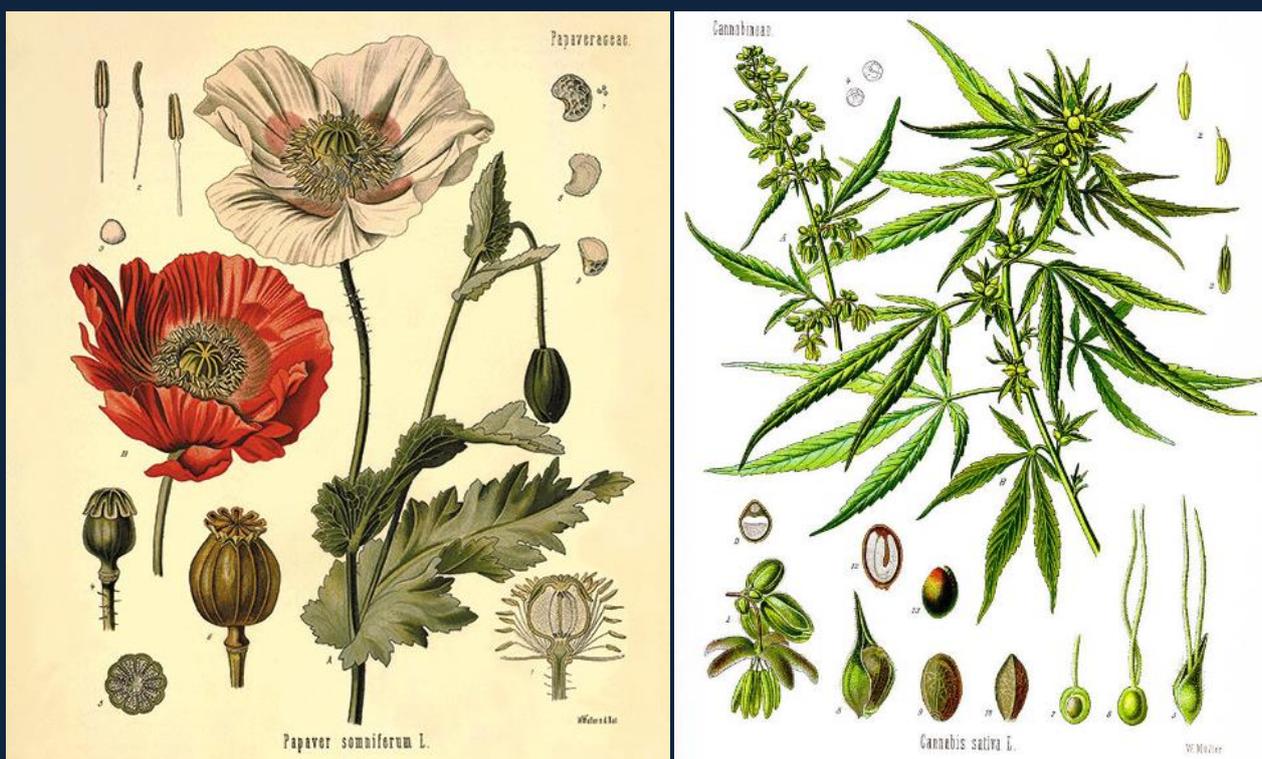


# FARMACI OPIOIDI E CANNABIS NELLA TERAPIA DEL DOLORE

Ettore Novellino



Arturo Cuomo   Agnese Miro   Enrica Menditto   Valentina Orlando  
Francesca Guerriero   Roberto Colonna   Vincenzo Iadevaia

Federico II University Press



FedOA Press





Università degli Studi di Napoli Federico II  
Phármakon

2



*FARMACI OPPIOIDI E CANNABIS  
NELLA TERAPIA DEL DOLORE*

Federico II University Press



fedOA Press

Farmaci oppioidi e Cannabis nella terapia del dolore /  
Ettore Novellino, Arturo Cuomo, Agnese Miro, Enrica Menditto, Valentina Orlando,  
Francesca Guerriero, Roberto Colonna, Vincenzo Iadevaia. –  
Napoli : FedOAPress, 2018.

226 p. ; 24 cm – (Phármakon ; 2)

Accesso alla versione elettronica:  
<http://www.fedoabooks.unina.it>

ISBN: 978-88-6887-025-6

DOI: 10.6093/978-88-6887-025-6

#### Comitato scientifico

Ettore Novellino (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Romano Silvestri (Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco, Università La Sapienza, Roma), Federico Da Settimo Passetti (Dipartimento di Farmacia, Università di Pisa), Kessle Horst (Institute for Advanced Study, TU München (DO), Zoe Waller (School of Pharmacy, University of East Anglia, Norwich (UK), Udaya Kiran Marelli (Central NMR Facility CSIR-National Chemical Laboratory, Maharashtra (IND), Gorka Basañez (Biofisika, Basque Centre for Biophysics (ES), Marianna Yakubovskaya (Department of Chemical Carcinogenesis, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, RUS), Vittorio Limongelli (Institute of Computational Science, Università della Svizzera Italiana (CH), Maurizio Botta (Dipartimento Biotecnologie chimica e farmacia, Università di Siena), Claudia Martini (Dipartimento di Farmacia, Università di Pisa), Luciana Marinelli (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Antonio Randazzo (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Sandro Cosconati (Dipartimento di Scienze e tecnologie ambientali, biologiche e farmaceutiche, Università della Campania, Luigi Vanvitelli)

L'immagine di copertina è stata creata a partire da quelle presenti in O. W. Thomé, *Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz* (1885), e M. Gürke, F. E. Köhler, G. Pabst, G. Schellenberg, M. Vogtherr, *Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläutendem Texte: Atlas zur Pharmacopoea germanica, austriaca, belgica, danica, helvetica, hungarica, rossica, suecica, Neerlandica, British pharmacopoeia, zum Codex medicamentarius, sowie zur Pharmacopoeia of the United States of America* (1887). Entrambe le immagini sono tratte da Wikipedia (<[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:K%C3%B6hler%27s\\_MedizinalPflanzen\\_in\\_naturgetreuen\\_Abbildungen\\_mit\\_kurz\\_erl%C3%A4uterndem\\_Texte\\_\(Plate\\_37\)\\_\(6972241046\).jpg?uselang=it#globalusage](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:K%C3%B6hler%27s_MedizinalPflanzen_in_naturgetreuen_Abbildungen_mit_kurz_erl%C3%A4uterndem_Texte_(Plate_37)_(6972241046).jpg?uselang=it#globalusage)> e <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illustration\\_Cannabis\\_sativa0.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illustration_Cannabis_sativa0.jpg)> data di ultima consultazione, 14 novembre 2017).

© 2018 FedOAPress – Federico II University Press II

Università degli Studi di Napoli Federico II  
Centro di Ateneo per le Biblioteche “Roberto Pettorino”  
Piazza Bellini 59-60  
80138 Napoli, Italy  
<http://www.fedoapress.unina.it/>

Published in Italy

Gli E-Book di FedOAPress sono pubblicati con licenza  
Creative Commons Attribution 4.0 International

## CAPITOLO PRIMO

### *Dolore e appropriatezza terapeutica*

1.1 Introduzione	1
1.2 Definizione del dolore	2
1.3 Il dolore cronico	4
1.4 La bioetica nella cura del dolore	5
a) Il dolore nella fase terminale della vita	6
b) Il dolore post-operatorio	6
c) Il dolore nel parto	7
d) Il dolore in pediatria	7
e) Il dolore nell'anziano	7
1.5 Approccio farmacologico al dolore	8
1.6 Terapia del dolore	12
1.7 Le terapie adiuvanti	18
a) Terapie adiuvanti farmacologiche	19
b) Terapie adiuvanti non farmacologiche	20
1.8 Analisi di consumo dei farmaci analgesici oppioidi	21

## CAPITOLO SECONDO

### *Stupefacenti, una normativa in evoluzione*

2.1 Controllo internazionale degli stupefacenti e convenzioni	25
2.2 Cronologia delle principali norme sugli stupefacenti in Italia	27
2.3 Le nuove tabellazione delle sostanze stupefacenti: la Legge n. 79 del 2014	33
2.4 Tabella I	34
2.5 Tabella II	37
2.6 Tabella III	38
2.7 Tabella IV	38
2.8 Tabella dei Medicinali	40
2.8.1 Tabella dei Medicinali, Sezione A	41
2.8.2 Prescrizione e dispensazione: Tabella dei Medicinali, Sezione A e Allegato III-bis	44
2.8.3 Prescrizioni: obblighi dei medici chirurghi e veterinari	47

2.8.4 Dispensazione: obblighi farmacista	47
2.8.5 Prescrizione e Dispensazione di particolari principi attivi	48
a) Flunitrazepam	48
b) Metilfenidato	49
c) Nandrolone	49
2.8.6 Farmaci impiegati nella disassuefazione dagli stati di tossicodipendenza (Tabella dei Medicinali, Sezione A)	50
2.8.7 Dispensazione Frazionata	50
2.9 Tabella dei Medicinali, Sezione B	51
2.10 Tabella dei Medicinali, Sezione C	53
2.11 Tabella dei Medicinali, Sezione D	54
2.12 Tabella dei Medicinali, Sezione E	57
2.13 Trasporto stupefacenti dei cittadini da/per l'esterno	58
2.14 Stupefacenti prescritti con ricetta magistrale	63
2.15 Approvvigionamento di farmaci stupefacenti da parte dei medici chirurghi e dei medici veterinari	64
a) Approvvigionamento con modulo specifico	64
b) Approvvigionamento con autoricettazione	65
2.16 Approvvigionamento obbligatorio per strutture riconosciute	67

### **CAPITOLO TERZO**

#### *La gestione degli stupefacenti nella farmacia privata, pubblica e ospedaliera*

3.1 Gestione dei medicinali stupefacenti in farmacia	69
3.2 Approvvigionamento dei medicinali stupefacenti in farmacia	69
3.3 Approvvigionamento degli stupefacenti con buono acquisto per via telematica	75
3.4 Chiarimenti sulla firma del buono acquisto	78
3.5 Disposizioni per la consegna, il trasporto, la registrazione, la custodia e la distruzione dei medicinali stupefacenti in farmacia	79
3.6 Procedure per la distruzione dei medicinali stupefacenti	79
3.7 Registro di entrata e uscita dei medicinali stupefacenti in farmacia	81
a) Formato del registro	82
b) Vidimazione	83
c) Norme d'uso	84
3.8 Custodia del registro e dei documenti giustificativi	85
3.9 Modalità di compilazione del registro di entrata e di uscita	86
a) Modalità di compilazione	87
b) Intestazione pagine	87
c) Unità di misura	87
d) Ordine cronologico	88
e) Giacenza	88
f) Numerazione progressiva	88
g) Tempi di registrazione	88

h) Dispensazione e dispensazione frazionata	88
i) Scritture di fine pagina in corso d'anno	88
j) Riporto in corso d'anno	89
k) Lacune o spazi bianchi	89
l) Correzioni	89
m) Chiusura di fine anno	89
n) Sostanze o prodotti stupefacenti scaduti o invendibili	89
o) Smarrimento documentazione (per le farmacie)	90
3.10 Gestione documentazione stupefacenti in caso di cambio direzione tecnica o di trasferimenti della farmacia	90
3.11 La vigilanza sulle farmacie	91
3.12 Smaltimento farmaci stupefacenti residuati a domicilio del paziente per interruzione del trattamento o decesso	92
3.13 Compilazione simulata del registro stupefacenti	92

## **CAPITOLO QUARTO**

### *La Cannabis, una storia stupefacente e attuale*

4.1 Cannabis: caratteristiche botaniche	107
4.2 Una breve storia della Cannabis	109
4.3 Utilizzi umani della Cannabis	112
a) Tessile	112
b) Carta	114
c) Semi e oli	114
d) Voluttuario	116
e) Terapeutico	116
4.4 Aspetti farmacologici della Cannabis	116
4.5 Tipologia di cannabinoidi	117
a) Cannabinoidi naturali o fitocannabinoidi	118
b) Cannabinoidi sintetici	118
c) Cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi)	119
4.6 Effetti dei cannabinoidi naturali e sintetici	121
4.7 Effetti degli endocannabinoidi	122
4.8 Cannabis, eventi avversi e dipendenza	124

## **CAPITOLO QUINTO**

### *La Cannabis in terapia: riferimenti normativi di carattere generale*

5.1 Il Codice Comunitario per medicinali a uso umano	127
5.2 Preparati galenici magistrali e officinali	128
a) Preparazioni galeniche magistrali o formulazioni magistrali	129
b) Preparato officinale o formula officinale	131
5.3 Formulario galenico ospedaliero	134

5.4 Il laboratorio galenico	134
5.5 Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali	136
5.6 Ricetta medica per medicinali a uso umano	137
5.7 Ricetta non ripetibile	139
5.8 Prescrizioni medicinali off-label	139

## **CAPITOLO SESTO**

### *Cannabis terapeutica, percorso normativo e prescrizioni magistrali del medico*

6.1 Inquadramento normativo sull'uso medico della Cannabis	141
6.2 Il progetto Cannabis FM2	144
6.3 Possibili impieghi di Cannabis a uso medico	145
6.4 Tabellazione dei medicinali di origine vegetale e di sintesi a base di Cannabis	146
A.1. Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis - prodotti d'importazione	147
A.2. Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis – produzione italiana	148
A.3. Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis - medicinale di origine vegetale con AIC commercializzato in Italia	148
B. Medicinali di sintesi a base di Cannabis	149
6.5 Uso medico della Cannabis: prescrizioni magistrali	149
6.6 Monitoraggio ed epidemiologia delle prescrizioni di Cannabis	152

## **CAPITOLO SETTIMO**

### *Cannabis terapeutica, preparazioni magistrali in farmacia*

7.1 Preparazioni magistrali di Cannabis in farmacia	159
7.2 Approvvigionamento sostanze di origine vegetale a base di Cannabis	160
7.3 Registrazione della movimentazione dei prodotti di origine vegetale a base di Cannabis	163
7.4 Allestimento del preparato magistrale a base di Cannabis	163
7.5 Confezionamento, etichettatura e tariffazione	165
7.6 Preparazioni magistrali della Cannabis: appropriatezza prescrittiva e tecniche di preparazione	167
7.7 Soluzione oleosa di Cannabis o estratti di Cannabis in olio	169
7.8 Dispensazione della preparazione magistrale	169

<b>GLOSSARIO</b>	173
<b>APPENDICE LEGISLATIVA</b>	
<i>Testo Unico sugli stupefacenti</i>	179
Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309	
<i>Decreto del 9 novembre 2015</i>	191
Funzioni di Organismo statale per la Cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972	
<i>Circolare del Ministero della salute 0del 22 febbraio 2017</i>	205
Trasmissione del documento recante raccomandazioni ai medici prescrittori di Cannabis FM2 prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze secondo le normative dell'UE in materia di sostanze attive, certificata GMP secondo le Good manufacturing practices dell'UE	
<i>Circolare del Ministero della salute del 23 marzo 2017</i>	215
Istruzioni operative in merito all'applicazione del Decreto Ministeriale 11 febbraio 1997 relativo alle modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero	
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	221



*Il dolore non è affatto un privilegio, un segno di nobiltà, un ricordo di Dio. Il dolore è una cosa bestiale e feroce, banale e gratuita, naturale come l'aria.*

Cesare Pavese, *Il mestiere di vivere*



# Capitolo Primo

## Dolore e appropriatezza terapeutica

### 1.1 INTRODUZIONE

La terapia del dolore è un approccio terapeutico che negli ultimi anni ha acquisito rilevanza sia in ambito medico, sia nelle convinzioni salutistiche dell'opinione pubblica, occupando un ruolo strategico nella programmazione sanitaria nazionale e regionale. Non stupisce, dunque, che la cosiddetta “cultura della sofferenza”, intesa come accettazione passiva del dolore, sia stata di fatto ripudiata. Anche perché il concetto di salute ha acquisito, a partire dal secondo dopoguerra, una valenza più ampia che non si rivolge più solo all'assenza di malattia, ma a una prospettiva più ampia di benessere. Non a caso, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) definisce la salute «uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non la semplice assenza dello stato di malattia o infermità»<sup>1</sup>.

La scienza medica contemporanea ha ingaggiato, attraverso un approccio interdisciplinare, una vera e propria lotta contro il “dolore inutile”. Ciononostante, in Italia, le terapie del dolore sono talvolta considerate strategie accessorie all'interno di una cura. A differenza di altri paesi, come per esempio gli Stati Uniti d'America, dove già da tempo non alleviare il dolore al paziente è considerata una pratica medica scorretta, il medico italiano è portato a scegliere, spesso, un'azione di contrasto solo al momento dell'insorgenza del dolore.

I dati OsMed del 2016 hanno però mostrato una sensibile inversione di tendenza; da questo rapporto si evince infatti che l'andamento dei consumi dei farmaci oppioidi sia in leggera crescita<sup>2</sup>. Questo incremento è imputabile ai provvedimenti legislativi che sono stati attuati all'interno di un progetto denominato “Verso un ospedale senza dolore”. Questo progetto, nato in un ospedale di Montreal nel 1992<sup>3</sup>, ha ricevuto l'appoggio ufficiale del Centro regionale panamericano dell'OMS ed è stato poi esportato, con la coordinazione dall'associazione internazionale “Ensemble contre la douleur”, in Francia, Svizzera, Belgio, Spagna, Stati Uniti d'America, Congo e, appunto, Italia,

<sup>1</sup> *Costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità*, p. 1. <<http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf>> (data di ultima consultazione, 19 settembre 2017. Da ora in avanti per ogni sito web citato non verrà più riportata la data di ultima consultazione, considerando quella poc'anzi indicata come riferimento sottinteso). La Costituzione dell'OMS, adottata al termine della Conferenza Internazionale sulla Salute tenutasi a New York dal 19 giugno al 22 luglio 1946, è stata firmata il 22 luglio 1946 dai rappresentanti dei sessantuno Stati allora aderenti ed è entrata in vigore il 7 aprile 1948. Gli emendamenti ventisei, ventiquattro, trentanove e cinquantasei sono stati invece approvati rispettivamente il 3 febbraio 1977, il 20 gennaio 1984, l'11 luglio 1994 e il 15 settembre 2005.

<sup>2</sup> Il rapporto OsMed 2016 segnala un incremento nel 2015, rispetto all'anno precedente, dello 0,5% del consumo dei farmaci per il dolore (cfr., Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. 2017. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Gennaio-Settembre 2016*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, pp. 478-480).

<sup>3</sup> Il progetto “Verso un ospedale senza dolore” fu ideato nel 1992 nell'ospedale St. Luc di Montreal (Canada) con l'obiettivo di modificare le attitudini e il comportamento dei professionisti sanitari e, allo stesso tempo, dei malati ricoverati (cfr., Besner G, Rapin C.H. 1993. “The hospital. Creating a pain-free environment (a program to improve pain control in hospitalized patients).” *J Palliative Care*, n. 9: pp. 51-52).

I principi teorici che sostengono “Verso un ospedale senza dolore” sono i seguenti:

- il dolore è un problema trasversale a tutti i settori specialistici presenti negli ospedali;
- la campagna deve coinvolgere tutto l'ospedale;
- occorre dare sollievo a ogni tipo di dolore all'interno dell'ospedale;
- è essenziale che alla campagna partecipi la cittadinanza.

Nel settembre del 2000, a partire da questi principi, il Ministero della Sanità ha istituito una commissione di studio, “Ospedale senza dolore”, che ha elaborato delle linee guida che sono state approvate il 24 maggio 2001 dalla Conferenza Stato-Regioni e pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale il 29 giugno 2001. In seguito, nel 2010 è stata approvata la Legge n. 38 che, ribadendo l'obbligo etico dei medici di trattare il dolore dei pazienti, sancisce il diritto per il cittadino di poter accedere a cure palliative e alla terapia del dolore. Suddetta legge, inoltre, identifica percorsi istituzionali per sviluppare una rete di servizi e strutture dedicate al coordinamento di questo tipo di terapie<sup>4</sup>.

Questa normativa ha rivoluzionato l'approccio culturale e organizzativo all'inguaribilità e rappresenta un nuovo sistema di welfare, pensato come risposta a un quadro sociale che, pur giovandosi di un significativo aumento delle aspettative di vita, si qualifica per una collettività emotivamente sempre più fragile.

## 1.2 DEFINIZIONE DEL DOLORE

Il dolore è una sensazione soggettiva di sofferenza che, fin dagli albori dell'umanità, ha contraddistinto l'esistenza dell'individuo. Avendo un carattere soggettivo, è piuttosto difficile assegnare al dolore una definizione univoca. L'International Association for the Study of Pain (IASP), per esempio, lo descrive come «un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a un danno tissutale, in atto o potenziale, o descritto in termini di danno»<sup>5</sup>. Richard Mannion e Clifford Woolf, invece, sostengono che il dolore sia un fenomeno non soltanto sensoriale, ma di natura complessa, in cui agisce una componente **percettiva (nocicezione)**, scandita dalla ricezione e dal trasporto di uno stimolo elettrico operato dal Sistema Nervoso Centrale (SNC), e da una componente **esperienziale**, vale a dire connessa all'esperienza personale del dolore provato da un determinato soggetto<sup>6</sup>.

