

Cannabis: uso medico e considerazioni bioetiche per la valutazione del rischio

Francesca Vagnoni, Massimo Di Muzio*, Luisa Borgia***

**UOC Farmacia e Farmacologia Clinica, Centro Regionale Allestimento Cannabis – IRCCS-INRCA Ancona*

***Presidente Comitato Sammarinese di Bioetica, CDBIO Consiglio d'Europa*

Introduzione

La Cannabis è stata utilizzata per scopi terapeutici per millenni. Nel corso degli anni, sono stati scoperti i suoi principi attivi, i cannabinoidi, con proprietà farmacologiche utili nel trattamento di diverse patologie. Negli ultimi anni, molti Paesi hanno normato l'impiego a fini terapeutici di Cannabis, compresa l'Italia. Tuttavia, l'utilizzo di Cannabis a fini terapeutici presenta anche rischi e sfide che richiedono una attenta valutazione e un regolamento adeguato. In questo articolo si discuterà degli aspetti botanici, chimico-farmaceutici, legislativi, farmacologici, tossicologici e bioetici di valutazione del rischio dell'utilizzo di Cannabis ad uso medico in Italia.

Parole chiave

Cannabis, farmaco-tossicologia, bioetica, gestione del rischio.

Botanica

La Cannabis appartiene alla famiglia delle Cannabaceae e il suo habitat originario è l'Asia centrale acclimatata e coltivata in diversi altri Paesi, dall'Europa all'America. La coltivazione è limitata e ristretta da accordi e normative nazionali e internazionali [1]. È una pianta erbacea, dioica, annuale o perenne, dotata di notevole variabilità morfo/fisiologica, con forme tardive e precoci, diverse anche per aspetto delle foglie e dei semi. Generalmente presenta lunga radice a fittone, fusto ruvido con altezza variabile, dagli 80 centimetri ai tre metri [2].

I fiori maschili (con gli stami) sono riuniti in pannocchie poste alle ascelle delle foglie. I fiori femminili (con i pistilli) sono riuniti in gruppi di 2-6 (infiorescenze) alla base di brattee formanti spighe.

Non è possibile distinguere il sesso della pianta prima della fioritura: generalmente le maschili sono più alte e meno ramificate.

Moderne applicazioni genetiche e impiego di specifici *marker* permettono di discriminare il sesso di una pianta dioica prima della fioritura.

Sia la *Cannabis sativa* sia la *Cannabis indica*, usate ad uso medico, scientificamente non presentano differenze appartenendo alla specie *Cannabis sativa* L. [3].

I due termini sono utilizzati per identificare le variabilità tra le varietà di *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* principalmente per origini, infiorescenze, tempo di fioritura e effetto farmaco-tossicologico come indicato nella tabella che segue.

Aspetti chimico-farmaceutici

La Cannabis è un fitocomplesso in cui agiscono circa 500 tra cannabinoidi, terpeni, clorofille e alcaloidi, alcuni dei quali presentano attività che non sono ancora chiarite. L'interazione di tutti gli elementi, e non solo l'azione di Δ^9 Tetraidrocanabinolo (THC) e Cannabidiolo (CBD), conferisce alla Cannabis la sua efficacia terapeutica complessiva. Il termine Cannabinoidi fa riferimento a composti a 21 atomi di carbonio. Negli anni '40 furono isolati Canna-

binolo (CBN) e CBD, riuscendo a determinare le caratteristiche strutturali generali di queste sostanze. Il più studiato, anche perché sembra essere il più attivo dal punto di vista psicotropo, è il THC. Ancora non si conoscono gli effetti farmacologici e comportamentali determinati da tutti i Cannabinoidi.

