbazina, e flutamide.

THC, carbossi- $\Delta 9$ -THC, CBD e CBN in vitro stimolano, e in alcuni casi inibiscono, l'attività del trasportatore dell'efflusso della P-glicoproteina. Ciò suggerisce un potenziale meccanismo aggiuntivo per cui i cannabinoidi possono influenzare l'efficacia e la tossicità dei farmaci co-somministrati. I medici devono, quindi, essere informati di altri farmaci che il paziente sta assumendo e monitorare attentamente i pazienti in trattamento con altri farmaci quando viene assunta la *cannabis*.

Si raccomanda, pertanto, di valutare sempre le possibili interazioni farmacologiche prima di prescrivere preparati magistrali a base di *cannabis*.

Gravidanza e allattamento

Una serie di studi ha dimostrato il passaggio transplacentare e nel latte materno del THC. Pertanto, l'uso di *cannabis* durante la gravidanza e l'allattamento dovrebbe essere evitato.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'uso di cannabis può ridurre il tempo di reazione ed abbassare la capacità di concentrazione. I soggetti in terapia 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 di *cannabis* per uso medico.

Sovradosaggio

Una dose eccessiva di *cannabis* può causare uno stato depressivo o ansioso e può provocare attacchi di panico o psicosi. Questi sintomi dovrebbero scomparire spontaneamente in poche ore. Un eventuale trattamento al sovradosaggio dovrebbe essere indirizzato a curare i sintomi.

Monitoraggio della sicurezza: sistema di fitosorveglianza

La raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione delle preparazioni magistrali a base di cannabis sarà effettuato nell'ambito delle attività del Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale coordinato dall'Istituto superiore di sanità.

Gli operatori sanitari che osservino una sospetta reazione avversa devono fornire all'ISS tempestiva comunicazione della reazione attraverso la scheda di segnalazione ad hoc.

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4615_listaFile_itemName_0_file.pdf

È possibile, inoltre, consultare la pagina dedicata alle relazioni periodiche del monitoraggio delle prescrizioni e della sicurezza.

<http://www.epicentro.iss.it/farmaci/RelazioniPeriodiche.asp>

Per ulteriori informazioni consulta:

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo

Bibliografia di approfondimento

- Amato L, Davoli M, Minozzi L, Mitrova Z, Parmelli E, Saule P, Vecchi S. Systematic reviews on therapeutic efficacy and safety of Cannabis (including extracts and tinctures) for patients with multiple sclerosis, chronic neuropathic pain, dementia and Tourette syndrome, HIV/AIDS, and cancer receiving chemotherapy ASL ROMA 1 - DEPARTMENT OF EPIDEMIOLOGY LAZIO REGION, ROME.
- Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:844-851.
- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2007;13;68:515-521.
- Aggarwal SK, Carter GT, et al. Characteristic of patients with chronic pain access treatment with medical cannabis in Washington States. *J. Opioid Manag* 2008;5:257-286
- Aggarwal SK, Kyashna-Tocha M, Carter GT. Dosing medical marijuana: rational guidelines on trial in Washington State. *MedGen Med.* 2007 Sep 11;9:52.
- Beal JE1, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. J Pain Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Symptom Manage.* 1995 Feb;10(2):89-97
- Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, Morales JO, Murphy R, Powderly W, Plasse TF, Mosdell KW, Shepard KV Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage.* 1997;14:7-14
- Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy.* 2013;33:195-209.
- Carter GT, Flanagan AM, Earleywine M, Abrams DI, Aggarwal SK, Grinspoon L. Cannabis in palliative medicine: improving care and reducing opioid-related morbidity. *Am J Hosp Palliat Care.* 2011;28:297-303.
- Carter GT, Weydt P, Kyashna-Tocha M, Abrams DI. Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing. *IDrugs.* 2004;7:464-470.
- Cichewicz DL Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci.* 2004;74:1317-1324.
- Cinti S. Medical marijuana in HIV-positive patients: what do we know? *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2009 ;8:342-346
- Corey-Bloom JI, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, Gouaux B. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ.* 2012;184:1143-1150.
- Cridge BJ, Rosengren RJ. Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management. *Cancer Manag Res.* 2013;5:301-13.
- Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (4):CD006565.
- Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014;28:216-225.
- Ellis RJ1, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:672-680.
- Giacoppo S, Mandolino G, Galuppo M, Bramanti P, Mazzon E. Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases. *Molecules.* 2014;19:18781-18816.
- Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:495-501.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:327-360.
- Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;5: 545-554.
- Health Canada. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Ottawa: Health Canada; 2013.
- Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* 2007;4:1770-1804.
- Ibegbu AO, Mullaney I, Fyfe L, McBean D. Therapeutic Potentials and uses of Cannabinoid Agonists in Health and Disease Conditions. *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2012; 3: 76-88.
- Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9:413-30.
- Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014;82:1556-63.
- Leung L. Cannabis and its derivatives: review of medical use. *J Am Board Fam Med.* 2011;(4):452-462.
- Lucas P. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. *J Psychoactive Drugs.* 2012;44:125-133.
- Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;4: CD005175.
- Lynch M E, Clark AJ. Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2003 ;25:496-8.
- Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmun Pharmacol.* 2015 ; in press [Epub ahead of print]
- Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;1:CD005029.
- Müller-Vahl KR. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol.* 2013;27:119-124.
- Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, Jamison RN. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain.* 2008;9:254-264.

Pacifici R, Marchei E, Salvatore F, Guandalini L, Busardò FP, Pichini S 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; in press

Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153:199-215.

Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008921.

Robson PJ. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal*. 2014;6:24-30.

Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther*. 2007;29:2068-2079

Smith LA, Jess CE. Cannabinoids for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 11: CD009464.

Tomida I , Pertwee RG, Azuara-Blanco A Cannabinoids and glaucoma *Br J Ophthalmol* 2004;88:708-713

Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study *J Glaucoma*. 2006 ;15:349-353.

Velayudhan L, Van Diepen E, Marudkar M, Hands O, Suribhatla S, Prettyman R, Murray J, Baillon S, Bhattacharyya S. Therapeutic potential of cannabinoids in neurodegenerative disorders: a selective review. *Curr Pharm Des*. 2014;20:2218-2230.

Wilsey B1, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013;14:136-148.

Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M. Medical Marijuana and Chronic Pain: a Review of Basic Science and Clinical Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2015 Oct;19(10):50.

Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician*. 2015 Aug;61(8):e372-81.

Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008 Jan;153(2):199-215.

Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc*. 1964;86:1646-1647.

Demuth D, Molleman A. Cannabinoid signaling. *Life Sci*. 2006;78(6):549-63.

Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367:3364-3378

Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems. *JAMA*. 2015;313(24):2474-2483

Andreae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, Abrams DI, Prasad H, Wilsey B, Indyk D, Johnson M, Sacks HS. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data *J Pain*. 2015 Dec;16(12):1221-32. 3.

Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP, COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. 2015 Dec;16(12):1233-42.

Savage SR, Romero-Sandoval A, Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B, Ware M. Cannabis in Pain Treatment: Clinical and Research Considerations. *J Pain*. 2016 Jun;17(6):654-68.

Choo EK, Feldstein Ewing SW, Lovejoy TI. Opioids Out, Cannabis In: Negotiating the Unknowns in Patient Care for Chronic Pain. *JAMA*. 2016 Nov 1;316(17):1763-1764.