A questo proposito, risultano interessanti alcune considerazioni sviluppate in ambito clinico:

- il dolore fisiologico, come sintomo vitale/esistenziale, è un sistema di difesa che si attiva come un segnale d'allarme in risposta a una lesione tissutale;
- il dolore diventa patologico quando si automantiene, perdendo il significato iniziale e diventando a sua volta una malattia.

Dal punto di vista della durata temporale, il dolore può essere considerato:

- **TRANSITORIO**. Quando vi è un'attivazione dei nocicettori (corpuscoli responsabili della trasmissione degli stimoli dolorosi), senza danno tissutale. Questo tipo di dolore scompare con la cessazione dello stimolo.

<sup>4</sup> Nello specifico, la Legge n. 38 del 15 marzo 2010 stabilisce che il Ministero dell'Istruzione e della Ricerca, di concerto col Ministero della Salute, individui specifici percorsi formativi, multidisciplinari e multiprofessionali, in materia di cure palliative e di terapia del dolore (cfr. art. 8, Legge n. 38 del 15 marzo 2010). Oltre a ciò, obbliga il personale sanitario a registrare nella cartella clinica l'intensità del dolore rilevato, di monitorarne ogni giorno l'evoluzione nel corso del ricovero, la tecnica analgesica attuata, i farmaci utilizzati e il risultato conseguito (cfr. art. 7, Legge n. 38 del 15 marzo 2010).

<sup>5</sup> Merskey H., Bogduk N. 1994. *Classification of Chronic Pain*. Seattle: IASP Press, pp. 209-214. <<http://www.iasp-pain.org/Education/content.aspx?ItemNumber=1698>>.

<sup>6</sup> Cfr., Mannion RJ., Woolf CJ. 2000. “Pain mechanisms and management: a central perspective.” *Clinical Journal of Pain*, n. 16 (settembre): pp. 144-156.

- **ACUTO.** Quando vi è un dolore nocicettivo di breve durata in cui il rapporto di causa-effetto è evidente. Nel dolore acuto per effetto di una causa esterna o interna si ha una fisiologica attivazione dei nocicettori. Questo tipo di dolore è generato da un danno tessutale e scompare con la riparazione di suddetto danno. Il dolore acuto si può manifestare in **forma recidivante** (come per esempio avviene con la cefalea) o in **forma persistente** quando lo stimolo nocicettivo o della nocicezione rendono il dolore, appunto, persistente.
- **CRONICO.** È un tipo di dolore associato a modificazioni della personalità e dello stile di vita del paziente, caratterizzato da fattori di mantenimento indipendenti dall'azione dei nocicettori.

Infine, è necessario fare alcune considerazioni sul dolore di tipo oncologico. Il dolore del paziente con neoplasia è stato definito come “dolore totale”, inteso come sofferenza del paziente e della sua famiglia nel corso della malattia neoplastica<sup>7</sup>. Nell'ambito di tale definizione intervengono sia componenti legate alla “fisicità” dei sintomi sia componenti psicologiche, sociali e spirituali (figura 1).

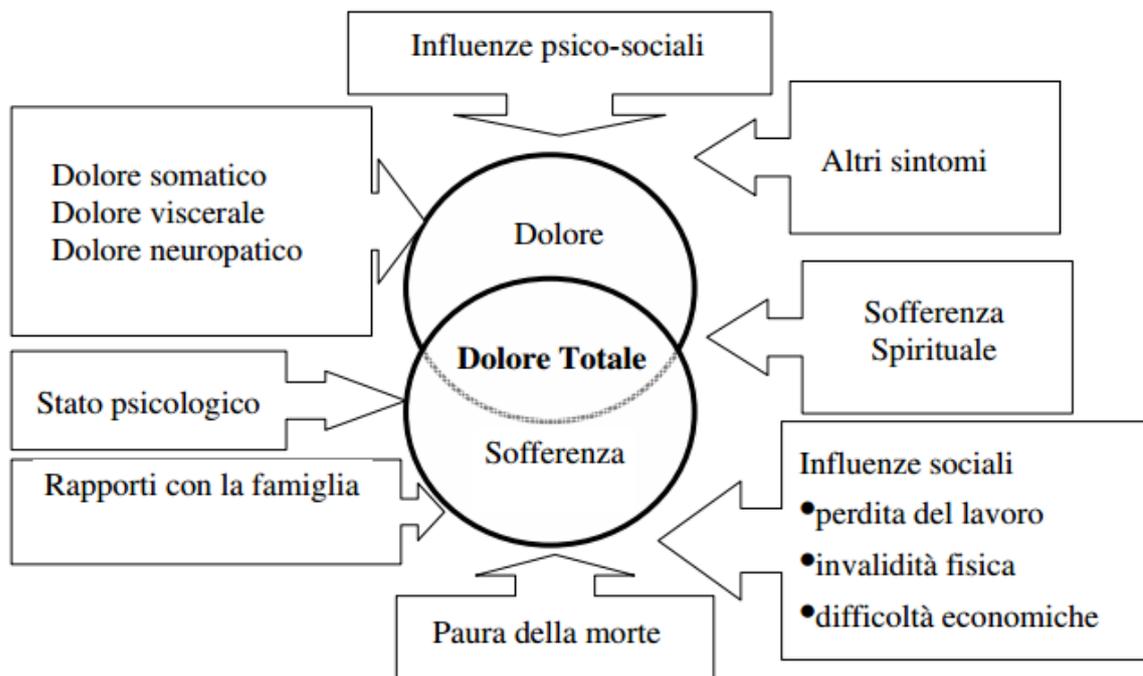


Figura 1 - Le sorgenti del dolore

Fonte: Tassinari D., Maltoni M. 2009. “La medicina palliativa: una cura globale per la qualità della vita”<sup>8</sup>.

Uno degli aspetti più complessi nel valutare l'efficacia di un trattamento con cure palliative è rappresentato dal rapporto tra controllo del sintomo e qualità della vita del paziente. Senza entrare nel merito delle specifiche interrelazioni tra le due componenti, si può affermare che il controllo del dolore deve essere inteso condizione necessaria per migliorare la qualità della vita del paziente ma, per quanto essenziale nella presa in carico dell'ammalato oncologico, non può essere assunto quale obiettivo unico della cura. La cura deve infatti tener presente anche i bisogni del paziente e della sua famiglia al fine di mettere a punto un programma interdisciplinare di assistenza, con il contributo di molteplici figure professionali e di supporto<sup>9</sup>.

<sup>7</sup> Cfr., Cherny N. 2004. “The problem of suffering”. In Doyle D., Hanks G., Cherny N., Calman K., *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, Oxford: Oxford University Press, pp. 7-14.

<sup>8</sup> Tassinari D., Maltoni M. 2009. “La medicina palliativa: una cura globale per la qualità della vita”. In Cetto GL. (a cura di), *La dignità oltre la cura. Dalla Palliazione dei sintomi alla dignità della persona*, Milano: Franco Angeli, p. 31.

<sup>9</sup> Cfr., *ibidem*. Si veda anche Johnson M., Collett B., Castro-Lopes JM. 2013. “The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey.” *Journal of Pain Research* 6: pp. 393-401.

### 1.3 IL DOLORE CRONICO

Il dolore cronico è stato da sempre considerato come sintomo malattia. In realtà, il dolore cronico deve essere considerato come una “malattia” a sé stante. La sua cronicità non è legata a un criterio temporale, bensì a un criterio fisiopatologico.

Il dolore cronico in Europa colpisce oggi un adulto su cinque<sup>10</sup> e si stima che in Europa vi siano oltre 95 milioni di persone affette da questo problema, vale a dire circa il 20% della popolazione adulta, percentuale più che doppia rispetto alle persone che soffrono di diabete (figura 2).

Paese	Prevalenza %
 Danimarca	16 – 20%
 Finlandia	19 – 48%
 Francia	15 – 32%
 Germania	17 – 45%
 Olanda	18 – 25%
 Norvegia	26 – 30%
 Spagna	12 – 23%
 Svezia	18 – 54%
 Regno Unito	13 – 50%
 Irlanda	13%
 Svizzera	16%
 Austria	21%
 Belgio	23%
 Italia	26%

Figura 2 - La prevalenza in Europa del dolore cronico

FONTE MODIFICATA: JOHNSON M., COLLETT B., CASTRO-LOPES JM.” THE CHALLENGES OF PAIN MANAGEMENT IN PRIMARY CARE: A PAN-EUROPEAN SURVEY”.

Da uno studio pubblicato su *European Journal of Pain* nel 2006 e condotto in sedici Paesi dell’Unione Europea, attraverso il metodo CATI (Computer Assisted Telephone Interview) è stato possibile effettuare una disamina su vari aspetti del dolore stesso. In particolare, emerge che solo il 12% degli intervistati dichiara di soffrire di dolore cronico da meno di due anni, mentre quasi il 60% dichiara di soffrire di dolore cronico dai 2 ai 15 anni e circa il 20% dichiara di soffrire di dolore cronico da 20 anni o più. In generale, la durata media del dolore in Europa risulta pari a 7 anni. Per quanto riguarda la tipologia di dolore riscontrato, il tipo più frequente risulta essere il mal di schiena, che interessa circa la metà di coloro che soffrono di dolore cronico, seguito da dolori articolari e dolori reumatici. Un dato allarmante riguarda l’intensità del dolore. Infatti, più del 60% degli intervistati dichiara di soffrire di dolore moderato e più del 30% dichiara di soffrire di dolore severo<sup>11</sup>.

<sup>10</sup> Cfr., Breivik H., Collet B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. 2006. “Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment.” *European Journal of Pain* 10: pp. 287-333. <<http://www.pae-eu.eu/wp-content/uploads/2013/12/Survey-of-chronic-pain-in-Europe.pdf>>.

<sup>11</sup> Cfr., *ibidem*.

Il dolore cronico ha un effetto negativo significativo sulla qualità di vita dei pazienti, poiché impatta su quelle che sono le normali attività quotidiane e, in particolare, sulle capacità lavorative degli individui. Chi è affetto da dolore cronico, infatti, si assenta con maggiore frequenza dal lavoro ed è anche costretto ad abbandonarlo più precocemente rispetto agli altri. In Europa i giorni di assenza per malattia dovuti al dolore sono stimati in circa 500 milioni, comportando un onere economico di almeno 35 miliardi di euro annui a causa dell'assenteismo. Il costo totale a carico dei Sistemi Europei per il dolore cronico è di gran lunga più elevato. Esso è pari a circa 300 miliardi di euro/anno<sup>12</sup>. In Italia, il costo sociale del dolore cronico risulta pari a 36,4 miliardi di euro/anno, corrispondenti al 2,3% del PIL<sup>13</sup>. Nello specifico, il costo medio paziente/anno risulta pari a € 4556, di cui circa il 30% è attribuibile ai costi diretti (€ 1400) mentre il 70% è attribuibile ai costi indiretti (€ 3156)<sup>14</sup>. In realtà, al fine di valutare il reale impatto socio-economico del dolore, bisognerebbe stimare anche i costi intangibili che impattano negativamente sulla qualità di vita del paziente affetto da dolore cronico. Infatti, il paziente affetto da dolore cronico può soffrire di disagio psicosociale, nutrizione inadeguata, disturbi del sonno, isolamento sociale, problemi coniugali, ansia, paura e depressione. A tal proposito, è emersa una stretta relazione tra la “malattia” dolore e l'insorgere della depressione. Del resto, i soggetti con dolore cronico risultano avere una probabilità tre volte superiore di sviluppare depressione rispetto ai soggetti che non soffrono di dolore<sup>15</sup>. Tale dato è confermato anche in una survey pubblicata nel 2004 che ha coinvolto circa 20.000 soggetti adulti residenti in cinque Paesi europei, da cui è emerso che il 28% dei soggetti con sintomo depressivo risultano soffrire di dolore cronico e più del 40% dei soggetti con depressione maggiore risultano soffrire di dolore cronico<sup>16</sup>.

#### 1.4 LA BIOETICA NELLA CURA DEL DOLORE

Nonostante la lotta al dolore stia diventando sempre più importante e la medicina palliativa sia oramai largamente diffusa, accade ancora troppo spesso che la terapia del dolore sia considerata un aspetto accessorio della cura: gli interventi in merito vengono decisi al momento del bisogno, senza protocolli validati. Questo comportamento deriva dall'idea che il dolore sia un aspetto marginale delle malattie e che esso vada combattuto soltanto dopo la sua insorgenza, come se la sofferenza fosse inevitabile o dovesse essere accettata. In questo modo si rinuncia a prevenire il dolore e si accetta di limitarlo, quando esso ha già raggiunto una certa intensità e il paziente non è più in grado di sopportarlo, lasciando al personale sanitario il giudizio sul momento in cui quella lotta non può più essere continuata e il malato ha diritto a un sollievo.

Questo atteggiamento nasce dall'idea che il paziente debba aver sofferto almeno un po' prima di essere sottoposto a trattamenti analgesici, perché il dolore rappresenterebbe un aspetto necessario dell'esistenza umana. Tale concezione del dolore – fondata sulla teoria della colpa in cui il dolore costituisce una delle forme principali di espiazione – è comune a molte religioni ed è stata accolta anche dal cristianesimo, il quale proprio nella sofferenza ha riposto una parte importante della propria fede.

Nell'ultimo secolo, la cultura occidentale ha posto al centro della sua ideologia il presupposto che il “diritto alla felicità” sia uno dei valori portanti della società. In questa prospettiva, il dolore diventa un'esperienza negativa, una vera e propria patologia, che va prevenuta, limitata e combattuta al fine di migliorare la qualità della vita di ogni individuo.

<sup>12</sup> Cfr., *ibidem*.

<sup>13</sup> Cfr., Allegri M., Lucioni C., Mazzi S., Serra G. 2015. “Il costo sociale del dolore cronico in Italia.” *Global and Regional Health Technology Assessment*, vol. II, n. 1 (gennaio-aprile): pp. 1-67; Fanelli G. (a cura di). 2014. *Libro bianco sul dolore cronico in Italia*. Milano: HPS - Health Publishing & Services. <[http://www.sefap.it/web/upload/Libro\\_Bianco\\_Dolore\\_Cronico.pdf](http://www.sefap.it/web/upload/Libro_Bianco_Dolore_Cronico.pdf)>.

<sup>14</sup> Cfr., Allegri M., Lucioni C., Mazzi S., Serra G. 2015 cit.; Fanelli G. (a cura di). 2014 cit.

<sup>15</sup> Cfr., Magni G., Marchetti M., Moreschi C., Merskey H., Luchini SR. 1993. “Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. I: epidemiologic follow-up study.” *Pain*, 53 n. 2 (maggio): pp. 163-168.

<sup>16</sup> Cfr., Ohayon MM. 2004. “Specific characteristics of the pain/depression association in the general population.” *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 n.12: pp. 5-9.

Il controllo del dolore ha una diversa rilevanza nelle varie situazioni cliniche, le quali possono suddividersi nel modo seguente:

- a) **Il dolore nella fase terminale della vita;**
- b) **Il dolore post-operatorio;**
- c) **Il dolore nel parto;**
- d) **Il dolore in pediatria.**

### **a) Il dolore nella fase terminale della vita**

La sofferenza che si prova alla fine della vita è psichica, relazionale e spirituale, oltre che fisica. Per tale motivo, questo tipo di dolore è definito totale.

La sofferenza fisica è identificabile con quel dolore che assume caratteristiche via via ingravescenti al progredire della malattia. La risposta appropriata a questa sofferenza globale è rappresentata dalle “cure palliative”, ovvero le cure rivolte al trattamento dei sintomi nei malati inguaribili. Purtroppo, benché si disponga di mezzi idonei, ancora oggi i malati continuano a sperimentare molto spesso un dolore inevitabile e non voluto; anzi percepiscono se stessi come vittime di una doppia sofferenza: patiscono gli effetti del dolore sul corpo (su sé stessi e sulla vita sociale) e subiscono lo sguardo indagatore e incredulo di chi, anche nel proprio ambito familiare o curativo, considera a volte quel dolore irrealistico o manifestato in maniera eccessiva. In particolare, sono state analizzate almeno tre cause alla base del pregiudizio e della disattenzione nei confronti di questi malati.

- 1) **La prima causa** è il valore attribuito alla rassegnazione verso la sofferenza; il non ricorrere alla terapia del dolore può essere dovuto non solo alla non conoscenza dei principi fondamentali della terapia antalgica, ma anche all’idea di dover somministrare farmaci solo quando il dolore è veramente insopportabile o, comunque, solo nelle fasi terminali e agoniche della malattia.
- 2) **La seconda causa** è la diversa considerazione da parte di molti professionisti dell’intensità del dolore, rispetto a quella dichiarata dal malato: il primo passo della terapia antalgica è dar credito al paziente, giacché il dolore, per definizione, è un sintomo soggettivo.
- 3) **La terza causa** è legata alla scarsa considerazione di tutto ciò che cura i sintomi senza curare la malattia, espressione di una visione, si potrebbe dire, “positivistica” della medicina, intesa come “arte del guarire”, in base alla quale tutto ciò che non è finalizzato alla guarigione è futile o inutile.

Nella grande maggioranza degli ospedali esiste una tendenza generale a delegare agli anestesisti la terapia del dolore, creando, così, una certa deresponsabilizzazione da parte delle altre branche mediche: questo comporta una grande difficoltà nel fornire risposte adeguate, in termini quanti-qualitativi, alle richieste.

I malati terminali devono invece potersi giovare di trattamenti analgesici efficaci ormai facilmente disponibili, con effetti rapidi e prevedibili. Solo nel caso di un loro fallimento si possono proporre trattamenti invasivi che bloccano il passaggio dello stimolo doloroso lungo le vie nervose.

### **b) Il dolore post-operatorio**

La terapia antalgica in fase post-operatoria, al di là del tipo di intervento chirurgico, rientra nel progetto “**Ospedale senza dolore**”, che nasce dalla constatazione che proprio il dolore susseguente agli interventi chirurgici è sovente trascurato nelle strutture sanitarie.

Il dolore postoperatorio non adeguatamente curato, provoca effetti collaterali precoci, che vanno dall’aumento della morbidità (ritardata guarigione, aumento delle complicanze respiratorie e cardiocircolatorie), all’aumentata incidenza di mortalità e tardive, quali la cronicizzazione della sindrome dolorosa, che, pertanto, residua per anni o per tutta la vita. Inoltre, è statisticamente provato che, se si è sofferto di una situazione dolorosa post-operatoria, in occasione di un successivo intervento si avrà ancora più bisogno di analgesici.

La sedazione di questo dolore è di frequente elargita con eccessiva parsimonia ed è lasciata a prescrizioni generiche, spesso non calate nelle singole situazioni, mentre oggi è possibile ottenere un

ottimo controllo personalizzato del dolore, attraverso l'utilizzo integrato di farmaci e tecniche, secondo uno schema terapeutico suggerito da tutte le Società Scientifiche che va sotto il nome di “**Analgesia multimodale**”.

### c) Il dolore nel parto

Il dolore del parto ha caratteristiche del tutto peculiari, perché si verifica in un organismo sano, possiede una sua durata determinata ed è seguito dal benessere e dalla gratificazione della nascita. Quando le condizioni lo permettono, la partoriente che decida di assecondare il processo naturale del nascere, può scegliere di accettare la conseguente fase dolorosa oppure affidarsi alla moderna analgesia ostetrica, sebbene quest'ultima sia ancora, spesso, penalizzata da un'insufficiente organizzazione ospedaliera.

L'efficacia della sedazione del dolore, realizzata con anestesia epidurale, è una modalità sempre più diffusa nel resto del mondo (il 70% nel Regno Unito e in Francia contro il 15-20% in Italia). Del resto, il grado di sicurezza che offre per la madre e per il neonato autorizzano a considerare questo tipo di analgesia applicabile, efficace e accettabile, pur con i rischi che sono propri della medicina.

L'analgesia deve, però, far parte di un programma di assistenza alla gravidanza; in questo modo, il ricorrere alla sedazione del dolore da parto non si pone più come alternativa al parto naturale, ma come una libera scelta, per realizzare un maggior grado di consapevolezza e di partecipazione all'evento.

### d) Il dolore in pediatria

Per lungo tempo, la medicina ha spesso ignorato o sottovalutato il dolore nel neonato. Addirittura, alcune pubblicazioni concernenti lo sviluppo neurologico del feto e del neonato, apparse su riviste scientifiche degli anni Quaranta e Cinquanta sostenevano che la risposta neonatale agli stimoli dolorosi non fosse di tipo corticale e che quindi non venisse percepita la sensazione dolorosa. Ancora più fondata era l'idea che nel neonato non potesse restare traccia mnemonica delle esperienze dolorose che, anzi, il suo sistema adattativo era tale che l'insensibilità lo proteggesse dall'intensa sofferenza al momento del parto. Il risultato di tale concezione è stata una pratica assistenziale che non prevedeva la somministrazione di analgesici in occasione di pratiche invasive, comprese quelle chirurgiche.

Negli ultimi anni, alcuni importanti studi sul dolore perinatale, neonatale e pediatrico, hanno dimostrato che, dal punto di vista della percezione e della memorizzazione, non esiste alcuna differenza tra il dolore dell'adulto e quello del bambino.