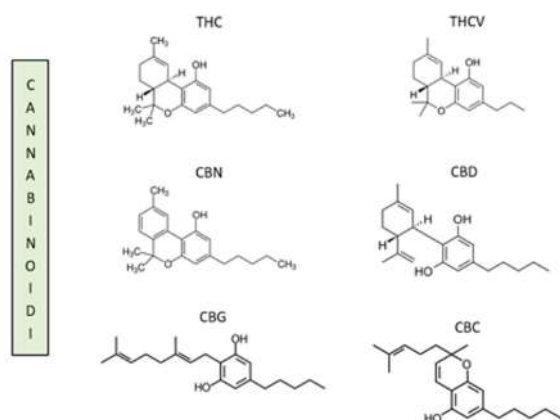
L'esistenza di recettori in grado di riconoscere un cannabinoide sintetico marcato [3H] CP- 55,940 è stata dimostrata nel cervello del ratto. Il legame a questo recettore induceva l'inibizione dell'adenilato ciclasi *in vitro* e attività analgesica *in vivo*. La determinazione del recettore CB1 è stata poi confermata anche nell'uomo. Successivamente è stato identificato un secondo recettore denominato CB2, presente nelle cellule del sistema immunitario.

Le infiorescenze fresche o essiccate "*raw material*" contengono gli acidi cannabinoidici acido tetraidrocanabinolico (THCA) e acido cannabidiolo (CBDA) e non il THC e CBD, che vengono trasformati in questi ultimi prodotti con idonea decarbossilazione (riscaldamento) a 115°C per 40 minuti.

Le caratteristiche chimico-fisiche del THC e CBD sono di essere insolubili in acqua, solubili in rapporto 1:1 in alcol e in acetone, so-

VARIETÀ	ORIGINI	INFIORESCENZE E FIORITURA	EFFETTO
<i>Cannabis indica</i>	Asia centrale e subcontinente indiano (Afghanistan, Pakistan, India del Nord, Tibet, Nepal)	Compatte e robuste, dense, pesanti e fragranti. Tendono a formare ammassi densi intorno ai nodi dei tronchi e dei rami, lasciando spazi liberi (spazi internodali) relativamente ridotti tra un ammasso e l'altro. Fioritura: 45-60 giorni.	L'effetto sembra sottolineare le sensazioni fisiche, (gusto, tatto e l'udito) con effetto di tipo rilassante, a livello sia fisico sia mentale. A dosi più elevate può essere soporifero.
<i>Cannabis sativa</i>	Regioni equatoriali (Tailandia, India del Sud, Giamaica, Messico)	Sono generalmente più grandi della <i>indica</i> . Si sviluppano lungo la lunghezza del ramo, non ammassandosi intorno ai nodi. Una volta essiccate, sono più leggere delle rispettive dell' <i>indica</i> avendo una densità minore. Hanno un odore meno marcato. Fioritura: 60-90 giorni	L'effetto sembra sottolineare sensazioni cerebrali, con effetti energetici. Non causa sonnolenza.

lubili in rapporto di 1:3 in glicerolo e solubili in olii.



Aspetti legislativi

In Italia è in commercio dal 2013 un solo farmaco a base di estratto di *Cannabis sativa* in spray per mucosa orale (SATIVEX®) contenente 27 mg THC e 25 mg di CBD ogni ml, autorizzato per alleviare i sintomi di pazienti adulti affetti da spasticità moderata-grave dovuta alla sclerosi multipla che non hanno manifestato risposta adeguata ad altri medicinali e hanno mostrato un miglioramento.

In Italia, il Decreto del Ministero della Salute del 9 novembre 2015 (GU Serie Generale n. 279 del 30-11-2015) [4] ha disciplinato la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis. Secondo la legge italiana, è possibile allestire preparati magistrali a base di estratti vegetali di infiorescenze femminili di Cannabis. La Cannabis ad uso medico può essere prescritta da medici autorizzati per il trattamento di alcune patologie, tra cui sclerosi multipla, l'HIV/AIDS, dolore cronico e nausea e vomito associati alla terapia oncologica. Le vie di somministrazione delle preparazioni magistrali a base di Cannabis sono la via orale in forma di tisana (decotto) o estratto oleoso da assumere in gocce per via sublinguale e la via inalatoria tramite vaporizzatore.