Il Ministero della Salute – anche alla luce della Legge n. 38 del 15 marzo 2010 che, unica al mondo, impone il trattamento del dolore anche ai bambini – suggerisce che tutte le procedure invasive e dolorose sui neonati, compresi quelli pretermine, e sui bambini debbano essere praticate dopo un'analgesia e anestesia appropriata.

L'evidenza di un inadeguato trattamento del dolore nei bambini ha portato alla realizzazione, in altri Paesi e, da poco, anche in Italia, di unità operative e servizi, gestiti in modo multiprofessionale da pediatra, anestesista, psicologo e infermiere, che si dedicano in maniera specifica all'analgesia di pazienti in età neonatale e pediatrica, utilizzando farmaci e tecniche appropriate al sollievo del dolore correlato a malattie o a manovre e procedure dolorose (il cosiddetto “dolore procedurale”, quale quello correlato, per esempio, a drenaggi, punture lombari, aspirato midollare, eccetera).

### e) Il dolore nell'anziano

Numerosi fattori di rischio favoriscono l'insorgenza del dolore cronico nell'anziano. L'età avanzata, attraverso i suoi correlati, è uno dei principali responsabili del dolore, benché uno studio Iowa 65+ sostenga che le persone di età superiore a 85 anni lamentino meno sindromi dolorose, rispetto agli individui più giovani. Il dolore, soprattutto emicranico e lombosacrale, raggiunge un picco massimo a 65 anni per poi diminuire: la riduzione dell'intensità dello stimolo dolorifico percepito può essere causata da un cambiamento età-dipendente nei recettori nervosi. Innumerevoli studi clinici e indagini epidemiologiche rilevano che le cause più frequenti del dolore nell'anziano siano le malattie muscolo-scheletriche (artrosi, artrite, osteoporosi, polimialgia reumatica). Inoltre, malattie concomitanti, come il diabete e le infezioni, nonché le problematiche correlate all'isolamento sociale, alla riduzione dell'attività

motoria e a erronei stili di vita, quali la malnutrizione e l'abuso di alcol, sono in grado di accentuare la percezione dolorosa nell'anziano, specialmente nella sua componente neuropatica.

Il dolore nell'anziano, tuttavia, è spesso trattato in maniera inadeguata e inappropriata, per lo più a causa di remore sull'utilizzo degli analgesici e degli antidolorifici. A ciò si aggiunge che il quadro clinico complesso per la presenza contemporanea di più patologie rende difficile l'individuazione della causa del dolore. Il personale sanitario, che lavora nei centri di assistenza domiciliare o nelle case di riposo, nell'attuare una terapia analgesica può essere condizionato da una serie di pregiudizi sulla tolleranza farmacologica o sull'assuefazione ai farmaci. D'altronde, può capitare che il paziente anziano ammetta con riluttanza di provare dolore, sia perché teme nuovi test diagnostici e nuove prescrizioni di farmaci, sia perché ritiene che l'aumento del dolore sia indice di una progressione della malattia. In questi casi, un approccio improntato alla condivisione e all'empatia, oltre che ai valori professionali, è in grado di migliorare la compliance e l'aderenza terapeutica.

### 1.5 APPROCCIO FARMACOLOGICO AL DOLORE

Un corretto approccio farmacologico al dolore dovrebbe prevedere un'accurata diagnosi della tipologia di dolore e un trattamento precoce per evitarne la cronicizzazione<sup>17</sup>. Tale trattamento, a seconda delle circostanze, può anche prevedere la combinazione di trattamenti farmacologici e non (figura 3).



Figura 3 - Considerazioni generali sulla cultura del dolore

FONTE: FANELLI G., VENTRIGLIA G. 2010. "IL DOLORE CRONICO IN MEDICINA GENERALE"<sup>18</sup>

<sup>17</sup> Cfr., Woolf CJ. 2004. "Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management." *Annals of Internal Medicine*, 140: pp. 441-51; Coluzzi F., Ruggeri M. 2014 "Clinical and economical evaluation of new analgesic for management of chronic pain". *Recenti progressi in medicina*: pp. 415-419.

<sup>18</sup> Fanelli G., Ventriglia G. (a cura di). 2013. *Il dolore cronico in medicina generale*. Roma: Ministero della Salute, p. 4. <[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2076\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2076_allegato.pdf)>.

Nonostante la crescente disponibilità di linee guida “evidence based” e farmaci per il controllo del dolore, una parte consistente della popolazione italiana continua a presentare dolore. Secondo le linee guida dell’Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e dell’American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP), nelle forme di dolore lieve, il farmaco di prima scelta è il Paracetamolo. Quest’ultimo va assunto in associazione con oppioidi minori nelle forme di dolore moderato, mentre quando il dolore diviene grave è indicato l’utilizzo degli oppioidi maggiori<sup>19</sup>. Ciò si discosta di molto da quelli che sono i dati che emergono dal reale utilizzo dei farmaci nella pratica clinica.

Nel *Libro bianco sul dolore in Italia* si evince come l’Italia rimanga il Paese con la minore attenzione per la cosiddetta “malattia” dolore. Infatti, nel 2013, per quanto riguarda l’utilizzo di oppioidi, l’Italia si è posizionata ultima tra i Paesi europei sia in termini di consumo, 397 milioni Standard Units (SU), sia in termini di spesa, 179 milioni di euro, calcolati su prezzo ex-factory (€/MNF). Di contro, l’utilizzo di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) è stato di gran lunga maggiore al punto che l’Italia si è posizionata al terzo posto per quanto riguarda il consumo (1,4 miliardi SU) e al primo posto per quanto concerne la spesa (238 milioni di euro)<sup>20</sup>. Tale dato trova conferma in uno studio osservazionale da cui è emerso che, nonostante il dolore di grado moderato e/o severo sia presente in quasi il 70% dei pazienti geriatrici, esso non risulta trattato in modo appropriato. In particolare, la percentuale di pazienti trattati con oppioidi, come da linee guida, risulta essere bassissima se confrontata con quella inerente l’utilizzo di FANS<sup>21</sup>. Al fine di promuovere un appropriato utilizzo dei farmaci impiegati nella cura del dolore, negli ultimi anni numerose sono state le azioni intraprese dall’Agenzia Italia del Farmaco (AIFA). A tal proposito, nell’agosto 2012 è stata revisionata, e in seguito aggiornata, la Nota 66 in cui viene limitata la prescrizione di FANS a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) a specifiche condizioni patologiche, ovvero artropatie su base connettivica, osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, dolore neoplastico, attacco acuto di gotta. La Nota 66, sulla base di evidenze scientifiche emerse negli ultimi anni, in accordo con l’EMA, ribadisce il concetto di utilizzare i FANS alla dose minima efficace e per il periodo di tempo più breve possibile a causa degli effetti avversi gastrointestinali e cardiovascolari. In particolare, nei soggetti con scompenso cardiaco tutti i FANS risultano essere controindicati. Altra categoria di pazienti in cui i FANS dovrebbero essere utilizzati con estrema cautela è rappresentata dagli anziani, soprattutto se con comorbidità<sup>22</sup>.

Da un punto di vista giuridico, la Legge n. 12 dell’8 febbraio 2001 e la Legge n. 38 del 15 marzo 2010 hanno agevolato l’impiego dei farmaci analgesici oppiacei e tutelato il diritto del cittadino a accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore, semplificando le modalità di prescrizione dei medicinali inclusi nell’allegato III bis riportato nel Testo Unico Stupefacenti<sup>23</sup>. Del resto, un decisivo passo in avanti era stato già compiuto qualche anno prima con la pubblicazione a Ginevra nel 1986 delle linee guida per il controllo del dolore oncologico. Queste linee guida volute dalla “Cancer Unit” dell’OMS) includevano tra i farmaci essenziali<sup>24</sup> anche quelli contro il dolore.

<sup>19</sup> Cfr., Trescot AM., Helm S., Hansen H., Benjamin R, Glaser SE., Adlaka R., Patel.S., Manchikanti L. 2008. “Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians’ (ASIPP) Guidelines.” *Pain Physician*, 11 (2 suppl): pp. 5-62. <<http://www.painphysicianjournal.com/2008/march/2008;11;S5-S62.pdf>>.

<sup>20</sup> Cfr. Fanelli G. (a cura di). 2014 cit.

<sup>21</sup> Gianni W., Madaio RA., Di Ciocco L., D’Amico F., Policicchio D., Postacchini D., Franchi F., Ceci M., Benincasa E., Gentili M., Zuccaro SM. 2010. “Prevalence of pain in elderly hospitalized patients.” *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 51, n. 3 (novembre-dicembre): pp. 273-276.

<sup>22</sup> Il testo della Nota 66 può essere letto in <[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determinazione\\_nota\\_66](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determinazione_nota_66)>.

<sup>23</sup> Il Testo Unico è un testo normativo che raccoglie disposizioni differenti succedutesi nel tempo, accumulati dal fatto di disciplinare una medesima materia. Da ora in avanti l’espressione “Testo Unico” sarà indicata con la sigla T. U. accompagnato dalla parola “Stupefacenti” e si riferirà sempre alla legislazione in vigore. Così, siccome il DPR 309/90 e successive modifiche e integrazioni (s.m.i.) si riferisce al T.U. Stupefacenti e viceversa, i due titoli saranno utilizzati in questo libro in modo indifferente.

<sup>24</sup> L’OMS considera “essenziali” quei i farmaci che rispondono ai bisogni di salute prioritari di una popolazione. Essi sono selezionati in funzione della prevalenza delle malattie, dell’innocuità, dell’efficacia e del rapporto costo-efficacia (cfr. <[http://www.who.int/topics/essential\\_medicines/en/](http://www.who.int/topics/essential_medicines/en/)>).

L'OMS ha poi proposto una scala di valutazione del dolore di tipo oncologico e successivamente adottata anche come linea-guida per il trattamento del dolore muscoloscheletrico (figura 4).

Questa scala consta di tre livelli:

- Dolore lieve, in cui è suggerito trattamento con FANS o Paracetamolo con adiuvanti;
- Dolore di grado lieve-moderato, in cui è suggerito trattamento con oppioidi deboli con FANS o Paracetamolo, con adiuvanti;
- Dolore grave o da moderato a grave, in cui è suggerito trattamento con oppioidi forti con o senza FANS, con o senza Paracetamolo, con adiuvanti<sup>25</sup>.

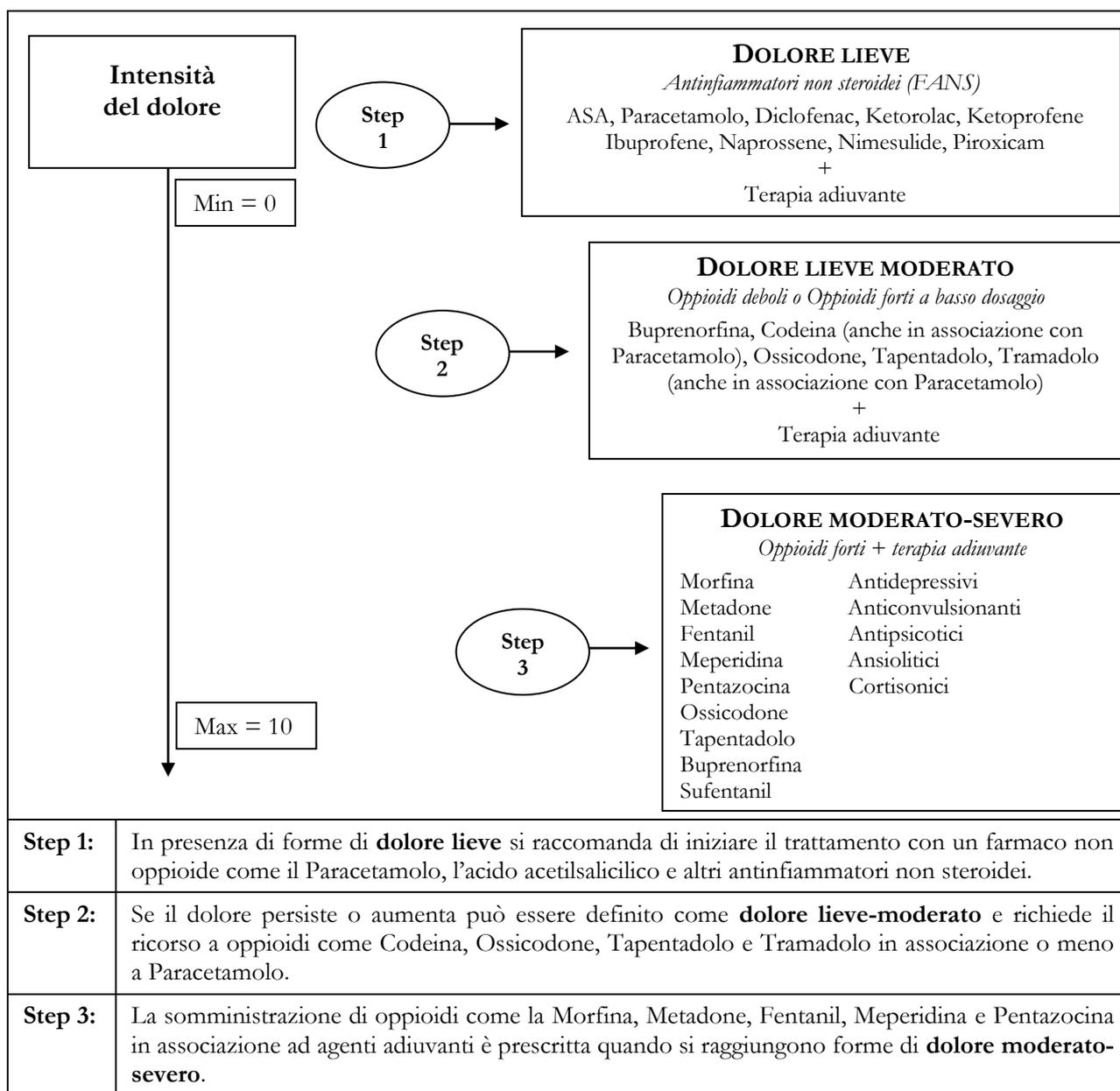


Figura 4 - Strategia terapeutica farmacologia analgesica proposta dall'OMS basata sull'intensità del dolore oncologico

<sup>25</sup> Cfr., Donaldson NR., Joranson DE., Sbanotto A., Teoh N., Twycross R., Ventafridda V. 1996. *Cancer Pain Relief*. Ginevra World Health Organization, Seconda edizione. <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>>.

La misurazione dell'intensità del dolore, obbligatoria a intervalli prestabiliti in tutte le strutture assistenziali<sup>26</sup> rappresenta un momento fondamentale per una corretta prescrizione analgesica e per valutarne l'efficacia nel tempo. La terapia analgesica deve infatti avere inizio con uno studio accurato delle caratteristiche funzionali e psicologiche, e una valutazione clinico-anamnestica del paziente. La misurazione del dolore si avvale di scale per auto-somministrazione che possono essere suddivise in due tipologie: le scale visive e le scale verbali. Le prime misurano il dolore secondo una gradazione da zero (dolore assente) a dieci (il massimo dolore percepibile), le seconde, invece, interpretano il dolore da assente a lieve, moderato, forte e molto forte. Nel neonato e nel bambino, possono essere utilizzate scale specifiche che, in relazione all'età, tengono in considerazione le capacità espressive e comunicative.

Una delle scale maggiormente utilizzate in clinica per soggetti adulti è la **Numerical Rate Scale (NRS)**, una scala lineare di valutazione del dolore strutturata su un intervallo di numeri che varia da 0 a 10, i cui estremi indicano “nessun dolore” e il “massimo dolore possibile” (figura 5). Questa scala permette al paziente di esprimere l'intensità del dolore provato, scegliendo un numero da 0 a 10.

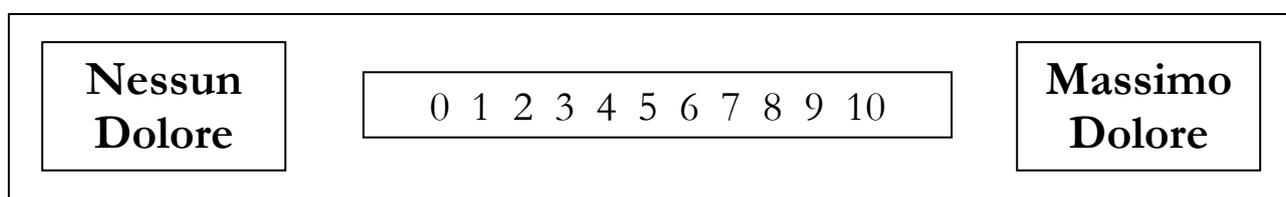


Figura 5 - Numerical Rate Scale (NRS)

La figura 6 permette di comprendere in che modo la NRS (figura 5) è utilizzata nel programma di terapia analgesica per il controllo del dolore oncologico.

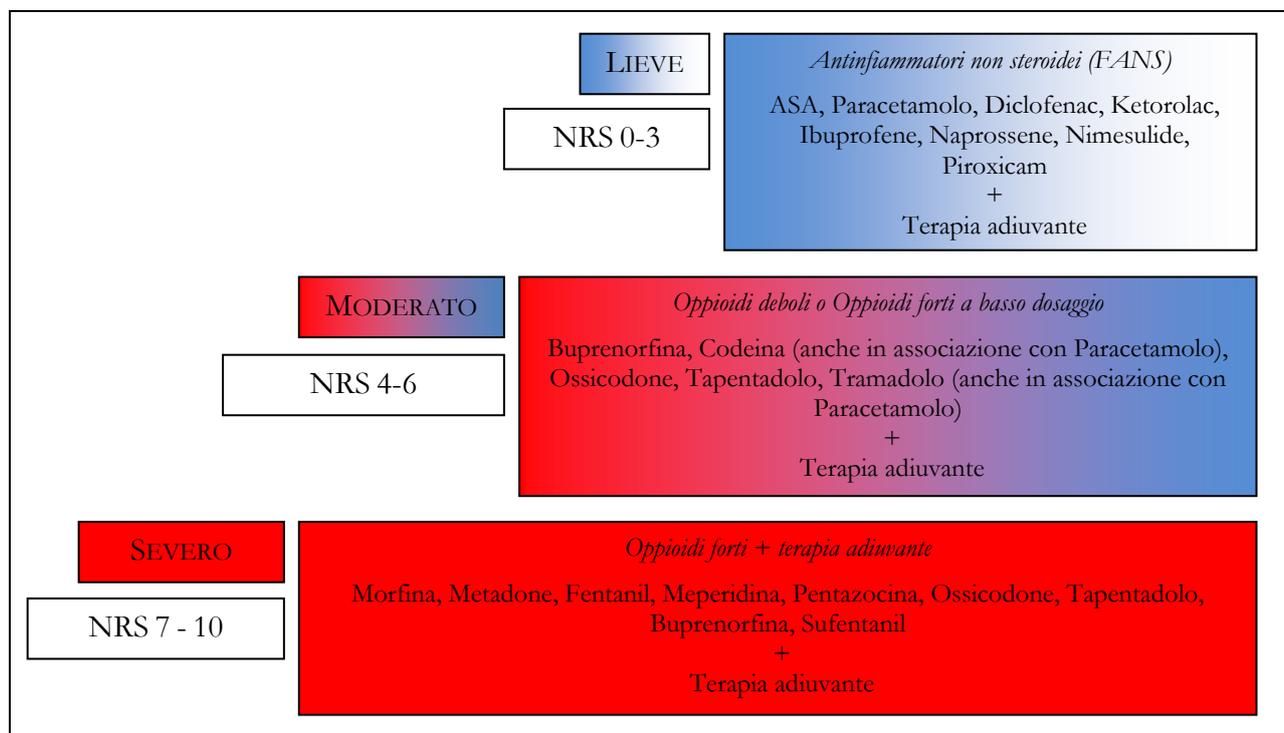


Figura 6 - Terapia farmacologica basata sull'applicazione della Numerical Rate Scale (NRS)

<sup>26</sup> Cfr., art. 7 della Legge n. 38 del 15 marzo 2010.

## 1.6 TERAPIA DEL DOLORE

Nella definizione di un programma antalgico, indipendentemente dal tipo e dalla causa del dolore, è necessario un intervento globale che preveda il ricorso a terapie sia farmacologiche che non.

I farmaci indicati nella gestione del dolore appartengono alle seguenti categorie:

- analgesici non narcotici (antidolorifici, FANS)<sup>27</sup>;
- analgesici narcotici;
- adiuvanti;
- anestetici locali.

Per quanto concerne gli analgesici narcotici è d'uopo sottolineare come, negli ultimi anni, l'immissione in commercio di alcuni farmaci abbia migliorato la gestione del paziente con dolore cronico. In particolare, l'associazione dell'Ossicodone con l'antagonista Naloxone ha permesso di avere minori effetti indesiderati poiché il Naloxone contrasta la stipsi indotta dall'oppioide, bloccando l'azione dell'Ossicodone a livello dei recettori oppioidi del tratto gastrointestinale. Un altro esempio è il Tapentadolo, il quale, avendo un duplice meccanismo d'azione, agonista sui recettori oppioidi e inibitore della ricaptazione della noradrenalina, esercita i propri effetti analgesici in modo diretto senza alcun metabolita farmacologicamente attivo.

Nei protocolli di terapia del dolore sta assumendo, tuttavia, un ruolo sempre più importante l'utilizzo di farmaci a base di Cannabis che, da qualche anno, possono essere utilizzati in associazione ad analgesici per il dolore oncologico refrattario alla Morfina, per il dolore cronico neurologico resistente a oppioidi e neurolettici e per alcuni tipi di disturbi connessi alla Sclerosi Multipla e alla Sindrome di Gilles de la Tourette.

Tuttavia, anche da un punto di vista legislativo, l'uso medico della Cannabis non può essere considerata 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»<sup>28</sup>.

<sup>27</sup> La classificazione proposta riprende quella suggerita dal Ministero della Salute, pubblicata sul proprio portale telematico il 28 giugno 2013 (<[http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=3772&area=curePalliativeTerapiaDolore&menu=terapia](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3772&area=curePalliativeTerapiaDolore&menu=terapia)>).

<sup>28</sup> Paragrafo 4.1 dell'Allegato tecnico del Decreto legislativo del 9 novembre 2015.

<b>ANALGESICI NARCOTICI<sup>29</sup></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agiscono prevalentemente con un <i>meccanismo d'azione centrale</i> sulle aree recettoriali encefaliche</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La quasi totalità degli analgesici adoperati in terapia medica rientra nel gruppo degli <b>Analgesici oppioidi</b></li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gli alcaloidi presenti nell'Oppio si dividono nelle seguenti classi: 1) <b>Derivati fenantrenici</b>; 2) <b>Derivati benzil-isochinolinici</b>.</li> </ul>		
Gli <b>Alcaloidi fenantrenici</b> (come per esempio Morfina, Codeina e Tebaina <sup>30</sup> ) sono per lo più dei potenti analgesici. Il principale problema per l'uso farmacologico di queste molecole è dato dal fatto che il potenziale analgesico è, generalmente, direttamente proporzionale a quello tossicomanegetico.	Gli <b>Alcaloidi benzilisoquinolinici</b> non sono analgesici, né presentano attività psicotrope definite. Le due molecole più importanti sono la <b>Papaverina</b> e la <b>Noscapina</b> <sup>31</sup> . La <b>Papaverina</b> è un farmaco rilassante non specifico della muscolatura liscia per cui si adopera come miolitico e agisce come vasodilatatore nei circoli cerebrale, coronarico e sistemico. La Noscapina, invece, è impiegata come antitussigeno.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• I composti oppiacei vengono ordinariamente ripartiti in <b>tre categorie</b>:</li> </ul>		
<b>1) Alcaloidi fenantrenici naturali</b> Morfina, Codeina e Tebaina (si veda nota 30)	<b>2) Molecole semisintetiche</b> Eroina	<b>3) Molecole sintetiche</b> <i>Difenil-metanici</i> : Metadone, Propossifene, Destromoramide <i>Fenil-piperidinici</i> : Meperidina, Difenossilato E Fentanile <i>Morfina</i> : Levorfanolo, Butorfanolo
Nelle trattazioni farmacologiche a queste tre categorie, se ne aggiunge una quarta, quella degli <b>antagonisti</b> , per il loro rilievo teorico da un punto di vista farmacodinamico (sede recettoriale dell'azione, meccanismo d'azione) e per l'utilità clinica nel trattamento delle tossicodipendenze.		
<b>Antagonisti puri</b> Naloxone, Naltrexone	<b>Prevalentemente antagonisti</b> Nalorfina, Levallorfanolo	<b>Prevalentemente agonisti</b> Pentazocina, Buprenorfina, Nalbufina, Ciclazocina
<b>MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ANALGESICI</b> Gli analgesici agiscono sui meccanismi centrali del dolore legandosi a recettori i cui ligandi naturali sono costituiti da peptidi encefalici denominati <b>Encefaline</b> , <b>Endorfine</b> e <b>Dinorfine</b> . Queste molecole si legano ai recettori presenti su terminali presinaptici di neuroni liberanti neurotrasmettitori, la cui azione eccitatoria sui recettori di un terzo neurone mediano l'effetto dolorifico. Il legame di encefaline e/o analgesici ai recettori presinaptici agiscono da inibitori di questi neuroni. Una molecola è considerata <b>recettore per gli oppioidi</b> quando lega con alta affinità e stereospecificità il <b>Naloxone</b> . Le principali classi di recettori per gli oppioidi sono tre, con relativi sub-tipi: <b>μ</b> ( $\mu_1, \mu_2$ ), <b>δ</b> , <b>k</b> ( $k_1, k_2$ ) <sup>32</sup> . Visto il gran numero di ligandi utilizzati in fase di sperimentazione, si ritiene opportuno proporre solo qualche esempio che consenta il confronto fra le molecole più note. La <b>Morfina</b> ha prevalente azione $\mu$ -agonista, pertanto, l'affinità per il recettore <b>δ</b> risulta 125 volte minore, mentre quella per il recettore <b>k</b> 1000 inferiore. Il <b>Metadone</b> è, anch'esso, $\mu$ -agonista con $\mu$ -affinità identica alla Morfina, sebbene presenti un'affinità per il recettore <b>δ</b> solo tre volte inferiore e un'affinità per il recettore <b>k</b> solo 40 volte inferiore. La <b>Dinorfina</b> ha, rispetto alla Morfina, un'affinità mille volte maggiore per il recettore <b>k</b> e sei volte maggiore per il recettore <b>δ</b> , a fronte di un'affinità solo di un sesto inferiore per il recettore <b>μ</b> . La valutazione di affinità ha notevole importanza nella sperimentazione farmacologica: per esempio, i farmaci <b>k</b> -agonisti, a differenza di altri oppiacei, sono potenzialmente efficaci analgesici, proteggono dai danni di ischemia cerebrale, senza causare depressione respiratoria, costipazione, abuso e tossicodipendenza.		

Tabella 1 - Farmaci analgesici oppioidi nella terapia del dolore

<sup>29</sup> La seguente tabella è stata rielaborata a partire dal testo elaborato dal gruppo di lavoro "Brain Mind & Life Italia", *Farmaci e meccanismi nella terapia del dolore*. <<http://www.brainmindlife.org/farmacimeccanismi.htm>>.

<sup>30</sup> Gli Alcaloidi fenantrenici sono estratti dall'Oppio nel quale sono presenti in tracce anche la Neopina, la Porfiroxina e la pseudomorfina. La Tebaina (Dimetil-morfina), che possiede scarsa azione analgesica, può dare convulsioni e, per tale ragione, non è più in uso.

<sup>31</sup> Gli Alcaloidi benzilisoquinolinici sono estratti dall'Oppio nel quale sono presenti in tracce anche la Narcotina, la Narceina e, in tracce, Idrocotarnina, Xantalina e Laudanosina, considerati di scarso interesse medico.

<sup>32</sup> Tra le classi di recettore vi è anche il recettore  $\epsilon$  il quale, però, ha ancora una connotazione controversa. Il recettore  $\sigma$  è stato invece escluso. Si è infatti osservato che le azioni sul recettore  $\sigma$  degli oppioidi erano da ascrivere a due enantiomeri diversi, l'uno agente sul recettore  $\sigma$  ma non antagonizzato dal Naloxone e l'altro antagonizzato dal Naloxone, ma non agente sul recettore  $\sigma$ .

**ANALGESICI NON NARCOTICI (ANTIDOLORIFICI)**

- Il dolore infiammatorio risulta dall'azione sinergica di due fenomeni:

- 1) la *stimolazione iperalgesica* che non provoca nocicezione ma abbassa la soglia di eccitazione del recettore del dolore;
- 2) la *stimolazione algescica* che determina attivazione del recettore del dolore.

Le prostaglandine e le prostacicline sono i mediatori iperalgesici più importanti presenti nell'area in cui si verifica la reazione infiammatoria<sup>33</sup>.

- Gli antidolorifici agiscono in prevalenza sulle reazioni biochimiche che si producono nella sede del dolore. In particolare, inibiscono l'enzima cicloossigenasi nella via di biosintesi *Acido arachidonico* → *Prostaglandine* → *Prostacicline/Tromboxano*.

- La ciclossigenasi (COX) fondamentale per la produzione di prostaglandine, si presenta in 3 isoforme.

La COX-1 stimola la sintesi di prostaglandine che regolano le normali attività cellulari, contribuendo a favorire la citoprotezione gastroenterica, il flusso renale e l'aggregazione piastrinica.

La COX-2 quasi assente in condizioni fisiologiche, viene espressa in corso di infiammazione sotto lo stimolo di fattori mitogeni e citochine.

La COX-3 bersaglio del Paracetamolo, è coinvolto nella biosintesi delle prostaglandine, ha un ruolo importante nella febbre ma sembra non essere implicato nell'infiammazione.

**ALCUNI FARMACI USATI PER IL DOLORE (DOSI PER ADULTO, USO ORALE) - F.U. XII ED.**

Classi chimiche e principio attivo	DOSI ABITUALI		DOSI MASSIME		Meccanismo d'azione
	g / dose	g /24 h	g / dose	g /24 h	
1. SALICILICI Acido acetilsalicilico (ASA)	0,5	1-2	1	6	Inibitore irreversibile di COX-1 e COX-2.
2. DERIVATI DEL PARA-AMINO-FENOLO Paracetamolo (non FANS)	0,4-0,8	1,2	1,2	2,6	Debole inibitore della COX-1 e COX-2.
3. ARIL-PROPIONICI Ibuprofene Ketoprofene Naproxene	0,4 0,05-0,1 0,025-0,05	1,2 0,15 1	0,6 0,15 1	1,8 0,3 1	Inibitori non selettivi della COX-1 e COX-2.
4. DERIVATI ACIDO ACETICO Diclofenac potassico Diclofenac sodico Indometacina Ketorolac <sup>34</sup>	- 0,05-0,1 0,025-0,05 0,01	- 0,15 0,05- 0,15 -	0,100 0,1 - -	0,150 - 0,20 0,04	Inibitori non selettivi della COX-1 e COX-2.
5 - DERIVATI ACIDI ENOLICI (OXICAM) Piroxicam	0,02	0,03	-	0,04	Inibitori non selettivi della COX-1 e COX-2.
6. DERIVATI DELLA SULFANILIDE Nimesulide	-	-	0,1	0,2	Inibitori preferenziali della COX-2.
7. COXIB <sup>34</sup> Celecoxib Etoricoxib	0,100 0,040	0,200 0,060	0,200 0,090	0,400 0,120	Inibitori selettivi della COX-2.

Tabella 2 - FANS antidolorifici nella terapia del dolore

<sup>33</sup> Le prostaglandine intervengono nel controllo del tono miometriale, nella protezione della mucosa gastrica e nella regolazione del tono della muscolatura liscia bronchiale. Alcune prostaglandine hanno attività aggregante e vasoconstrictrice (Tromboxano) e altre attività anti-aggregante e vasodilatatrice (prostacicline). I leucotrieni, prodotti della via lipossigenasica, sono implicati in meccanismi infiammatori e allergici.

<sup>34</sup> È importante sottolineare che «nel caso di principi attivi non presenti nella Tabella 8», in particolare il Ketorolac, Celecoxib e Etoricoxib, «il farmacista dovrebbe fare riferimento al “dosaggio massimo” indicato per il medicinale registrato che lo contiene alla concentrazione più elevata» (F.U. XII Edizione, p. 1366. Questa frase era già presente nella F.U. Edizione XI ed è stata ricollocata nella F.U. XII Edizione nella Tabella 8, p. 1366, per una migliore visibilità. Si veda a questo proposito anche il Decreto del Ministero della Salute di aggiornamento e correzione della F.U. XII Edizione pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 2 marzo 2010).

<b>SOSTANZE STUPEFACENTI ANALGESICHE PRESENTI NELL'ALLEGATO III-BIS</b>				
<b>CLASSI DI FARMACI</b>	<b>PRINCIPIO ATTIVO</b>	<b>MECCANISMO D'AZIONE</b>	<b>EFFICACIA ANALGESICA</b>	<b>APPLICAZIONE CLINICA / EFFETTI FARMACOLOGICI</b>
<b>Alcaloidi Fenantrenici Naturali</b>	Morfina	Agonista $\mu$ e $k$	Analgesico di riferimento. Ha un'azione 125 volte minore alle encefaline sul recettore $\mu$ e mille volte inferiore sul $k$	Dolore da cancro moderato-severo o scala NRS da 8-10 Dolore post operatorio Dolore dell'infarto del miocardio La Codeina dolore persistente da cancro o in aumento da 5 a 7 NRS
	Metil-morfina*	Agonista $\mu$	Azione pari a 1/12 rispetto a quella della Morfina	
<b>Analoghi della Morfina e della Codeina</b>	Diidrocodaina Idrocodaina Ossicodone	Agonisti $\mu$	Stessa potenza analgesica della Morfina Durata dell'azione più lunga (6-8 ore pro-dose)	Dolore da cancro Dolore post operatorio Dolore dell'infarto miocardico
	Idromorfone Ossimorfone Tapentadolo		5 volte più potente della Morfina	
<b>Analoghi della Tebaina</b>	Buprenorfina	Agonista parziale $\mu$ Antagonista $k^{35}$ Agonista per la nocicettina <sup>36</sup>	Attività analgesica a dosi 50 volte inferiori a quelle della Morfina	Sollievo dal dolore cronico e acuto di elevata intensità. Superata la finestra terapeutica può insorgere dolore <sup>15</sup> .
<b>Fenil Piperidinici</b>	Fentanil	Agonista $\mu$	Attività analgesica 80 volte superiore alla Morfina	Dolore cronico da cancro. Il Fentanil è coadiuvante nell'anestesia. Nella forma orale è presidio di prima scelta per coprire le esigenze terapeutiche nel dolore acuto non coperto dalla terapia analgesica di base.
<b>Serie del Metadone</b>	Metadone	Agonista $\mu$	Attività analgesica pari alla Morfina, ma con legame alle proteine plasmatiche più stabile	In tutte le manifestazioni dolorose di qualsiasi genere: coliche renali e epatiche. Nell'analgesia pre-postoperatoria. Nei protocolli di detossificazione.

\*Metil-morfina = Codeina

Tabella 3 - Sostanze stupefacenti analgesiche dell'Allegato III- bis

<sup>35</sup> Effetto antagonista della Bupremorfina che si ottiene all'aumentare della concentrazione plasmatica.

<sup>36</sup> Effetto agonista della Bupremorfina che si ottiene a concentrazioni superiori a quelle della finestra terapeutica.

PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI DEGLI OPIOIDI	
Sistema cardiovascolare	Ipotensione ortostatica
Sistema respiratorio	Depressione respiratoria, asma, granulomatosi polmonare
Sistema nervoso	Nausea, vomito (stimolazione diretta della CTZ), miosi, catotonia, obnubilamento del sensorio, cambiamento dell'umore (euforizzante), disturbo del sonno, alterazione dell'encefalogramma. Il Fentanil può dare fenomeni di epilessia in pazienti con by-pass coronarico. Convulsioni a dosi tossiche.
Sistema endocrino	Alterazione della regolazione della temperatura (ipotermia), inibizione della liberazione di FSH e LH, aumento della prolattina e, in alcuni casi, della crescita. Nei pazienti trattati chirurgicamente gli oppioidi inibiscono il rilascio di ACTH indotto da stress. Riduzione del TRH.
Sistema gastrointestinale	Riduzione della secrezione di HCl, marcati effetti sulla motilità intestinale e degli sfinteri (costipazione). Pancreas e fegato: riduzione delle secrezioni pancreatiche e biliari
Sistema urinario	Ritenzione urinaria
Trattamento cronico	Tolleranza, dipendenza

Tabella 4 - Principali effetti collaterali degli oppioidi

La terapia con analgesici oppioidi rappresenta il trattamento d'elezione nei casi di dolore "lieve-moderato" e "moderato-severo" (figura 4). Tuttavia, questa terapia, sebbene universalmente accettata per i pazienti oncologici<sup>37</sup>, è ancora oggetto di significative perplessità quando deve essere prescritta a pazienti non oncologici affetti da dolore cronico<sup>38</sup>.

La somministrazione degli analgesici oppiacei deve essere effettuata scegliendo, caso per caso, la tipologia di farmaco più efficace e sicura per il paziente. Nello specifico, la somministrazione di un analgesico oppiaceo può avvenire nei modi seguenti:

- **Somministrazione orale**, preferita a quella parenterale perché meno invasiva e più facile da assumere. Inoltre, permette di definire meglio la dose di mantenimento, consentendo una sicura compliance del paziente.
- **Somministrazione parenterale**, che assicura un rapido e completo assorbimento. In particolare, quando è impiegata per via endovenosa, la somministrazione a bolo consente la massima concentrazione di picco e una durata d'azione che dipende prevalentemente dall'emivita del farmaco utilizzato; quando, invece, è impiegata l'infusione a velocità costante, le concentrazioni inizialmente basse, aumentano sino a raggiungere progressivamente lo steady-state (vale a dire quella condizione in cui la velocità di introduzione e quella di eliminazione del farmaco utilizzato sono in equilibrio). Qualora si richiedano effetti farmacologici localizzati o rapidi sulle meningi è possibile eseguire un'iniezione intratecale.

<sup>37</sup> Cfr., Billings JA. 2000. "Recent advances: palliative care." *British Medical Journal* 321 (settembre): pp. 555-558; Abraham JL. 1999. "Management of pain and spinal cord compression in patients with advanced cancer." *Annals of Internal Medicine* 131, n. 1 (luglio): pp 37-46. Inoltre, per quanto datati si vedano anche Porter J., Jick H. 1980. "Addiction rare in patients treated with narcotics." *The New England Journal of Medicine* 302: p. 123; Wycross RG. 1974. "Clinical experience with diamorphine in advanced malignant disease." *International Journal of Clinical Pharmacology* 7: pp. 184-198; Kanner RM., Foley KM. 1981. "Patterns of narcotic drug use in a cancer pain clinic." *The Annals of the New York Academy of Sciences* 362: pp. 161- 172.

<sup>38</sup> L'atteggiamento di rifiuto a utilizzare gli analgesici oppiacei nei casi di dolore cronico è definito "oppiofobia" dall'International Association for Hospice and Palliative Care ed è riscontrabile sia nei pazienti che devono seguire una terapia, sia nei medici che devono prescriberla (cfr. Gwyther L., Brennan F., Harding R., 2009. "Advancing Palliative Care as a Human Right." *Journal of Pain and Symptom Management* 38, n. 5 (novembre): 767-774. <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>>).

- **Somministrazione transdermica**, che avviene mediante l'uso di cerotti, come nel caso del Fentanil e della Buprenorfina, rappresenta l'alternativa alla via orale più utilizzata. Attraverso la somministrazione transdermica il principio attivo, veicolato in un'opportuna forma farmaceutica, viene ceduto prima alla superficie dell'epidermide, poi, diffondendo attraverso le cellule dello strato corneo, raggiunge il derma dove incontra i vasi capillari e la circolazione sistemica. La somministrazione transdermica di un oppioide presenta caratteristiche farmacocinetiche simili a quelle dell'infusione a velocità costante, a parte la latenza riguardante la comparsa del farmaco nel plasma e al tempo necessario alla sostanza per superare lo strato corneo. L'assorbimento del farmaco attraverso la cute è influenzato da vari fattori biologici e chimico-fisici, come lo spessore e lo strato di idratazione dello strato corneo, le caratteristiche chimico-fisiche del farmaco. La scelta del veicolo è fondamentale per ottimizzare il passaggio del farmaco. Infine, la somministrazione transdermica permette il superamento del metabolismo di primo passaggio epatico, l'esclusione dell'assorbimento gastrointestinale, il possibile prolungamento dell'azione di farmaci a emivita breve e, soprattutto, una notevole compliance del paziente.

- **Somministrazione rettale**, decisamente la meno utilizzata;

La ricerca della dose ottimale (definita “**titolazione**”) nella somministrazione di un analgesico oppioide è necessaria per stabilire il migliore equilibrio tra azione analgesica ed effetti collaterali. In questi casi, partendo con basse dosi, è possibile evitare l'insorgenza di gravi effetti collaterali. Le dosi ottimali possono essere decise in base a un resoconto del paziente sulla riduzione della intensità del dolore. È necessario, invece, utilizzare un oppioide alternativo quando insorgono effetti collaterali senza che si realizzi un adeguato controllo del dolore.

Nei casi in cui un analgesico oppiaceo non è più in grado di assicurare un'adeguata analgesia (la cosiddetta “**tolleranza all'effetto analgesico**”) oppure comporta intollerabili effetti collaterali, è necessario sostituirlo con un altro oppioide, preferibilmente attraverso un'altra via di somministrazione (il cosiddetto “**switch**” o “**rotazione**” degli oppioidi). La procedura da seguire in questi casi prevede l'utilizzo di uno schema di dose equianalgesica per determinare la dose di partenza del nuovo farmaco, somministrando inizialmente una dose ridotta di 1/3 della dose equianalgesica calcolata.