Si sottolinea che, non avendo tali preparazioni magistrali a base di Cannabis indi-

cazioni terapeutiche autorizzate, devono essere applicate le disposizioni dei commi 3 e 4 dell'articolo 5 del Decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23 [5] (cosiddetta Legge Di Bella) convertito dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94. È importante notare che l'uso di Cannabis ad uso medico in Italia è limitato alla prescrizione medica e non è consentito l'auto-trattamento o l'uso ricreativo.

Farmacologia e modalità di impiego

I cannabinoidi sono i principi attivi della Cannabis. Il THC è il principale cannabinoide psicoattivo, responsabile degli effetti "sbalorditivi" della Cannabis. Il CBD è un altro cannabinoide che non ha effetti psicoattivi, ma ha proprietà antinfiammatorie, anticonvulsivanti e ansiolitiche. Altri cannabinoidi presenti nella Cannabis includono il cannabinolo (CBN), il cannabigerolo (CBG) e il cannabicitrolol (CBL).

Il meccanismo d'azione mediante il quale i cannabinoidi esercitano i loro effetti comporta il legame ai recettori CB1 e CB2 accoppiati a proteine G in tutto il corpo, stimolando il sistema cannabinoide endogeno, alterando i livelli di endocannabinoidi (eCB) e inibendo il rilascio di neurotrasmettitori come l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) e glutammato. I recettori CB1 e CB2 consentono anche altre forme di neuromodulazione, tra cui un aumento del rilascio di dopamina, un ridotto rilascio di acetilcolina e un ridotto rilascio di norepinefrina. Gli eCB sono messaggeri lipidici neuroattivi endogeni che svolgono un ruolo nella ricompensa, nella memoria, apprendimento e vie del dolore. Le più alte concentrazioni di recettori CB1 e CB2 si trovano rispettivamente nel sistema nervoso centrale e nelle cellule immunitarie. I recettori CB1 si trovano principalmente nei terminali nervosi dove svolgono un ruolo nella regolazione retrograda della funzione sinaptica, ma anche nella milza, nel cuore, nei polmoni, nel tratto gastrointestinale, nella vescica e negli organi riproduttori. I CB2 si concentrano

nei tessuti e nelle cellule del sistema immunitario (leucociti e milza), ma anche negli astrociti delle cellule nervose.

Il THC produce effetti su dolore, appetito, digestione, emozioni e processi mentali mediati dal sistema endocannabinoide. Il suo uso è applicabile per molti sintomi e condizioni tra cui: dolore, nausea, spasticità/spasmi, stimolazione dell'appetito, ansia, depressione, disturbo da stress post-traumatico (PTSD) e insonnia. Il CBD ha proprietà anticonvulsivanti, miorilassanti, ansiolitiche, neuroprotettive, antiossidanti e ha dimostrato di ridurre gli effetti ansiogeni e psicoattivi dovuti al THC. IL CBD manca di psicoattività poiché sembra non legarsi ai recettori CB1 né ai CB2, ma influenza l'attività di altri *target* quali canali ionici ed

enzimi con potenziali effetti antidolorifici, antinausea, antiemetici, antipsicotico, anti ischemico, ansiolitico e antiepilettico. Sembra quindi probabile che una combinazione di THC e CBD possa contenere gli effetti collaterali che spesso limitano l'uso del solo THC sintetico o isolato.

Gli effetti avversi acuti e cronici associati all'uso di Cannabis includono tachicardia, ipotensione, paranoia, vertigini, compromissione dello sviluppo cognitivo e delle prestazioni psicomotorie, compromissione dell'attenzione e della memoria, esacerbazione di alcune malattie psichiatriche, lesioni delle vie aeree e malattie polmonari, rischio di dipendenza e dipendenza e riduzione del peso alla nascita, se usato durante la gravidanza [6].

NOME COMMERCIALE	THC	CBD	PREDOMINANZA	PRODUTTORE
Bedrocan	~ 22%	≤ 1%	<i>Sativa</i>	Bedrocan
Bediol	~ 6%	~ 8%	<i>Sativa</i>	Bedrocan ⁸
Bedrobinol	~ 12%	≤ 1%	<i>Sativa</i>	Bedrocan ⁸
Bedica	~ 14%	≤ 1%	<i>Indica</i>	Bedrocan ⁸
Bedrolite	≤ 1%	~ 9%	<i>Sativa</i>	Bedrocan ⁸
FM1	13%-19%	≤ 1%	<i>Sativa</i>	SCFM
FM2	5%-8%	7,5%-12%	<i>Sativa</i>	SCFM ⁹
Pedanos 22:1	~ 22%	≤ 1%	<i>Sativa</i>	Aurora
Pedanos 8:8	~ 8%	~ 8%	<i>Sativa</i>	Aurora ¹⁰

Tipologia di Cannabis per uso medico attualmente disponibili in Italia

Le varietà prescrivibili in Italia sono: Bedrocan, Bediol, Bedrobinol, Bedica, Bedrolite, FM2, FM1, Pedanos 22, Pedanos 1/12, Pedanos 8/8. La differenza fra queste tipologie di Cannabis consiste principalmente nella concentrazione dei due principali cannabinoidi THC e CBD.

Tossicologia

Gli effetti collaterali più comuni della Cannabis sono dovuti al THC: euforia, tachicardia, ipotensione ortostatica, cefalea, vertigini, bruciore e rossore agli occhi, secchezza

delle fauci, debolezza muscolare. Raramente possono manifestarsi crisi paranoiche e di ansia, reazioni psicotiche e sindrome motivazionale (apatia, letargia, peggioramento della memoria e della concentrazione). È sconsigliato il suo uso nei pazienti cardiopatici per il rischio di comparsa di tachicardie. Generalmente dopo alcuni giorni o settimane si sviluppa una tolleranza che permette di aumentare gradualmente la dose. L'uso della Cannabis è generalmente controindicato in caso di gravidanza, allattamento, malattie psicotiche e nei bambini. Il sovradosaggio può determinare depressione o sentimenti di paura e panico, fino alla perdita di conoscenza.

Generalmente, i sintomi scompaiono spontaneamente. L'uso a lungo termine può provocare tossicità respiratoria e cardiovascolare e sindrome da iperemesi da cannabinoidi. L'intensità e la durata dei sintomi è proporzionale alla concentrazione di THC nel sangue.

Dopo l'uso acuto, il THC rimane nel sangue solo per diverse ore prima di essere convertito in un derivato carbossilico del THC che si ripartisce nel grasso, da dove fuoriesce e può essere rilevato nelle urine per settimane dopo l'uso.

L'uso della sostanza vegetale può determinare positività ai test antidoping (Legge 376/2000 [7]), ai controlli previsti dal Codice della strada [8] (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 [9].

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 appropriato, tenendo conto anche delle problematiche correlabili a un eventuale rischio di dipendenza complessa da Cannabis del soggetto.

A causa dell'elevato effetto di primo passaggio epatico, in particolare nel caso di somministrazione orale, 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 THC e con questo la possibilità di effetti indesiderati. Sono descritti effetti sedativi sinergici in seguito alla contemporanea assunzione di sostanze psicotrope come

alcol etilico e farmaci come le benzodiazepine, gli antidepressivi, gli antiepilettici, i barbiturici e gli oppiacei.

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

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

THC, 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.

Segnalazioni di reazioni avverse (fitosorveglianza)

La Cannabis ad uso medico in Italia è soggetta a monitoraggio costante attraverso il sistema di fitosorveglianza, un sistema di sorveglianza e monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso di prodotti fitoterapici tra cui quelli a base di Cannabis. In Italia il sistema di fitosorveglianza è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e prevede la raccolta di dati relativi alle segnalazioni di reazioni avverse e alle intol-

leranze a prodotti a base di piante medicinali. Le informazioni raccolte vengono poi utilizzate per monitorare l'incidenza delle reazioni avverse potenzialmente associate al trattamento e definire meglio il profilo di sicurezza.

I pazienti che utilizzano Cannabis ad uso medico devono essere informati sulla possibilità di segnalare eventuali reazioni avverse e sui canali attraverso i quali farlo. La segnalazione può essere effettuata da parte di medici, operatori sanitari o cittadini attraverso il portale online VigiErbe [10].