FARMACI	DOSE ORALE EQUIANALGESICA (INDICATIVA)	DOSE PARENTERALE EQUIANALGESICA (INDICATIVA)	DOSE DI PARTENZA RACCOMANDATA (ADULTI > 50 KG DI PESO)	
			Orale	Parenterale
Morfina <sup>c</sup>	20-60 mg/die come dose di partenza, poi 30 mg ogni 3-4 ore (IR)	10 mg ogni 3-4 ore	30 mg ogni 3-4 ore <sup>a</sup>	10mg ogni 3-4 ore (preferibilmente per via endovenosa)
Fentanil		0.1 <sup>b</sup> mg		
Ossicodone	30 mg ogni 3-4 ore	NA	10 mg ogni 3-4 ore	NA
Idromorfone <sup>c</sup>	7.5 mg ogni 3-4 ore	1.5 mg ogni 3-4 ore	6 mg ogni 3-4 ore	1.5 mg ogni 3-4 ore
Metadone	5-10 mg ogni 6-8 ore	5-10 mg ogni 6-8ore	5-10 mg ogni 6-8 ore	25-5 mg ogni 6-8 ore

**a:** Una dose di partenza da 20 a 60 mg al giorno per evitare effetti collaterali come il vomito.  
**b:** Il Fentanil transdermico 100 mg/ora è approssimativamente equivalente a 2-4 mg/ora di morfina ev.  
**c:** Per la Morfina e l'Idromorfone la via di somministrazione rettale è una alternativa per pazienti che non possono sostenere una terapia orale, ma le dosi equianalgesiche, tra orale e parenterale differiscono a causa di differenze farmacocinetiche.  
**IR:** Rilascio immediato; **NA:** Non applicabile.

Tabella 5 - Dati relativi alle dosi di oppioidi da somministrare in pazienti affetti da forme moderate e gravi di dolore cronico

DOSI ANALGESICI NARCOTICI PER ADULTI (F.U. XII EDIZIONE)					
SOSTANZA	VIE DI SOMMINISTRAZIONE	DOSI ABITUALI (IN GRAMMI)		DOSI MASSIME (IN GRAMMI)	
		Per ogni dose	Nelle 24 ore	Per ogni dose	Nelle 24 ore
Buprenorfina	i. m., e.v. sublinguale	-	-	0,000600	0,00240
		-	-	0,000400	0,00160
Buprenorfina cloridrato	i. m. sublinguale	-	-	0,000644	0,00247
		-	-	0,000430	0,00172
Codeina	per os	0,01 – 0,02	0,05	0,05	0,150
Codeina cloridrato diidrato	per os.; i.m.	-	-	0,010	0,2
		-	-	0,150	0,150
Codeina fosfato sesquidrato	per os.	0,01-0,03	0,06	0,06	0,21
Codeina fosfato emiidrato	per os.	0,01-0,015	0,06	0,06	0,20
Diidrocodeina (come base anidra)	per os.	0,01-0,02	0,06	0,06	0,160
Fentanil	i.m.	-	-	0,000100	0,000100
	e.v.	-	-	0,000050/kg	0,000050/kg
	cerotti	-	-	0,000100/h	0,0072/h
Metadone cloridrato	per os. s.c. i.m.	0,0025	0,02	0,01	0,08
Metadone sodico	per os.	-	-	-	4
	e.v./i.m.	-	-	-	7,5
	i.m.	-	-	-	3
	rettale	-	-	3	3
Morfina solfato/HCL	per os.	-	-	0,030	0,180
	s.c. / i.m.	-	-	0,020	0,120
	e.v. lenta	-	-	0,015	-
	ev. continua	-	-	-	0,080/h
	epidurale	-	-	0,006	0,006
	intraspinale	-	-	0,005	0,010
Naloxone cloridrato	per os.	3	3	3	3
	e.v. i.m.	0,0004	0,002	-	0,003
Ossicodone Cloridrato	per os.	0,005	0,03	0,01-0,02	0,04-0,06

**N. B.** Oltre le dosi presenti in questa tabella, il farmacista non può fare la spedizione, salvo il caso di dichiarazione speciale del medico.

Tabella 6- Dosi analgesici narcotici per adulti  
 FONTE: F.U. XII EDIZIONE, TABELLA N. 8

## 1.7 LE TERAPIE ADIUVANTI

Secondo la scala dell'OMS (figura 4) è possibile associare alla terapia del dolore con analgesici oppioidi e antidolorifici una terapia “adiuvante” (tabella 7), la quale può contribuire all’ottenimento di una riduzione del dolore, potenziando l’effetto degli analgesici e migliorando così la qualità della vita del paziente<sup>39</sup>. Le terapie adjuvanti possono essere suddivise in due categorie:

- a) **Terapie adjuvanti farmacologiche**
- b) **Terapie adjuvanti non farmacologiche**

<sup>39</sup> Cfr., Donaldson NR., Joranson DE., Sbanotto A., Teoh N., Twycross R., Ventafridda V. 1996. *Cancer Pain Relief*. cit.: pp. 32-35.

TERAPIE ADIUVANTI FARMACOLOGICHE (ALCUNI PRINCIPI ATTIVI)		TERAPIE ADIUVANTI NON FARMACOLOGICHE
<b>Classi di farmaci</b>	<b>Principio attivo</b>	Agopuntura Biofeedback Chiropratica contro il dolore Effetto placebo Ipnosi Osteopatia contro il dolore Psicoterapia Rilassamento TENS (Transcutaneous Electrical Stimulation) Training autogeno
Anticonvulsivanti	Carbamazepina Gabapentina Pregabalin	
Antidepressivi e/o Antipsicotici	Amitriptilina Duloxetina Aloperidolo	
Benzodiazepine	Diazepam Lorazepam Midazolam	
Bifosfonati	Acido Zoledronico Pamidronato	
Corticosteroidi	Betametasone Desametasone Metil Prednisolone Prednisolone	

Tabella 7 - Terapie adiuvanti

### a) TERAPIE ADIUVANTI FARMACOLOGICHE

Le principali classi di farmaci utilizzate nelle terapie adiuvanti farmacologiche sono gli anticonvulsivanti, gli antidepressivi, le benzodiazepine e i corticosteroidi. I principi attivi di queste molecole pur non avendo proprietà antidolorifiche proprie permettono di ottimizzare la gestione del dolore e ridurre le dosi di analgesici. In particolare, gli antidepressivi potenziano gli effetti analgesici degli oppioidi e hanno anche una componente analgesica intrinseca. Gli anticonvulsivanti sono indicati nel dolore neuropatico, specialmente se lancinante o urente. I corticosteroidi hanno, invece, principalmente attività antinfiammatoria e, riducendo l'edema delle strutture nervose, comportano effetto antalgico.

#### ANTICONVULSIVANTI

Alcuni anticonvulsivanti, come la Carbamazepina, l'Acido valproico, il Fenobarbitale, la Fenitoina, il Clonazepam e la Gabapentina, sono dotati di proprietà antalgiche con meccanismo bloccante sui canali del sodio e del calcio, nonché di attività gabaergiche, efficaci nei casi di dolore neuropatico e di dolore centrale.

#### ANTIDEPRESSIVI E/O ANTIPISCOTICI

L'azione antalgica degli antidepressivi si manifesta attraverso un meccanismo multifattoriale che va dal miglioramento del quadro timico ad azioni neurotrasmettitoriali e recettoriali differenziate a livello monoaminergico, oppioide e muscolo-scheletrico. Gli antipsicotici agiscono su precisi target neurotrasmettitoriali e sono principalmente utilizzati per il trattamento delle psicosi, schizofrenia, disturbo bipolare e nel disturbo depressivo cronico.

#### BENZODIAZEPINE

Le benzodiazepine sono farmaci ad azione ansiolitica, ipnotica e miorilassante, utilizzati come adiuvanti in quanto agiscono su ansia, depressione e insonnia, disturbi frequenti nei soggetti malati di dolore cronico.

#### BIFOSFONATI

I bifosfonati (detti anche bis-fosfonati o difosfonati) sono una classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo. Il nome di tale gruppo deriva dai due gruppi fosfonati che li caratterizzano a livello molecolare.

## **CORTICOSTEROIDI**

L'azione adiuvante svolta dai corticosteroidi consiste essenzialmente nell'effetto antinfiammatorio di riduzione della liberazione di mediatori tissutali (prostanoidi, chinine, istamina, radicali dell'ossigeno).

## **b) TERAPIE ADIUVANTI NON FARMACOLOGICHE**

Le terapie adiuvanti non farmacologiche hanno come obiettivo primario quello di migliorare la qualità della vita del paziente.

Queste terapie possono modificare alcuni fattori che tendono a incrementare il dolore: in alcuni casi attivano i sistemi sensoriali che bloccano i segnali del dolore, in altri attivano sistemi interni inibitori del dolore<sup>40</sup>. È tuttavia necessario sottolineare che gli approcci non farmacologici possono essere supplementari ma non sostitutivi di un adeguato trattamento farmacologico.

## **AGOPUNTURA**

Tecnica di infissione di aghi nei tessuti in determinati siti del corpo, secondo modalità tecniche particolari al fine di alleviare il dolore. A seconda del disturbo da trattare, l'operatore decide le modalità di penetrazione degli aghi.

## **BIOFEEDBACK**

Metodica mediante la quale il paziente impara a riconoscere, correggere e prevenire le alterazioni fisiologiche alla base di diverse condizioni patologiche (cefalea di tipo tensivo, emicrania, ipertensione essenziale, asma, ansia eccetera) con conseguente riduzione o eliminazione.

## **CHIROPRACTICA CONTRO IL DOLORE**

Tecnica volta a combattere manifestazioni dolorose a carico dell'apparato locomotore mediante particolari manipolazioni (trazioni, compressioni eccetera) della regione interessata al fine di rimuovere le cause meccaniche all'origine dei disturbi che provocano il dolore.

## **EFFETTO PLACEBO**

Meccanismo psicologico indotto tramite sia somministrazione di sostanza biologicamente non attiva sia qualunque atto medico, al fine di ridurre o annullare uno stato di dolore

## **IPNOSI**

Stato fisiologico, in genere indotto artificialmente, di diminuita vigilanza che permette di lenire il dolore attraverso l'accettazione di contenuti inconsci.

## **OSTEOPATIA CONTRO IL DOLORE**

Trattamento, mediante manipolazioni, di sintomatologie dolorose volto a riequilibrare l'intero organismo intervenendo sulla colonna vertebrale e le varie strutture connesse.

## **PSICOTERAPIA**

Comunicazione specialistica che comporta l'ascoltare e il parlare con individui in difficoltà, con l'intento di aiutarli a capire e a risolvere la loro situazione<sup>41</sup>.

## **RILASSAMENTO**

Tecnica volta a ridurre l'ansia e incoraggiare comportamenti utili ad attenuare i sintomi e rinforzare la capacità di autocontrollo e la tolleranza al dolore.

## **TENS (Transcutaneous Electrical Stimulation)**

Terapia fisica, realizzata attraverso neurostimolazione elettrica transcutanea di debole intensità su terminazioni nervose che si associano a punti dolorosi, impiegata per trattare sintomi dolorosi a livello muscoloscheletrico.

<sup>40</sup> Cfr., Swedish Council on Health Technology Assessment. 2006. *Methods of Treating Chronic Pain: A Systematic Review*. Stoccolma.

<sup>41</sup> Cfr., Pazzagli A., Rossi R. 1999. "Il problema della psicoterapia" in Pancheri P., Cassano GB. (a cura di), *Trattato Italiano di Psichiatria*, Milano: Masson, Vol. III, p. 3512.

**TRAINING AUTOGENO**

Metodologia psicoterapica tendente a migliorare l'equilibrio dell'organismo e della psiche con tecniche di autosuggestione e di yoga.

**1.8 ANALISI DI CONSUMO DEI FARMACI ANALGESICI OPIOIDI**

Nel corso delle ultime decadi, contestualmente alle considerazioni di natura prettamente clinica e terapeutica, si sta sempre più consolidando l'attenzione per gli aspetti farmacoeconomici dei trattamenti per la terapia del dolore.

Gli aspetti maggiormente emersi a questo riguardo sono i seguenti:

- a) lo sviluppo e la standardizzazione di strumenti metodologici che consentano il confronto, in termini di consumi, fra diverse opzioni terapeutiche e fra diverse realtà territoriali;
- b) gli aspetti relativi alla definizione e alla analisi dei costi associati a determinati percorsi terapeutici;
- c) il confronto tra i costi (risorse impiegate) e gli effetti delle terapie.

L'art. 11 della Legge n. 38 del 15 marzo 2010, prevede che il Ministero della Salute presenti ogni anno un rapporto al Parlamento sullo stato di avanzamento dell'applicazione della Legge 38 dettagliando tra l'altro anche il consumo di farmaci per la terapia del dolore, nello specifico dei farmaci analgesici oppioidi, a livello nazionale. L'incremento della prescrizione di analgesici oppioidi per il trattamento del dolore, rappresenta, difatti, un indicatore del livello di penetrazione sul territorio della possibilità di accesso, da parte dei cittadini, alle cure palliative e alla terapia del dolore.

In particolare, il Ministero provvede a monitorare i dati di prescrizione e di utilizzo dei farmaci analgesici oppioidi acquistati dalle strutture presenti su tutto il territorio nazionale, sia a carico del Servizio Sanitario Nazionale che in termini di acquisto privato. Secondo i dati relativi all'anno 2014, il consumo di oppioidi evidenzia, in generale, un trend in crescita positiva nel triennio 2012-2014. I principi attivi che registrano il maggior consumo sono Codeina in associazione con Paracetamolo e Tramadolo. Il consumo rimane a livelli bassi per gli oppioidi forti come la Morfina<sup>42</sup>.

Quest'analisi è in linea con quanto riportato nel Rapporto nazionale OsMed pubblicato annualmente dall'AIFA che descrive i dati relativi all'uso dei farmaci a livello territoriale, in Italia, in termini di spesa, volume e tipologia. Tali rapporti utilizzano come unità di misura dei consumi dei farmaci le DDD (Dosi Definite Die), ovvero la dose giornaliera standard, riportando i consumi in termini di dosi consumate giornalmente ogni 1000 abitanti (DDD/1000 ab die). I dati relativi all'anno 2015, pubblicati nel Rapporto del 2016, confermano un aumento della prescrizione degli analgesici oppioidi<sup>43</sup>.

<sup>42</sup> Cfr., Ministero della Salute. 2015. *Rapporto al Parlamento sullo stato di attuazione della legge n. 38 del 15 marzo 2010. Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore* <[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2360\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2360_allegato.pdf)>.

<sup>43</sup> Cfr., Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. 2016. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. <<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>>.

Nella tabella 7 sono riportati i consumi dei singoli farmaci per la terapia del dolore nel 2015<sup>2</sup>.

Categorie e sostanze	DDD/1000 ab. die	Spesa lorda pro capite (Euro)	% Spesa privata
<b>Farmaci per il dolore</b>	<b>5,5</b>	<b>4,58</b>	<b>12,9</b>
Oppioidi maggiori	2,5	2,65	9,6
Oppioidi minori/oppioidi in associazione	3,0	1,93	47,0
<b>Sostanze</b>			
Fentanil	0,7	1,20	5,3
Buprenorfina	0,8	0,16	4,1
Ossicodone	0,1	0,17	14,3
Tapentadolo	0,3	0,74	8,1
Buprenorfina, associazioni	0,2	0,19	0,2
Codeina + Paracetamolo	1,5	0,43	28,8
Tramadolo	0,7	0,33	13,4
Ossicodone, associazioni	0,6	1,11	8,4

Tabella 8 - Consumo dei farmaci per la terapia del dolore nel 2015 in Italia

Nella tabella 7 si può osservare, inoltre, che il consumo di oppioidi si attesta sulle 5,5 DDD/1000 ab die, con una spesa lorda pro capite pari a circa 4,5 euro parte della quale, in particolare per gli oppioidi minori, a carico dei cittadini. L'oppioide di maggiore utilizzo è la Codeina in associazione, tra gli oppioidi forti il farmaco di maggiore consumo è il Fentanil.

Nella Tabella 8 è riportato l'andamento temporale dei consumi degli oppioidi in Italia nell'ultimo decennio (2005-2015), suddivisi per principio attivo.

Sostanze	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Fentanil	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7
Codeina + Paracetamolo	0,1	0,2	0,3	0,6	0,8	0,9	1,3	1,5	1,6	1,6	1,5
Tramadolo	0,4	0,6	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8	0,7	0,7
Morfina	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,5	0,5	ND	ND
Ossicodone	<0,1	<0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
Ossicodone, associazioni	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,6
Buprenorfina	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,8	0,6	0,5	0,8	0,8
Idromorfone			<0,1	<0,1	<0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	<0,1	<0,1
Tapentadolo			<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,2	0,3	0,3
<b>TOTALE</b>	<b>1,1</b>	<b>1,3</b>	<b>1,7</b>	<b>2,2</b>	<b>2,5</b>	<b>2,8</b>	<b>4,8</b>	<b>5,0</b>	<b>5,2</b>	<b>5,7</b>	<b>5,5</b>

Tabella 9 - Consumo (DDD/1000 abitanti/die) degli analgesici oppioidi in Italia (2005-2015)

Analizzando il trend di consumo descritto nella tabella 8 si può osservare, a partire dal 2010, un progressivo incremento nell'utilizzo a livello territoriale degli analgesici oppioidi<sup>44</sup>. Ciò è verosimilmente attribuibile alle modifiche della legislazione sulla prescrizione di tali farmaci. Si osserva che nel corso degli anni la Codeina in associazione è stato il principio attivo che ha registrato il maggiore incremento di utilizzo, seguito dal Tramadolo e dal Fentanil. La Morfina è poco utilizzata a livello territoriale.

Per quanto concerne tutti gli altri farmaci anti-dolorifici (FANS, ansiolitici, anti-depressivi, anti-epilettici, eccetera) il consumo di tali farmaci nel corso del triennio 2012-2014 ha evidenziato un utilizzo elevato di Diclofenac, Ibuprofene, e Ketoprofene, seguiti dall'Etoricoxib. È rilevante evidenziare che, per quanto riguarda in particolare i FANS, si registra, nel corso degli ultimi anni, contrariamente agli analgesici oppioidi, un trend in costante riduzione, nonostante tale categoria terapeutica registri elevati livelli di consumo che nel 2015 si sono attestati intorno alle 21 DDD/1000ab die.

Secondo quanto riportato nel *Rapporto al Parlamento sullo stato di avanzamento dell'applicazione della Legge 38 del 15 marzo 2010*, l'analisi dei consumi dei farmaci antalgici nei pazienti al di sopra dei 65 anni rappresenta un aspetto di particolare interesse nell'ambito dell'esame delle tematiche della Legge n. 38 del 15 marzo 2010 per questa fascia di popolazione. Sia per i farmaci oppioidi che per i farmaci non oppioidi oltre il 50% della spesa nazionale è da imputare a questa fascia di popolazione e tale dato si può ritenere costante nel tempo. I dati del rapporto evidenziano come la quantità e il consumo di farmaci oppioidi totale, su base nazionale, sia rimasto stabilmente in crescita dal 2012 al 2014, nei pazienti anziani tra 65 e 89 anni d'età. Negli anni, l'utilizzo più marcato si è dimostrato per i principi attivi quali il Tramadolo e la Codeina in associazione a Paracetamolo<sup>45</sup> (figura 7).

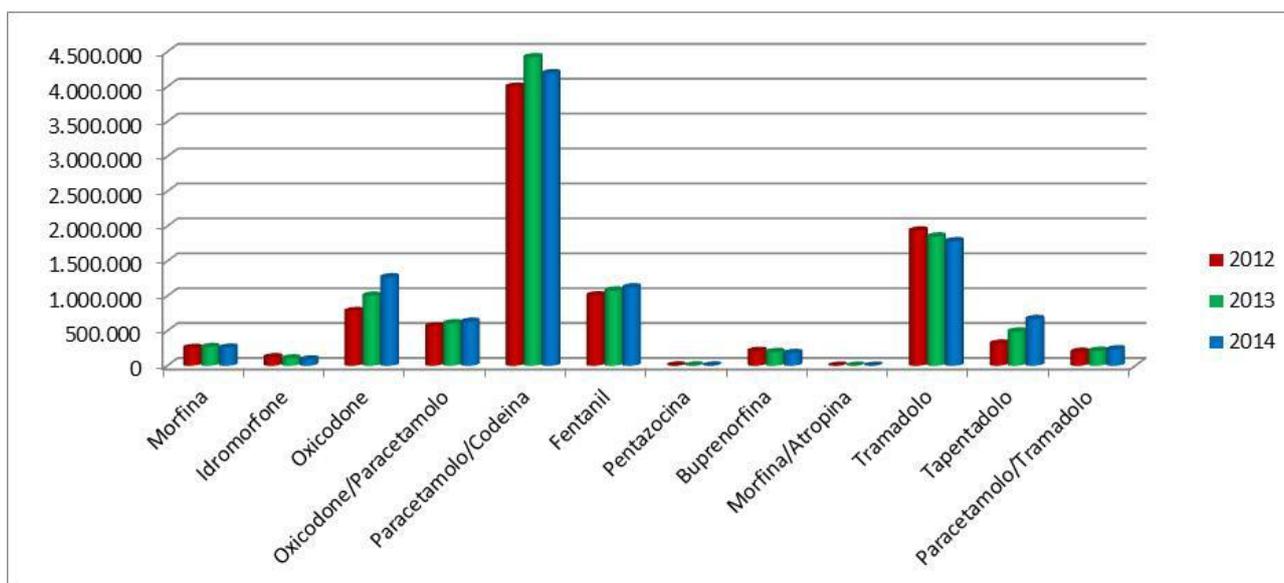


Figura 7 - Trend del consumo (Unità) di farmaci oppioidi nella fascia di età 65-89 anni in Italia (2012-2014).