Valutazione del rischio e implicazioni bioetiche

L'utilizzo di Cannabis ad uso medico solleva alcune questioni bioetiche. Poiché siamo di fronte ad un uso recente di tale sostanza in ambito terapeutico, non vi sono ancora dati sufficienti per effettuare una adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio, elemento fondamentale per l'attuazione del basilare principio bioetico di beneficiabilità/non maleficenza.

Pertanto, come in tutti i casi di innovazione scientifica che contemplino gradi di incertezza, è necessario basarsi sul principio di precauzione (le misure da adottare devono perseguire concretamente un obiettivo legittimo, rappresentare la soluzione meno invasiva per le persone coinvolte e conseguire un beneficio superiore ai rischi prevedibili) e sul principio di proporzionalità.

La valutazione e la gestione del rischio diventano gli elementi discriminanti non solo per la valutazione bioetica, ma anche per quella medico-legale in merito alle responsabilità, sia degli operatori sanitari, sia dello stesso paziente che assume il preparato.

La prescrizione medica deve basarsi sull'appropriatezza clinica, avendo tuttavia la consapevolezza che c'è ancora una letteratura scientifica limitata in merito e che alcuni utilizzi potrebbero configurarsi come "off label".

Fondamentale è, in questi casi, il rappor-

to medico-paziente basato su un'accurata informazione bidirezionale: non vi deve essere solo una esauriente e comprensibile informazione dal medico al paziente sul trattamento e su possibili opzioni terapeutiche, ma è ineludibile che il paziente informi il medico di ogni farmaco o prodotto (cibo, nutraceutico, erboristico) che assume, nonché sul proprio stile di vita (alcol, tabacco). Ciò al fine non solo di evitare possibili interazioni farmacologiche, ma anche per prevenire possibili abusi o dipendenze della sostanza.

È solo attraverso un quadro completo che si può pervenire a una prescrizione appropriata e che permetta una attenta valutazione e gestione del rischio.

Inoltre, proprio per la carenza di dati a disposizione, è fondamentale la puntuale segnalazione di reazioni avverse sia da parte del paziente, sia da parte del medico, per contribuire ad accrescere la conoscenza di un settore scientifico "in progress".

Analogamente, è necessario informare il paziente sulla conservazione del preparato al riparo da possibili assunzioni accidentali per soggetti minori, incapaci o animali da compagnia.

In merito alle responsabilità professionali, il medico è tenuto a informare esaurientemente il paziente anche sulle differenti proprietà farmacocinetiche che variano in funzione della dose assunta e della modalità di assunzione. È raccomandabile, a tal proposito, predisporre un foglio informativo specifico per ogni tipologia di preparazione congiuntamente al Consenso Informato.

Dal punto di vista farmaceutico è importante che il titolo del prodotto allestito corrisponda alla prescrizione medica, dato che il dosaggio controllato è fondamentale per ottenere un effetto terapeutico. Per garantire ciò è opportuno sottoporre il preparato ad analisi analitiche *ad hoc* [11].

Infine, affinché il problema di responsabilità giuridica dovuta al possesso del preparato e al suo trasporto non ricada in capo al

paziente, è opportuna l'elaborazione di un modulo di consegna che ne attesti la liceità del possesso [12].

Conclusioni

I dati sono ancora insufficienti: vi sono ancora incertezze riguardo alle indicazioni specifiche, alle dosi ideali e agli effetti avversi correlati a questa sostanza quando usata per scopi medici. Gli effetti avversi neurocognitivi come l'apprendimento, la memoria e i deficit psicomotori sono comuni anche con un uso a breve termine e a basso dosaggio di Cannabis a uso medico, ma sembrano ben tollerati. Le conseguenze a lungo termine della Cannabis stessa rimangono sconosciute [13]. Con un maggiore uso della Cannabis terapeutica come terapia farmacologica per il dolore, nasce la necessità di approfondite valutazioni rischi-benefici, che tengano conto dei possibili effetti collaterali significativi della Cannabis [14]. Pertanto, sono necessari ulteriori studi sull'uomo, ben progettati con una grande dimensione del campione e un periodo di *follow-up* più lungo per confermare il ruolo delle piante medicinali e dei loro metaboliti nella gestione della sclerosi multipla [15], oltre a studi pre-clinici avanzati, a *clinical case reports* e corsi di formazione specifici nel settore farmaco-tossicologico. Ad integrazione dei risvolti clinici connessi all'uso medico della Cannabis, anche l'analisi bioetica sottolinea l'importanza di un'accurata valutazione dei rischi e la necessità di introdurre mezzi volti ad attenuare implicazioni medico-legali, a tutela del paziente e dei professionisti sanitari coinvolti.

Note

1. UNODC, *World Drug Report 2009* – Fonte: Calcoli UNODC con dati Fao Ecocrop.
2. Fonte: Presidenza del Consiglio dei Ministri. Dipartimento delle politiche antidroga, 2016.
3. Muro A, Cladellas R, Castellà J. Cannabis and Its Different Strains. *Exp Psychol.* 2021 Mar;68(2):57-66. doi: 10.1027/1618-3169/a000510. Epub 2021

Jun 22. PMID: 34155905.

4. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/11/30/15A08888/sg> (Ultimo accesso 18/03/2023).
5. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1998/05/08/098A3335/sg> (Ultimo accesso 18/03/2023).
6. Management of Substance Abuse. World Health Organization; 2014. Available at: http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/ (Ultimo accesso: 18/03/2023).
Cannabis and Cannabinoids. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850895/> (Ultimo accesso: 18/03/2023).
7. <https://antidroga.interno.gov.it/wp-content/uploads/2019/05/L.-14-dicembre-2000-n.-376-.pdf> (Ultimo accesso: 18/03/2023).
8. <https://www.aci.it/i-servizi/normative/codice-della-strada/titolo-v-norme-di-comportamento/art-187-guida-in-stato-di-alterazione-psico-fisica-per-uso-di-sostanze-stupefacenti.html#:~:text=187.-,%20Guida%20in%20stato%20di%20alterazione%20psico%2Dfisica%20per%20uso%20di,sei%20mesi%20ad%20un%20anno> (Ultimo accesso: 18/03/2023).
9. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/10/08/08A07139/sg> (Ultimo accesso: 18/03/2023).
10. <https://www.vigierbe.it/> (Ultimo accesso: 18/03/2023).
11. Su tale aspetto, Il Centro Regionale di Allestimento della Cannabis (CRAC) della Regione Marche presso l'UOC di Farmacia e Farmacologia Clinica dell'Ospedale Geriatrico "U. Sestili" IRCCS-IRCA di Ancona, tenendo conto della variabilità delle preparazioni, ha standardizzato le preparazioni e ha effettuato, quando usate le infiorescenze per l'allestimento, analisi gascromatografica e spettrometria di massa. Con l'utilizzo dell'estratto oleoso di Cannabis al 15%, non essendo più necessaria l'analisi dell'oleolita, il CRAC ha provveduto a elaborare una procedura operativa ad hoc per controllo del dosaggio.
12. Per tale problematica, il CRAC ha elaborato, in accordo con le Autorità di Polizia e giudiziarie, un proprio modulo di consegna da rilasciare al paziente, bilingue (italiano/inglese), che gli consente di poter trasportare il preparato nel tragitto ospedale/casa o durante eventuali viaggi con i diversi mezzi di trasporto (auto, aerei, navi, treni).
13. 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. PMID: 26505059; PMCID: PMC4541447.
14. Hill KP, Palastro MD, Johnson B, Ditre JW. Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017 May 1;2(1):96-104. doi: 10.1089/can.2017.0017. PMID: 28861509; PMCID: PMC5549367.
15. Farzaei MH, Shahpiri Z, Bahramsoltani R, Nia MM, Najafi F, Rahimi R. Efficacy and Tolerability of Phytomedicines in Multiple Sclerosis Patients: A Review. *CNS Drugs.* 2017 Oct;31(10):867-889. doi: 10.1007/s40263-017-0466-4. PMID: 28948486.