Fonte: RAPPORTO AL PARLAMENTO SULLO STATO DI AVANZAMENTO DELL'APPLICAZIONE DELLA LEGGE N. 38 DEL 2010

I dati riportati non mostrano una tendenza a un utilizzo terapeutico eccessivo di oppioidi, ma bensì un trend in crescita senza riscontro di abuso. È comunque evidente, che nonostante la crescita registrata in termini di consumo pro capite, l'Italia, nel confronto con gli altri Paesi europei, non ha sostanzialmente mutato posizione nella graduatoria di consumi per farmaci oppioidi, restando agli ultimi posti, soprattutto relativamente all'uso di oppioidi forti. Del resto, tra i Paesi europei, l'Italia è quello con il maggiore ricorso ai FANS per il trattamento del dolore cronico<sup>46</sup>. È però importante sottolineare che la variabilità nell'utilizzo di oppioidi per il trattamento del dolore, a livello europeo, è

<sup>44</sup> Cfr., Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. 2014. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2013*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. <[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OsMED\\_2013.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMED_2013.pdf)>.

<sup>45</sup> Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. 2015. *Rapporto al Parlamento sullo stato di avanzamento dell'applicazione della Legge 38 del 15 marzo 2010* cit.

<sup>46</sup> Cfr., Fanelli G. (a cura di). 2014 cit.

ampiamente influenzata da svariati fattori quali le differenti prassi cliniche e protocolli terapeutici, nonché le barriere legali e culturali<sup>47</sup>.

<sup>47</sup> Scholten W. 2013. *Access to opioid analgesics: essential for quality cancer care*, World Health Organization. <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20982en/s20982en.pdf>>.

# Capitolo Secondo

## Stupefacenti, una normativa in evoluzione

### 2.1 CONTROLLO INTERNAZIONALE DEGLI STUPEFACENTI E CONVENZIONI

La produzione, il commercio e il consumo di droga e di altre sostanze stupefacenti o psicotrope sono regolati da numerose norme di diritto internazionale<sup>1</sup>. Le prime regolamentazioni stipulate in tal senso possono essere individuate nei trattati bilaterali redatti verso la metà dell'Ottocento per porre fine alle guerre condotte da Inghilterra e Francia contro l'impero cinese, note appunto come "guerre dell'Oppio" (Trattato di Nanchino del 1842 e di Tientsin del 1858)<sup>2</sup>.

La prima conferenza internazionale per discutere della produzione e del consumo mondiale degli stupefacenti, con particolare attenzione proprio al caso dell'Oppio, fu, tuttavia, la "Opium Forum Commission", tenutasi a Shangai nel 1909, in seno alla quale furono stabilite nove risoluzioni, che possono essere considerate il primo testo di diritto sulla droga, nonché punto di partenza per l'adozione del primo trattato internazionale sulle droghe.

L'accrescersi del fenomeno della dipendenza da sostanze stupefacenti nei paesi orientali e lo sviluppo del commercio dell'Oppio portarono al "Drug Control Treaty", una convenzione firmata a L'Aja nel 1912, che diede vita a una serie di norme atte a reprimere questo fenomeno, includendo nella lista delle sostanze da tenere sotto controllo, oltre all'Oppio, anche Cocaina e Morfina.

Nel 1925 fu firmata a Ginevra la "The International Opium Convention", in cui fu stabilita l'adozione di un sistema statistico di controllo su produzione, manifattura, commercio e distribuzione degli oppioidi. Fu inoltre, istituito un "Comitato Centrale Permanente", composto da otto esperti, con il compito di vigilare sull'evoluzione del mercato mondiale degli stupefacenti, antesignano dell'International Narcotics Control Board, l'attuale organo internazionale per il controllo degli stupefacenti. Un altro aspetto particolarmente significativo della convenzione ginevrina fu quello di applicare un sistema di controllo internazionale sul commercio della Cannabis<sup>3</sup>.

Sempre a Ginevra, nel 1931, fu firmata una seconda convenzione, in cui si richiedeva, per la prima volta, ai governi di elaborare le stime del proprio fabbisogno annuale di oppioidi, con l'obiettivo di limitare al solo uso medico e scientifico le quantità di sostanze di cui essi venivano riforniti. Fu anche introdotto il "drug scheduling", uno strumento mediante il quale venivano applicate differenti misure di controllo in base al grado di pericolosità della droga e al suo eventuale utilizzo terapeutico. (League of Nations Convention for limiting the manufacture and the regulating the distribution of narcotics drugs, 1938).

<sup>1</sup> Su questo tema non si può non rinviare, anche per un esauriente quadro bibliografico sulla materia, a Marini L. 2002. "Il traffico di droga nel diritto internazionale", in *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, Vol. 38, n. 3: pp. 323-330. <<http://www.iss.it/binary/publ/publi/383323.1108648227.pdf>>.

<sup>2</sup> *Ibidem*, p. 327.

<sup>3</sup> Cfr., Coomber R. 1998., *The Control of Drugs and Drug Users - Reason or Reaction*, Londra: CR Press, p. 38.

Nel 1946 l'Organizzazione delle Nazioni Unite emendò sia la Convenzione del 1925 sia quella del 1931 e istituì la “Commissione per gli stupefacenti”.

Il quadro dell'attuale normativa in materia di stupefacenti, elaborata nell'ambito della Cooperazione Internazionale, che fa riferimento al sistema dell'ONU, comprende la:

- Convenzione Unica sulle Sostanze Stupefacenti (Single Convention on Narcotic Drugs) del 30 marzo 1961, tenutasi a New York presso la sede delle Nazioni Unite;
- Convenzione del 21 febbraio 1971 sulle sostanze psicotrope, promossa dalle Nazioni Unite e firmata a Vienna;
- Convenzione del 20 dicembre 1988 sui precursori delle sostanze stupefacenti e psicotrope, firmata sempre a Vienna.

La Convenzione del 1961 rappresenta una pietra miliare nella storia del controllo dei narcotici a livello internazionale. Tale Convenzione, che abroga e sostituisce una serie di accordi sanciti in seno alla Convenzione Internazionale sull'Oppio del 1912, consta di cinquanta articoli e di quattro tabelle in cui sono elencate più di cento sostanze ad azione stupefacente. L'obiettivo dichiarato di questo accordo, frutto della cooperazione internazionali, è l'interdizione del consumo degli stupefacenti, di cui è accettato il solo uso per scopi medici o di ricerca scientifica<sup>4</sup>. Aspetto non secondario è l'istituzione di una “Commissione Internazionale per il Controllo degli Stupefacenti”, la International Narcotics Control Board (INCB), che sostituì i precedenti organi addetti alla regolamentazione, semplificando così la complessa organizzazione di controllo.

La Convenzione di Vienna del 1971 sottopone al controllo internazionale, oltre agli stupefacenti, anche le sostanze psicotrope di origine vegetale o ottenute per sintesi, quali allucinogeni, amfetamine e barbiturici. Si fonda anch'essa sul principio che vieta l'utilizzo di sostanze psicotrope al di fuori di necessità mediche o scientifiche.

Le due convenzioni, quella di New York del 1961 e quella di Vienna del 1971, non prevedono misure dirette in tema di repressione del traffico illecito di stupefacenti, ma si limitano a richiedere agli Stati contraenti sia di cooperare in materia, sia di introdurre, nei propri ordinamenti, i reati inerenti a produzione, traffico e commercio illegale di sostanze stupefacenti e psicotrope.

La Convenzione di Vienna del 1988 inserisce, invece, nel controllo internazionale anche i precursori delle sostanze stupefacenti e psicotrope. Rispetto alle precedenti convenzioni, quest'ultima affronta anche il problema della domanda, vale a dire del consumo di sostanze stupefacenti, e del recupero dei tossicodipendenti. Su questa base il Parlamento dell'Unione Europea ha emanato a Strasburgo l'11 febbraio del 2004 il Regolamento n. 273 che si propone di armonizzare le norme per il controllo e la sorveglianza di sostanze che vengono utilizzate per la fabbricazione illecita di stupefacenti o di sostanze psicotrope.

La Convenzione Unica sugli Stupefacenti adottata a New York il 30 marzo 1961 è stata ratificata e resa esecutiva in Italia dalla Legge n. 412 del 5 giugno 1974 e prevede un ampliamento delle liste per inclusione di farmaci non propriamente stupefacenti e di una maggior comprensione verso l'intossicato, inasprendo invece le pene per i trafficanti. Questa legge prevede, inoltre, che i Paesi, che intendano autorizzare la coltivazione della Cannabis a uso medico, debbano individuare un Organismo Statale ai fini della relativa disciplina. La Legge n. 385 del 22 maggio 1981 ratifica e rende esecutiva la Convenzione di Vienna del 1971.

La normativa in vigore è espressa nel DPR 9 ottobre 1990 n. 309 dal titolo” Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza”.

<sup>4</sup> Nel preambolo di questa Convenzione si riconosce, infatti, che «l'uso medico degli stupefacenti è indispensabile al fine di alleviare il dolore e le misure volute devono essere adottate al fine di assicurare che gli stupefacenti siano disponibili a tale scopo» (Testo della Convenzione Unica sulle Sostanze Stupefacenti (Single Convention on Narcotic Drugs), 30 marzo 1961).

## 2.2 CRONOLOGIA DELLE PRINCIPALI NORME SUGLI STUPEFACENTI IN ITALIA

In Italia, il corpus normativo che regola l'impiego delle sostanze stupefacenti e psicotrope è il risultato di un processo legislativo lungo e complesso che può essere sintetizzato con la seguente cronologia.

### 1923 - Legge del 18 febbraio 1923, n. 396

*Provvedimenti per la repressione dell'abusivo commercio di sostanze velenose aventi azione stupefacente.*

L'obiettivo di questa legge è la penalizzazione delle condotte individuali volte al consumo di sostanze stupefacenti. Scarsa attenzione è, invece, riservata agli aspetti psico-sociali di tale consumo. In particolare, questa norma prevede:

- pene detentive brevi per la vendita, la somministrazione e la detenzione di stupefacenti;
- multe per la partecipazione a *convegni in fumerie* adibite all'uso degli stupefacenti.

In seguito, il Codice Rocco del 1930 stabilì alcune misure orientate alla repressione del commercio clandestino delle sostanze stupefacenti e delle agevolazioni all'uso di dette sostanze.

### 1934 - Legge del 7 giugno 1934, n. 1145

*Nuove norme sugli stupefacenti.*

Con questa norma è introdotto il **ricovero coatto** dei tossicomani presso le “case di salute”<sup>5</sup>, ricovero coatto che sottintende la medesima qualificazione giuridica del tossicomane con l'ammalato mentale.

### 1954 - Legge del 22 ottobre 1954, n. 1041

*Disciplina della produzione, del commercio e dell'impiego degli stupefacenti.*

Questa legge prevede un inasprimento delle sanzioni penali per chiunque detenga sostanze stupefacenti senza nessuna distinzione tra commercio e uso personale. Tale norma pone, dunque, sullo stesso livello spacciatore e consumatore.

Il ricovero coatto in ospedali psichiatrici previsto dalla Legge n. 1145 del 1934 è mantenuto nei confronti «di chi, a causa di grave alterazione psichica per abituale abuso di stupefacenti, si rende comunque pericoloso a sé e agli altri o riesce di pubblico scandalo»<sup>6</sup>.

### 1974 - Legge del 5 giugno 1974, n. 412

*Ratifica ed esecuzione della Convenzione sugli Stupefacenti tenutasi a New York nel 1961.*

Questa legge ratifica e rende esecutive le disposizioni adottate dalla Convenzione sugli Stupefacenti tenutasi a New York il 30 marzo 1961 e dal protocollo di emendamento stipulato a Ginevra il 25 maggio 1972.

### 1975 - Legge del 22 dicembre 1975, n. 685

*Disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope. Prevenzione cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza.*

Questa legge abroga la precedente del 22 ottobre 1954 e costituisce una sostanziale novità nella legislazione sugli stupefacenti. Tale normativa, infatti, pur vietando la detenzione di sostanze stupefacenti, prevede **una causa di “non punibilità” se la sostanza è destinata al proprio “uso personale” o se si tratta di una “modica quantità”**. È così sancita la fondamentale distinzione tra spacciatore e consumatore.

La Legge n. 685 introduce, inoltre, una serie di interventi di prevenzione sociale e di assistenza socio-sanitaria (come gli interventi riabilitativi presso ospedali e ambulatori), sebbene permanga il ricovero coatto nei casi in cui l'autorità giudiziaria ravvisa la necessità del trattamento medico e assistenziale.

Nei seguenti articoli sono riassunti gli elementi di maggior rilievo innovativo della norma:

<sup>5</sup> Con l'espressione “case di salute” il legislatore si riferisce a quelle strutture che negli anni Trenta svolgevano funzioni di ospedali psichiatrici.

<sup>6</sup> Art. 21 della Legge n. 1041 del 22 ottobre 1954.

- art. 11, e nello specifico le tabelle delle sostanze soggette a controllo;
- art. 12, e nello specifico i criteri per la formazione delle tabelle;
- art. 15, e nello specifico il tema del cosiddetto “obbligo di autorizzazioni”;
- art. 26 → 30, e nello specifico i temi della coltivazione e della produzione;
- art. 39, e nello specifico il tema del cosiddetto “buono acquisto”;
- art. 71 → 84, e nello specifico le disposizioni penali per la repressione delle attività illecite.

L'assenza di idonei strumenti di prevenzione sociale, di recupero e riabilitazione individuale non ha consentito una piena attuazione di questo impianto legislativo.

### 1981 - Legge del 25 maggio 1981, n. 385

*Ratifica ed esecuzione della Convenzione sulle sostanze psicotrope tenutasi a Vienna nel 1981.*

Questa legge ratifica e rende esecutive le disposizioni adottate dalla Convenzione sulle sostanze psicotrope tenutasi a Vienna il 21 febbraio 1971.

### 1990 - Legge 26 giugno 1990, n. 162

*Aggiornamento, modifiche ed integrazioni della Legge n. 685/1985, recante disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza.*

Le lacune presenti nella Legge n. 685 del 1975 sono colmate con la Legge n. 162 del 1990, anche conosciuta come Legge Iervolino-Vassalli. Questa nuova normativa fu approvata per fronteggiare l'incremento e la diffusione delle droghe in Italia alla fine del Ventesimo Secolo. In particolare, è sanzionato nuovamente il detentore di piccole quantità di sostanze stupefacenti per uso personale non terapeutico.

A causa delle numerose modifiche effettuate dalla Legge n. 162 del 26 giugno 1990 rispetto alla Legge n. 685 del 22 dicembre del 1975, si rese necessario provvedere a un riordino dell'intera disciplina mediante l'elaborazione di un T. U. in cui furono raccolte tutte le norme precedenti e i decreti applicativi emanati dal Ministero della Sanità. Fu così promulgato il 9 ottobre 1990 il DPR n. 309.

### 1990 - DPR 9 ottobre 1990, n. 309

*T. U. delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza.*

Il legislatore del 1975 aveva introdotto una distinzione nella pena a seconda che la condotta del condannato avesse per oggetto droghe cosiddette pesanti o droghe cosiddette leggere. In questo modo, si permetteva al giudice di poter graduare la sanzione in rapporto alla qualità e, quindi, alla pericolosità della sostanza.

Con il DPR n. 309/90 si afferma il principio dell'illiceità della detenzione di sostanze stupefacenti anche per uso personale, che prevede, in questi casi, l'attivazione di un procedimento amministrativo di competenza del Prefetto. Tale procedimento amministrativo scatta se la sostanza stupefacente detenuta è superiore alla **Dose Media Giornaliera**<sup>7</sup>.

La procedura penale è disciplinata dall'art. 73, imperniato sul sistema del “**doppio binario sanzionatorio**”, vale a dire sulla nota distinzione tra droghe cosiddette pesanti e droghe cosiddette leggere. Tali droghe sono ripartite in sei tabelle<sup>8</sup>.

La **Tabella I** e la **Tabella III** raccolgono le droghe pesanti (per esempio, ecstasy e foglie di coca), la **Tabella II** e la **Tabella IV** le droghe leggere (per esempio, la Cannabis e suoi derivati). La **Tabella V** e la **Tabella VI** raccolgono le sostanze usate con finalità terapeutiche (per esempio, ansiolitici, antidepressivi, psicostimolanti) che possono generare pericolo in caso di abuso e di dipendenza.

<sup>7</sup> Cfr., art. 75 del T.U. Stupefacenti. La dose media giornaliera è stata regolamentata con il Decreto legge n. 186 del 12 luglio 1990. Questa norma raggruppa le sostanze stupefacenti in diverse tabelle a seconda delle loro caratteristiche, e indica, per ogni sostanza, i limiti quantitativi massimi di principio attivo per le dosi medie giornaliere.

<sup>8</sup> Cfr., art. 14 del T.U. Stupefacenti.

Il DPR n. 309/90 prevede, inoltre, l'istituzione dei servizi pubblici per le tossicodipendenze (**SerT**) presso le Unità Sanitarie Locali (USL), con compiti di prevenzione, cura e riabilitazione delle tossicodipendenze, e **abolisce il ricovero coatto** (introdotto con la Legge n. 1145 del 7 giugno 1934) disposto dall'autorità giudiziaria.

### 1993 - Referendum abrogativo del 18 e 19 aprile 1993

Prima di questo referendum, l'uso personale di sostanze stupefacenti era legato al quantitativo detenuto di tali sostanze, che non poteva superare la “dose media giornaliera”.

Il referendum del 1993 modifica in parte questa norma: viene eliminata la “dose media giornaliera” e abolita la competenza dell'autorità giudiziaria nei casi di recidiva nella detenzione di sostanze stupefacenti per il proprio uso personale, permettendo, invece, l'esclusiva pertinenza prefettizia.

Le sanzioni sono stabilite in base al presupposto che la quantità legalmente accettata corrisponda alla “**dose individuale abitualmente assunta nelle 24 ore**” e comunque non superiore al triplo della “dose media giornaliera”. In tal modo, è introdotto la distinzione tra “responsabilità del consumatore” (sanzione amministrativa) e “responsabilità dello spacciatore” (sanzione penale).

L'esito referendario comportò anche l'abrogazione dell'art. 76 relativo ai provvedimenti dell'autorità giudiziaria.

### 2001 - Legge dell'8 febbraio 2001, n. 12

*Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore.*

La Legge n. 12 dell'8 febbraio 2001, nota come “Legge Veronesi”, è stata emanata al fine di facilitare la prescrizione e l'impiego dei farmaci oppiacei nella terapia del dolore.

Questa legge semplifica le modalità prescrittive per dieci principi attivi (attualmente sono diventati dodici), inseriti nell'Allegato III-bis del T.U. Stupefacenti, ritenuti essenziali per il trattamento del dolore. In particolare, sono stati aboliti alcuni formalismi prescrittivi (per esempio il dover scrivere le dosi e le posologie della terapia a tutte lettere) e introdotto un nuovo modello di ricettario per i medicinali stupefacenti che permette di prescrivere fino a due farmaci nella stessa ricetta per la durata di trenta giorni di terapia (invece di otto giorni).

### 2006 - Legge dell'11 febbraio 2006, n. 49

*Modifiche al T. U. (DPR n. 309/90) delle norme in materia di disciplina degli stupefacenti.*

Le maggiori novità della Legge n. 49 del 2006, anche conosciuta come Legge Fini-Giovanardi, sono le seguenti:

- a) abolizione della distinzione tra droghe cosiddette leggere e droghe cosiddette pesanti, introdotta con la Legge n. 675 del 22 dicembre 1975;
- b) reintroduzione, seppure quale criterio probatorio, del limite massimo di sostanza detenibile;
- c) riformulazione dell'attenuanti connesse alla cosiddetta “lieve entità” e delle sanzioni penali<sup>9</sup>;
- d) revisione del sistema sanzionatorio amministrativo<sup>10</sup> e introduzione, per particolari categorie di assuntori, di misure di prevenzione<sup>11</sup>.

La vera rivoluzione apportata da questa norma è, dunque, il superamento, ai fini del trattamento sanzionatorio di tutte le sostanze stupefacenti, della differenza tra droghe leggere e droghe pesanti. Tuttavia, lo stesso legislatore ha poi di fatto smentito sul piano pratico questo principio poiché per stabilire la cosiddetta “**quantità massima detenibile**” è stato adottato un moltiplicatore più elevato per le (ex) droghe leggere rispetto a quello utilizzato per le (ex) droghe pesanti, a dimostrazione che sussiste, sotto il profilo scientifico, una differenza sostanziale fra le sostanze (figura 1).

Con il **decreto del Ministero della Salute dell'11 aprile 2006**, emanato di concerto con il Ministero della Giustizia, si è provveduto alla determinazione di **limiti quantitativi massimi** relativi

<sup>9</sup> Cfr., art. 73 della Legge n. 49 dell'11 febbraio 2006.

<sup>10</sup> Cfr., art. 75 della Legge n. 49 dell'11 febbraio 2006.

<sup>11</sup> Cfr., art. 75 bis della Legge n. 49 dell'11 febbraio 2006.

alle sostanze stupefacenti incluse nella Tabella I prevista dal T. U. DPR n. 309 del 9 ottobre 1990, riferibili a un uso esclusivamente personale (figura 1).

La quantità massima detenibile è stata ottenuta moltiplicando la D.M.S., individuata da una commissione di esperti e tossicologi, per un “**moltiplicatore variabile**” stabilito dal decisore politico. Il fattore moltiplicativo tiene conto delle caratteristiche e degli effetti di ciascuna delle classi di sostanze e, in particolare, del grado di alterazione comportamentale, dello scadimento delle capacità psicomotorie nell’esecuzione di compiti complessi di interazione uomo-macchina (lavoro e guida) e dell’intensità del condizionamento psico-fisico indotto dalle diverse sostanze stupefacenti.

Il superamento del quantitativo in esame costituisce uno degli strumenti interpretativi previsti dalla legge per consentire al giudice di provare la destinazione **a uso non esclusivamente personale** delle sostanze detenute e non una presunzione assoluta di colpevolezza. Superata, infatti, tale quantità può presumersi – fatta salva la possibilità per il consumatore di dimostrare la destinazione all’uso personale del maggior quantitativo detenuto – che lo stupefacente sia destinato all’attività di spaccio. Il **detentore/spacciatore** è punito con una sanzione penale (reclusione e multa), mentre al **detentore/consumatore** sono comminate sanzioni di carattere amministrativo (per esempio, il fermo amministrativo del ciclomotore, la sospensione della patente, del porto d’armi e del passaporto, l’applicazione nei casi di recidiva di misure che hanno l’obiettivo di limitare la pericolosità sociale di chi ha tenuto condotte che destano allarme nella collettività) e l’invito a intraprendere un percorso terapeutico di recupero per uscire dalla propria dipendenza.

<b>PROSPETTO RIEPILOGATIVO PER LE PRINCIPALI SOSTANZE STUPEFACENTI</b>					
<b>Sostanza</b>	<b>D.M.S.<sup>12</sup> in mg di principio attivo</b>	<b>Moltiplicatore variabile</b>	<b>Q.M.D.<sup>13</sup> in mg di principio attivo</b>	<b>Sostanza lorda in grammi o n. di compresse</b>	<b>Numero di dosi o assunzioni</b>
<b>Eroina</b>	25	10	250	1,7 (15%)	10 ass.
<b>Cocaina</b>	150	5	750	1.6 (45%)	5 ass.
<b>Cannabis – THC- (marijuana, hashish)</b>	25	20	500	5 (10 %)	15-20
<b>MDMA (ecstasy)</b>	150	5	750	5 compr.	5 ass.
<b>Amfetamina</b>	100	5	500	5 compr.	5 ass.
<b>LSD</b>	0,05	3	0,150	3 francobolli	3 ass.

Figura<sup>14</sup> 1 - Limiti massimi previsti dall’art. 73, c. 1-bis del DPR 309/90, modificato con il D. del Ministero della Salute del 11 aprile 2006

La Legge Fini-Giovanardi rimodula il sistema tabellare degli artt. 13 e 14 del DPR 309/90, riducendo il numero di tabelle da sei a due. Nella Tabella I sono comprese tutte le sostanze stupefacenti o psicotrope prive di proprietà terapeutiche senza alcuna distinzione (sono presenti sia le (ex) droghe pesanti, sia le (ex) droghe leggere). Nella Tabella II, invece, sono inserite le sostanze medicinali, quali, per esempio, quelle utilizzate per la terapia del dolore, capaci di produrre dipendenza fisica e psichica e, perciò, assimilate, sul piano del trattamento sanzionatorio, alle sostanze della Tabella I. Per le condotte di produzione, traffico e detenzione illeciti previste dall’ex art. 73 (c. 1 e c. 1-bis, lett. a), riguardanti tutte le diverse droghe presenti nella Tabella I, è predisposto un medesimo trattamento penale

<sup>12</sup> La sigla “D.M.S.” è l’acronimo di “Dose Media Singola”, vale a dire la quantità di principio attivo per la singola assunzione, idonea a produrre in un soggetto tollerante e dipendente un effetto stupefacente.

<sup>13</sup> La sigla “Q.M.D.” è l’acronimo di “Quantità Media Giornaliera”.

<sup>14</sup> Per evitare al lettore fraintendimenti tra le citate Tabelle presenti negli atti normativi e le tabelle create *ad hoc* dagli autori di questo libro, queste ultime, solo in questo capitolo, saranno indicate come figure.

(reclusione da 6 a 20 anni e multe da 26.000 a 260.000 euro); mentre per le stesse condotte concernenti sostanze con capacità terapeutiche presenti nella Tabella II continua a mantenersi un trattamento differenziato (le stesse pene sono diminuite da un terzo alla metà).

A seguito dell'entrata in vigore dell'art. 4-bis della Legge n. 49 del 21 febbraio 2006 è stato, quindi, riformato, rendendolo più severo, l'apparato sanzionatorio della disciplina degli stupefacenti rispetto all'art. 73 del DPR n. 309/90.

### **2010 - Legge del 15 marzo 2010, n. 38**

Con la Legge n. 38 del 15 marzo 2010 sono introdotte ulteriori semplificazioni per la prescrizione dei medicinali impiegati nella terapia del dolore, nonché sulla gestione dei medicinali stupefacenti in farmacia (per esempio, il registro entrata/uscita; distruzione sostanze/medicinali scaduti).

L'articolo 9 prevede, infatti, che il Ministero fornisca anche alle Regioni «elementi per la valutazione dell'andamento della prescrizione dei farmaci utilizzati per la terapia del dolore. Il Ministero provvede a monitorare i dati relativi alla prescrizione e all'utilizzazione di farmaci nella terapia del dolore, e in particolare dei farmaci analgesici oppiacei»<sup>15</sup>.

È importante sottolineare che il monitoraggio previsto sull'utilizzazione dei medicinali nella terapia del dolore ha fornito, già dal primo anno di applicazione, dati incoraggianti sull'incremento dell'impiego degli analgesici oppiacei nella terapia del dolore. Tale tendenza è stata poi confermata anche nell'anno successivo, il 2011.

### **2014 - Sentenza della Corte Costituzionale n. 32 del 12 febbraio del 2014**

In accoglimento della questione di legittimità sollevata dalla Corte di Cassazione, la Corte Costituzionale con sentenza n. 32 del 12 febbraio del 2014 ha dichiarato l'illegittimità costituzionale della Legge n. 49 del 2006, espungendo così, dall'ordinamento le modifiche apportate al T. U. Stupefacenti della Legge Fini-Giovanardi, in particolare gli artt. 73, 13 e 14 del DPR 309/90. L'illegittimità è stata motivata per violazione dell'art. 77, c. 2 della Costituzione, recante disposizioni in ordine alle procedure di conversione del Decreto Legge n. 272 del 30 dicembre 2005 convertito in Legge n. 49 il 21 febbraio 2006.

Nello specifico, la Corte ha sottolineato che «benché contenute in soli due articoli, le modifiche introdotte nell'ordinamento apportano una innovazione sistematica alla disciplina dei reati in materia di stupefacenti, sia sotto il profilo dell'incriminazione sia sotto quello sanzionatorio, il fulcro della quale è costituito dalla parificazione dei delitti riguardanti le droghe c. d. pesanti e quelle aventi ad oggetto le droghe c. d. leggere, fatti specie differenziate, invece, dalla precedente disciplina (...). Una tale penetrante e incisiva riforma, coinvolgente delicate scelte di natura politica, giuridica e scientifica, avrebbe richiesto un adeguato dibattito parlamentare, possibile ove si fossero seguite le ordinarie procedure di formazione della legge, ex art. 72 Costituzione»<sup>16</sup>.

Gli effetti della sentenza sono stati resi vigenti a partire dal giorno successivo alla pubblicazione della decisione e la norma dichiarata incostituzionale cessa di avere efficacia *ex tunc*, secondo quanto previsto dall'art. 136 della Costituzione italiana. La dichiarazione di illegittimità costituzionale riguarda una norma abrogativa cioè l'art. 73 della Legge Fini-Giovanardi rispetto al previgente art. 73 della Legge Iervolino-Vassalli, la quale, pertanto, ritorna in vigore. Un altro importante effetto della sentenza della Corte riguarda la reviviscenza<sup>17</sup> o meno del sistema tabellare previgente, ossia le sostanze incluse nelle tabelle introdotte con la Legge n. 49 del 2006 e successive, ma non previste dalle tabelle della Legge Iervolino-Vassalli.

<sup>15</sup> Art. 9 della Legge n. 38 del 15 marzo 2010.

<sup>16</sup> Sentenza della Corte Costituzionale n. 32 del 12 febbraio del 2014.

<sup>17</sup> Il termine “reviviscenza” indica in diritto il tornare in vigore di una norma abrogata a seguito dell'abrogazione della norma che la abrogava.

**2014 - Legge del 16 maggio 2014, n. 79**

Il vuoto normativo creatosi con questa sentenza della Corte Costituzionale è stato risolto dal legislatore con il **Decreto Legge n. 36 del 20 marzo 2014** (conosciuto anche come Decreto Lorenzin) convertito, con modificazioni, in **Legge n. 79 del 16 maggio 2014**. La caducazione<sup>18</sup> dell'art. 73 della Legge Fini-Giovanardi ha comportato la perdita di efficacia della tabella prevista dal c. 1 bis, introdotta con decreto ministeriale l'11 aprile 2006 riguardante l'individuazione della D.M.S. relativa alle principali sostanze stupefacenti e della Q.M.D. o valore soglia, che dovevano fornire un parametro oggettivo di individuazione della detenzione per uso personale. Questa tabella è stata reintrodotta dalla Legge 79 del 16 maggio 2014, nonostante la scarsa rilevanza pratica.

In conclusione, la Sentenza della Corte Costituzionale n. 32 del 12 febbraio del 2014 ha comportato la reviviscenza di una disciplina sanzionatoria più severa per quanto riguarda le droghe pesanti, ma più mite per le droghe leggere. La Legge n. 79 del 2014 ha mantenuto il trattamento sanzionatorio differenziato come previsto dalla normativa anteriore al 2006 (Legge Iervolino-Vassalli).

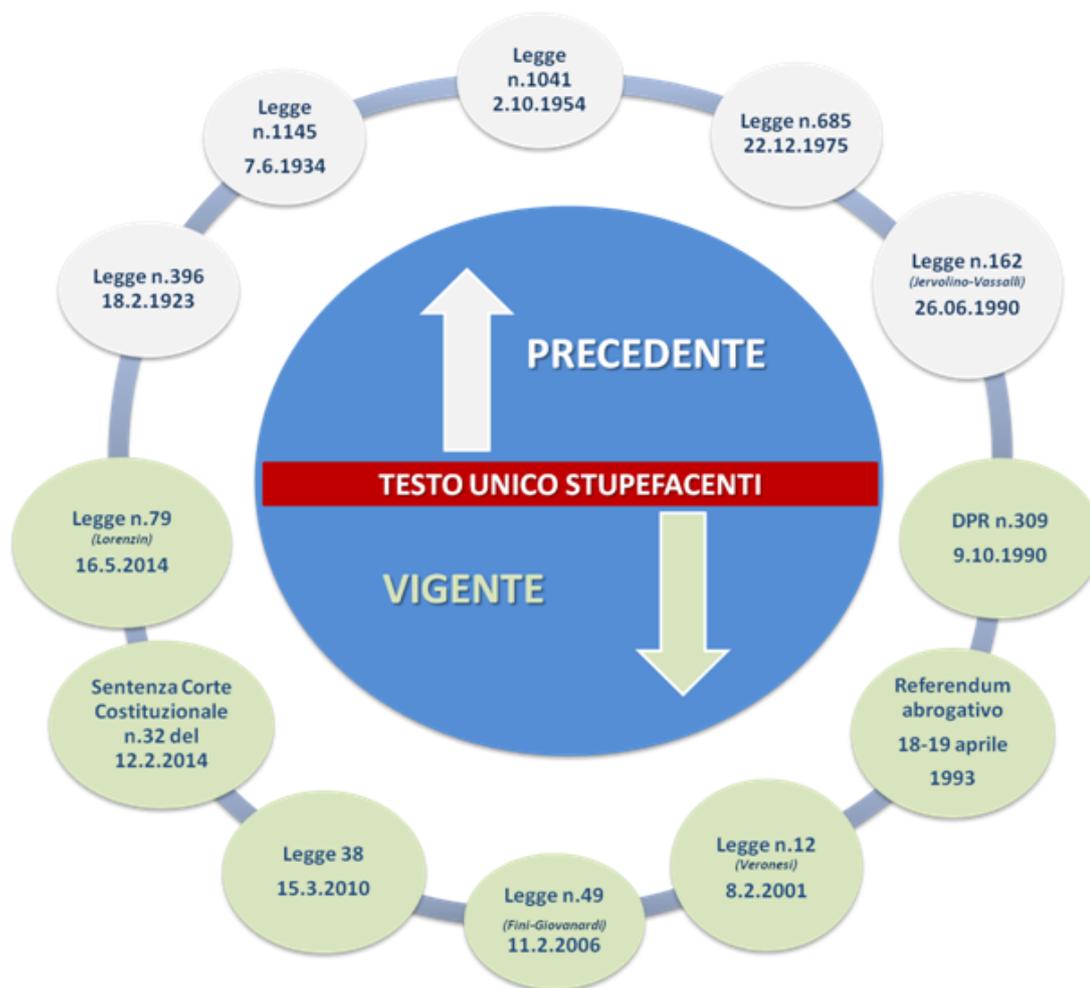


Figura 2 - Quadro riassuntivo delle norme relative ai medicinali stupefacenti

<sup>18</sup> Il termine “caducazione” indica in diritto la perdita di efficacia degli atti giuridici per la scadenza di termini prefissati dalla legge.

## 2.3 LE NUOVE TABELLAZIONE DELLE SOSTANZE STUPEFACENTI: LA LEGGE N. 79 DEL 2014

Le sostanze stupefacenti riportate in Farmacopea Ufficiale XII edizione<sup>19</sup>, alla tabella numero 7, sono suddivise in sei sottotabelle (I-II-III-IV-V e VI).

La Legge n. 49 del 21 febbraio 2006, in vigore dal 28 febbraio 2006 al 16 maggio 2014 (artt. 13 e 14), modificò la suddivisione delle sostanze stupefacenti e psicotrope riportata nella F.U. vigente, operando una distinzione in due sole tabelle:

- La **Tabella I** comprendeva tutte le sostanze individuate come stupefacenti o psicotrope suscettibili di abuso;
- La **Tabella II** comprendeva le sostanze stupefacenti che sono utilizzate in terapia.

Con la Legge n. 79 del 16 maggio 2014 viene riformulato integralmente l'art. 14 del T. U. Stupefacenti che stabilisce i criteri per la formazione di **cinque tabelle**, delle quali quattro sono richiamate dalle disposizioni sanzionatorie di cui all'art. 73 del T. U. Stupefacenti (figura 3):

- **Tabelle I e III**, droghe pesanti e sostanze barbituriche equiparate;
- **Tabelle II e IV**, droghe leggere e sostanze di corrente impiego terapeutico equiparate.
- **Tabella V**, denominata **Tabella dei Medicinali**, è suddivisa in **cinque Sezioni (A-B-C-D-E)** nelle quali sono indicati i medicinali a base di sostanze attive di corrente impiego terapeutico a uso umano o veterinario. In particolare, nella Sezione A sono compresi gli oppioidi con forte attività analgesica utilizzati nella terapia del dolore, che usufruiscono di modalità prescrittive semplificate. Tutti gli stupefacenti e le sostanze psicotrope inseriti nelle suddette cinque tabelle sono aggiornate secondo quanto previsto dall'art. 13 c. 2 del T. U. Stupefacenti: «le tabelle di cui al c. 1 devono contenere l'elenco di tutte le sostanze e dei preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali e sono aggiornate tempestivamente anche in base a quanto previsto dalle convenzioni e accordi medesimi ovvero a nuove acquisizioni scientifiche»<sup>20</sup>.

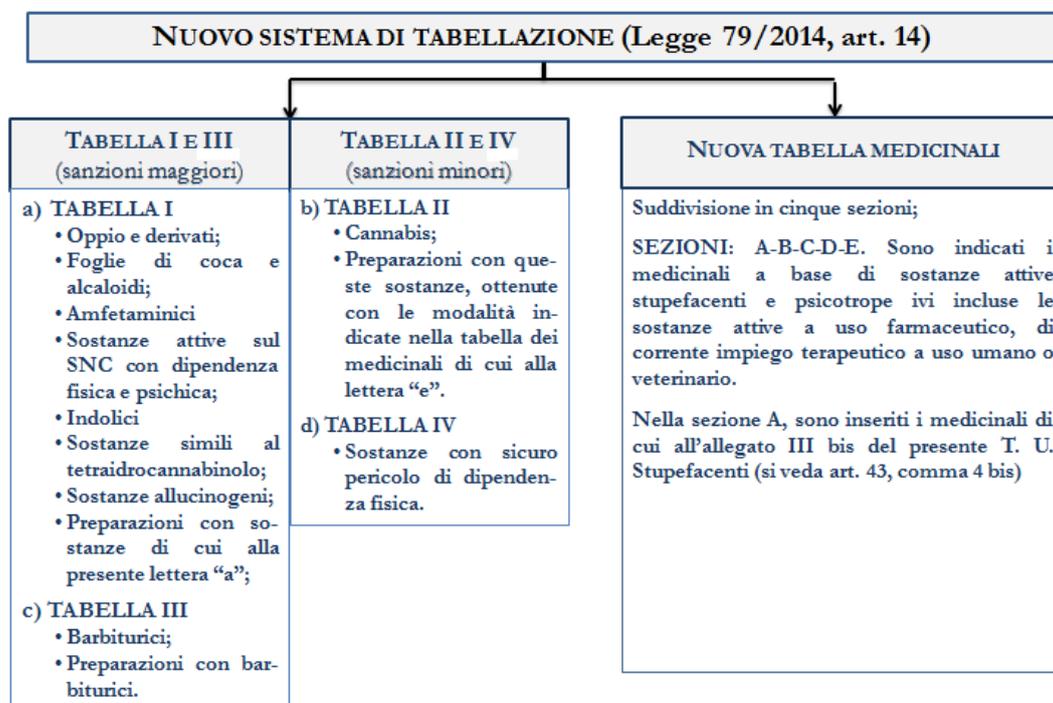


Figura 3 - Nuovo sistema di Tabellazione (art. 14 della Legge n. 79 del 16 maggio 2014)

<sup>19</sup> Da ora in avanti, il testo della Farmacopea Ufficiale XII edizione sarà indicato con la sigla F.U. accompagnato dalla parola "vigente".

<sup>20</sup> Art. 13, c. 2 del T. U. Stupefacenti.

I farmaci in commercio presenti nella Tabella dei Medicinali, Sezione A devono riportare sulle confezioni in vendita un contrassegno con un doppio filo rosso «accompagnato dalla dicitura “soggetto alla disciplina del DPR 309/90”, seguita dalla indicazione della Tabella di appartenenza»<sup>21</sup> (figura 4).



Figura 4 - Fac-simile di contrassegno con doppio filo rosso accompagnato dalla dicitura “soggetto alla disciplina del DPR 309/90”

## 2.4 TABELLA I

La Tabella I dell’art. 14, c. 1, lettera a), del T. U. Stupefacenti, come riportato nella figura 5, comprende:

- **L’Oppio** e i materiali da cui possono essere ottenute le sostanze oppiacee naturali, estraibili dal papavero sonnifero; gli alcaloidi ad azione narcotico-analgescica da esso estraibili; le sostanze ottenute per trasformazione chimica di quelle prima indicate; le sostanze ottenibili per sintesi che siano riconducibili, per struttura chimica o per effetti, a quelle oppiacee precedentemente indicate; eventuali intermedi per la loro sintesi;
- **Le foglie di Coca** e gli alcaloidi ad azione eccitante sul SNC da queste estraibili; le sostanze ad azione analoga ottenute per sintesi o trasformazione chimica degli alcaloidi sopraindicati;
- **Le sostanze di tipo anfetaminico** ad azione eccitante sul SNC;
- **Ogni altra sostanza che produca effetti sul SNC** e abbia capacità di determinare dipendenza fisica o psichica dello stesso ordine o di ordine superiore a quelle precedentemente indicate;
- **Gli indolici** (siano essi derivati triptaminici o lisergici) e i **derivati feniletilamminici**, che abbiano effetti allucinogeni o che possano provocare distorsioni sensoriali;
- Le sostanze ottenute per sintesi o semisintesi che siano riconducibili per struttura chimica o per effetto farmaco-tossicologico al **tetraidrocannabinolo**;
- **Ogni altra pianta o sostanza naturale o sintetica che possa provocare allucinazioni** o gravi distorsioni sensoriali e tutte le sostanze ottenute per estrazione o per sintesi chimica che provocano la stessa tipologia di effetti a carico del SNC;
- Le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente tabella, in conformità alle modalità indicate nella Tabella dei Medicinali, di cui alla lettera e) del T.U. Stupefacenti.

<sup>21</sup> Art. 1 del Decreto Ministeriale del 26 marzo 1979.

<b>TABELLA I</b>		
<b>SOSTANZE; DENOMINAZIONE COMUNE</b>		
25B-NBOMe	Acetil-alfa-metilfentanil	Benzetidina
25C-NBOMe	Acetildietilammide dell'acido (+)-lisergico	Benzilmorfina
25I-NBOMe	Acetildiidrocodeina	Benzilpiperazina (BZP)
2C-B	Acetilfentanil	Benzitramide
2C-I	Acetorfina	Betacetilmetadolo
2C-T-2	ADB-CHMINACA	Beta-idrossifentanil
2C-T-7	ADB-FUBINACA	Beta-idrossimetil-3-fentanil
2-MeO-Difenidina	Afloqualone	Betameprodina
3,4-DMA NBOMe	AH-7921	Betametadolo
3,4-Metilendirossiprovalerone	Alcaloidi totali dell'oppio	Betaprodina
3-Metilfentanil	Alfacetilmetadolo	Butilone
3-Metiltiofentanil	Alfameprodina	Butirrato di diossafetile
3-Monoacetilmorfina	Alfametadolo	Catha edulis pianta
4 Fluoroamfetamina	Alfametilfentanil	Catina
4,4-Dimetilaminorex	Alfametiltiofentanil	Catinone
4-EA NBOMe	Alfaprodina	Chetobemidone
4-Metilamfetamina	Alfentanil	Clonitazene
4-metilaminorex	Allilprodina	Coca foglie
4-MMA NBOMe	AM-694	Cocaina
4-MTA	Amfepramone*	Codeina
5-(2-aminopropil)indolo	Amfetamina	Codossima
5-APB	Amide dell'acido lisergico	CP 47,497
5-APB NBOMe	Aminorex	CP47,497-omologo C8
5-APDB	Analoghi di struttura derivanti da indazol-3-carbossamide	CUMIL-5F-PINACA
5F-APP-PICA	Analoghi di struttura derivanti da indol-3-carbossamide	DALT
5F-APP-PINACA	Analoghi di struttura derivanti dal 2- amino-1-fenil-1-propanone, per una o più sostituzioni sull'anello aromatico e/o sull'azoto e/o sul carbonio terminale	Delta-8-trans-tetraidrocannabinolo (THC)
5F-PB22	Analoghi di struttura derivanti dal 3-benzoilindolo	Delta-9-trans-tetraidrocannabinolo (THC)
5-MeO-EIPT	Analoghi di struttura derivanti dal 3-(1-naftoil)indolo	Desomorfina
6-APB	Analoghi di struttura derivanti dal 3-fenilacetilindolo	Destroamfetamina
6-APDB	Anileridina	Destromoramide
6-Monoacetilmorfina	APP-FUBINACA	Destromoramide intermedio
AB-CHMINACA	Argyreia nervosa semi	DET (N,N-dietiltriptamina)
AB-FUBINACA	BB-22	Diampromide

**TABELLA I**

**SOSTANZE; DENOMINAZIONE COMUNE**

Dietilamide dell'acido(+)-1-metil-lisergico	Fendimetrazina*	Levorfanolo
Dietiltiambutene	Fenetilina	Lophophora Williamsii pianta (Peyote)
Difenossilato	Fenmetrazina	LSD (Dietilamide dell'acido lisergico)
Difenossina	Fenomorfano	Mazindolo*
Diidrocodeina	Fenoperidina	MBDB (N-metil-(3,4-metilendioossifenil)-2-butanamina)
Diidroetorfina	Fentanil	MDA (3,4-metilendioossiamfetamina)
Diidromorfina	Fentermina*	MDAI
Dimefeptanolo	Flubromazolam	MDEA (3,4-metilendioossietilamfetamina)
Dimenossadolo	Folcodina	MDMA (3,4-metilendioossimetamfetamina)
Dimetiltiambutene	Funghi del genere strobilari, conocybe, e psilocybe	MDMB-CHMICA
Dipipanone	Furetidina	Meclofenossato
DMA (2,5-dimetossiamfetamina)	HHMA	Mefedrone
DMHP (1-idrossi-3(1,2 dimetileptil)-7,8,9,10-tetraidro-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano)	HMA	Mescalina
DOB (4-bromo-2,5-dimetossiamfetamina)	HMMA	Mesocarb
DOET (4-etil-2,5- dimetossiamfetamina)	Ibogaina	Metadone
DOM (4-metil-2,5-dimetossiamfetamina)	Idromorfinolo	Metadone intermedio
Drotebanolo	Idromorfone	Metamfetamina
Ecgonina	Idrossipetidina	Metazocina
Eroina	Ipomea violacea semi	Metilcatinone
Etilfenidato	Isometadone	Metildesorfina
Etilmetiltiambutene	JWH-018	Metildiidromorfina
Etilmorfina	JWH-073	Metilmetaqualone
Etonizatene	JWH-122	Metilone
Etorfina	JWH-250	Metopone
Etosseridina	Ketamina	Metossietamina
Etriptamina	Ketobemidone	Mitragyna Speciosa pianta (kratom)
Fenadoxone	Levoamfetamina	MMDA (5-metossi-3,4-metilendioossiamfetamina)
DMT (N,N-dimetiltriptamina)	Mitraginina	Monoetilamide dell'acido (+)-1-metil-lisergico
Fenampramide	Levofenoacilmorfano	Monoetilamide dell'acido (+)-lisergico
Mirofina	Levometafetamina	Morferidina
Fenazocina	Levomorfano	Morfina
Fenbutrazato	Levomoramide	Morfina metil bromuro e altri derivati morfiniti ad azoto pentavalente tra i quali derivati N-ossimorfiniti (N-ossicodeina).

<b>TABELLA I</b>		
<b>SOSTANZE; DENOMINAZIONE COMUNE</b>		
Morfina-N-ossido	Para-fluorofentanil	Salvia divinorum pianta
Morfolide dell'acido (+) lisergico	PCE (eticiclidina)	Salvinorina A
MPPP	PCP (fenciclidina)	Sufentanil
MT-45	PEPAP	Tabernanthe Iboga pianta
Nandrolone	Petidina	TCP (tenociclidina)
N-etilamfetamina	Petidina intermedio A	Tebacone
Nicocodina	Petidina intermedio B	Tebaina
Nicodicodina	Petidina intermedio C	Tilidina
Nicomorfina	PHP (rolaciclidina)	TMA (3,4,5-trimetossiamfetamina)
N-idrossi-MDA	Piminodina	TMA-2
Noracimetadolo	Piritramide	Trimeperidina
Norcodeina	Pirrolidide dell'acido (+) lisergico	UR-144
Norlevorfanolo	PMA ( <i>para</i> -metossiamfetamina)	W-18
Normetadone	Proeptazina	Zipeprolo
Normorfina	Properidina	
Norpipanone	Propiram	
Ocfentanil	Psilocibina	
Oppio	Psilocina	
Oripavina	Racemorfano	
Ossicodone	Racemoramide	
Ossimorfone	Racemorfano	
Paglia di papavero	Remifentanil	
Paraesil	Rivea corymbosa semi	

Qualsiasi forma stereoisomera delle sostanze iscritte nella presente tabella, in tutti i casi in cui possono esistere, salvo che ne sia fatta espressa eccezione. Gli esteri e gli eteri delle sostanze iscritte nella presente tabella, a meno che essi non figurino in altre tabelle, compresi i sali dei suddetti isomeri, esteri ed eteri in tutti i casi in cui questi possono esistere. Le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente tabella, in conformità alle modalità della Tabella dei Medicinali. Sono escluse dalla presente tabella le seguenti sostanze: Bupropione, Pirovalerone, Norefedrina, Fenilpropanolamina (la cui denominazione chimica è  $(\pm)$  -2-amino-1-fenilpropan-1-olo), Destromorfano e Destrorfano.

\* **Si evidenzia che** alcune sostanze, come l'**Amfrepramone**, la **Fendimetrazina**, la **Fentermina** e il **Mazindolo**, già presenti nella Tabella II Sezione B (Legge n. 49/2006), sono state ricolocate nella Tabella I ai sensi del Decreto Ministeriale (D.M.) del 2 agosto 2011. Queste sostanze sono state eliminate anche dalla Tabella dei Medicinali, Sezione B, in modo da vietarne tutte le preparazioni galeniche.

Figura 5 - Sostanze della Tabella I, art. 14, c. 1 del T. U. Stupefacenti

## 2.5 TABELLA II

La Tabella II presente nell'art. 14, c. 1, lettera b) comprende la Cannabis, i prodotti da essi ottenuti e tutte le sue preparazioni allestite in conformità alle modalità indicate nella Tabella dei Medicinali, di cui alla lettera e) del T.U. Stupefacenti (figura 6).

<b>TABELLA II</b>	
<b>SOSTANZE: DENOMINAZIONE COMUNE</b>	
Cannabis (foglie e infiorescenza)	
Cannabis (olio)	
Cannabis (resina)	
Le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente tabella, in conformità alle modalità di cui alla Tabella dei Medicinali.	

Figura 6 - Sostanze della Tabella II, art. 14, c. 1 del T. U. Stupefacenti

## 2.6 TABELLA III

La Tabella III presente nell'art. 14, c. 1, lettera c), del T. U. Stupefacenti (figura 7) comprende le seguenti sostanze:

- I **barbiturici**, che hanno notevole capacità di indurre dipendenza fisica o psichica o entrambe, nonché altre sostanze a effetto ipnotico-sedativo a essi assimilabili. Sono, pertanto, esclusi i barbiturici a lunga durata e di accertato effetto antiepilettico e i barbiturici a breve durata di impiego, quali gli anestetici generali, sempre che dette sostanze non comportino pericoli di dipendenze;
- Le **preparazioni contenenti i barbiturici** in conformità alle modalità indicate nella Tabella dei Medicinali, di cui alla lettera c) del T.U. Stupefacenti.

<b>TABELLA III</b>	
<b>SOSTANZE: DENOMINAZIONE COMUNE</b>	
Amobarbital	Mecloqualone
Ciclobarbital	Metaqualone
Eptabarbital	Pentobarbital
Glutetimide	Secobarbital
I sali delle sostanze di cui sopra, in tutti i casi in cui possono esistere.	
Le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente tabella, in conformità alle modalità di cui alla Tabella dei Medicinali.	

Figura 7 - Sostanze della Tabella III, art. 14, c. 1, lettera c, del T. U. Stupefacenti

## 2.7 TABELLA IV

La Tabella IV presente nell'art. 14 c. 1 del T. U. Stupefacenti (figura 8) comprende le seguenti sostanze:

- Le sostanze per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica di intensità e gravità minori di quelli prodotti dalle sostanze elencate nelle Tabelle I (figura 5) e III (figura 8);
- Le preparazioni contenenti le sostanze sopracitate in conformità alle modalità indicate nella Tabella dei Medicinali, di cui alla lettera e) del T.U. Stupefacenti.

**TABELLA IV**

**SOSTANZE: DENOMINAZIONE COMUNE**

Acido 5-etil-5-crotilbarbiturico	Lorazepam	Medazepam
Acido gamma-idrossibutirrico (GHB)	Lormetazepam N-metil-lorazepam	Mefenorex
Alazepam	Diazepam	Meprobamato
Allobarbitale	Estazolam	Metarbitale
Alossazolam	Etclorvinolo	Metilfenidato
Alprazolam	Etifossina	Metilfenobarbitale
Amineptina	Etil loflazepato	Metilossazepam
Aprobarbitale	Etinamato	Metiprilone
Barbexaclone	Etizolam	Midazolam
Barbitale	Propilesedrina	Nimetazepam
Benzfetamina	Quazepam	Nitrazepam
Brallobarbitale	Secbutabarbitale	Nordazepam (Desmetildiazepam)
Bromazepam	Temazepam	Ossazepam
Brotizolam	Tetrabramato (associazione molecolare di fenobarbitale, febarbamato e diferbarbamato)	Ossazolam
Buprenorfina	Fenzepam	Pemolina
Butalbital	Fencamfamina	Pentazocina
Butallional	Fenobarbitale	Pinazepam
Butobarbitale	Fenproporex	Pipradrolo
Butorfanolo	Fludiazepam	Pipradrolo
Camazepam	Flunitrazepam	Pirovalerone
Clobazam	Flurazepam	Prazepam
Clonazepam	Gamma-butilrolattone (GBL)	Prolintano
Clorazepato	Ketazolam	Tetrazepam
Clordiazepossido	Lefetamina (SPA)	Triazolam
Clossazolam	Loprazolam	Zolpidem
Clotiazepam	Lorazepam	Zopiclone
Delorazepam	Vinilbital	
Clordemetildiazepam	Zaleplon	
Destropropossifene	Meclofenossato	

I sali delle sostanze iscritte nella presente Tabella in tutti i casi in cui questi possono esistere

Le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente tabella, in conformità alle modalità di cui alla Tabella dei Medicinali.

**La sostanza tramandolo è stata esclusa dalla presente tabella ai sensi del D.M. 19.06.2006.**

*Figura 8 - Sostanze della Tabella IV, art. 14, c. 1 del T.U. Stupefacenti*

Come riportato in calce, il Tramadolo è stato escluso dalla Tabella IV del T.U. Stupefacenti (figura 8) ai sensi del Decreto Ministeriale del 19 giugno 2006, il cui testo è riportato nella figura 9. Ai fini della fornitura, questa sostanza è soggetta a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (ricetta non ripetibile).

<b>MEDICINALE ESCLUSO DALLA TABELLA II – SEZIONI B E D</b>
<b>TRAMADOLO</b>
IL MINISTRO DELLA SALUTE
<p>Visti gli articoli 2, 13 e 14 del testo aggiornato del decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990, n. 309, recante il Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope e di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di seguito indicato come “Testo Unico”;</p> <p>Visto che il Tramadolo è iscritto nella tabella II, Sezione B, e le composizioni medicinali a base di Tramadolo sono iscritte nella tabella II, Sezione D, di cui all’art. 14 del Testo Unico;</p> <p>Vista la lista delle sostanze narcotiche sottoposte a controllo internazionale prevista dall’International Narcotics Control Board (INCB) in applicazione della Convenzione unica sulle sostanze narcotiche del 1961, nella quale non è iscritto il Tramadolo;</p> <p>Considerato che il Tramadolo è un analgesico ad azione centrale indicato per il trattamento del dolore moderato e severo; che la sua efficacia è attribuibile ad un’affinità parziale per il recettore <math>\mu</math> degli oppiacei associata ad un’attività monoaminergica che si esplica con l’inibizione del reuptake neuronale di serotonina e noradrenalina; che questo suo doppio meccanismo d’azione lo differenzia dagli oppioidi classici come Morfina o Codeina;</p> <p>Preso atto che studi clinici nel lungo periodo non hanno evidenziato segni di tolleranza o dipendenza e anche specifici programmi di monitoraggio attivo post-marketing hanno confermato per il Tramadolo un basso rischio di abuso (60;1 caso/100000 abitanti);</p> <p>Sentito il Consiglio Superiore di Sanità che, nella seduta del 2 luglio 2005, ha espresso parere favorevole all’esclusione del Tramadolo dalla ex tabella IV di cui all’art. 14 del Testo Unico e contestualmente all’esclusione delle preparazioni contenenti Tramadolo dalla ex tabella V;</p> <p>Visto che il testo unico è stato modificato dalla Legge 21 febbraio 2006, n. 49 e in particolare è mutato il sistema di tabellazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope <b>per cui attualmente il Tramadolo è iscritto nella tabella II, Sezione B</b>, e le composizioni medicinali a base di Tramadolo <b>sono iscritte nella tabella II, Sezione D</b>;</p> <p>Ritenuto che il parere del Consiglio superiore di sanità già acquisito esprime comunque la volontà di eliminare il Tramadolo dalle tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope sottoposte alla disciplina del Testo Unico;</p> <p>Sentita la Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento nazionale per le politiche antidroga, che ha espresso parere favorevole all’esclusione del Tramadolo dalla tabella II, Sezione B, e delle composizioni medicinali contenenti Tramadolo dalla tabella II, Sezione D;</p> <p>Ritenuto, pertanto, di dover escludere il Tramadolo dalla tabella II, Sezione B, e le composizioni medicinali a base di Tramadolo dalla tabella II, Sezione D di cui all’art. 14 del Testo Unico;</p> <p style="text-align: center;"><b>Decreta:</b></p> <p style="text-align: center;">Art. 1.</p> <p>Dalla tabella II, Sezione B, di cui all’art. 14 del Testo Unico <b>è esclusa la seguente sostanza:</b> denominazione comune: <b>Tramadolo</b>; denominazione chimica: 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metossifenil)-cicloesano.</p> <p style="text-align: center;">Art. 2.</p> <p>Dalla tabella II, Sezione D, di cui all’art. 14 del Testo Unico <b>è esclusa</b> la voce: le <b>“composizioni contenenti Tramadolo”</b>.</p> <p style="text-align: center;">Art. 3.</p> <p>Il presente decreto entrerà in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.</p> <p style="text-align: right;">Roma, 19 giugno 2006 Il Ministro: Turco</p>

Figura 9 - Testo del Decreto Ministeriale del 19 giugno 2006

## 2.8 TABELLA DEI MEDICINALI

I medicinali a base di sostanze attive stupefacenti o psicotrope, ivi incluse le sostanze attive a uso farmaceutico, di corrente impiego terapeutico a uso umano o veterinario, sono stati inseriti, con la

Legge n. 79 del 16 maggio 2014, in un'unica tabella denominata "Tabella dei Medicinali"<sup>22</sup>, suddivisa nelle Sezioni A-B-C-D-E.

La suddetta tabella consente la completa continuità della produzione, distribuzione, prescrizione e dispensazione dei medicinali a base di sostanze stupefacenti o psicotrope, e in particolare la prescrizione dei medicinali per la terapia del dolore e dei medicinali impiegati in corso di trattamento per la dissuefazione degli stati di dipendenza.

La Tabella dei Medicinali indica anche la classificazione ai fini della fornitura. Sono comunque fatte salve le condizioni stabilite dall'AIFA all'atto del rilascio dell'Autorizzazione Immissione in Commercio (AIC), nonché le limitazioni e i divieti stabiliti dal Ministero della Salute per esigenze di salute pubblica. Restano, invece, invariate le modalità di prescrizione e di dispensazione per tutte le terapie con medicinali stupefacenti, così come restano invariate le modalità di gestione dei medicinali da parte degli operatori del settore farmaceutico.

### **2.8.1 TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE A**

La Tabella dei Medicinali, Sezione A<sup>23</sup>, include le seguenti sostanze stupefacenti:

1. i medicinali contenenti le sostanze analgesiche oppiacee naturali, di semisintesi e di sintesi;
2. i medicinali di cui all'allegato III bis del T. U. Stupefacenti (figura 11);
3. i medicinali contenenti sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione da grave dipendenza fisica o psichica;
4. i medicinali contenenti barbiturici che hanno notevole capacità di indurre dipendenza fisica o psichica o entrambe, nonché altre sostanze a effetto ipnotico-sedativo a essi assimilabili.

Nelle figure 10, 11 e 12 sono riportate:

- tutte le sostanze stupefacenti come in G.U. (figure 10 e 11);
- i corrispondenti medicinali con AIC (Autorizzazione Immissione in Commercio) attualmente commercializzati e impiegati in terapia (figura 12).

<sup>22</sup> Cfr., art. 14, c. 2 del T. U. Stupefacenti.

<sup>23</sup> Cfr., art. 14, c. 1, punto e) del T. U. Stupefacenti.

<b>TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE A - MEDICINALI E SOSTANZE ATTIVE A USO FARMACEUTICO</b>		
<b>Medicinali soggetti a prescrizione medica speciale con ricetta ministeriale a ricalco. I medicinali contrassegnati con due asterischi (***) sono inclusi nell'allegato III-bis del T. U. e usufruiscono di modalità prescrittive semplificate.</b>		
<b>DENOMINAZIONE COMUNE</b>		
Acetildiidrocodeina	Flunitrazepam	Nicodicodina
Alfentanil	Folcodina	Norcodeina
Amobarbital	Glutetimide	Ossicodone**
Buprenorfina**	Idrocodone**	Ossimorfone**
Ciclobarbitale	Idromorfone**	Pentobarbital
Codeina**	Ketamina	Petidina
Destromoramide	Levorfanolo	Propiram
Difenossilato	Mecloqualone	Remifentanil
Difenossina	Metadone**	Secobarbital
Diidrocodeina**	Metaqualone	Sufentanil
Dipipanone	Metilfenidato	Sufentanil ** limitatamente alle composizioni per somministrazioni a uso sublinguale
Eptabarbitale	Morfina**	Tapentadolo**
Etilmorfina	Nandrolone	Tebaina
Fentanil**	Nicodicodina	Tiofentanil
		Zipeprolo

Figura 10 - Medicinali e sostanze attive a uso farmaceutico

<b>ALLEGATO III-BIS</b>	
<b>Medicinali che usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate</b>	
Buprenorfina	Metadone
Codeina	Morfina
Diidrocodeina	Ossicodone
Fentanil	Ossimorfone
Idrocodone	Sufentanil per somministrazione a uso sublinguale
Idromorfone	Tapentadolo

Figura 11 - Medicinali dell'Allegato III bis

<b>ALCUNI MEDICINALI CON AIC DISPENSABILI IN FARMACIA</b>	
<b>Descrizione Prodotto</b>	<b>Principio Attivo</b>
<p>ABSTRAL (SLF - SubLingual Fentanyl) 100 mcg - 200 mcg - 300 mcg - 400 mcg - 600 mcg - 800 mcg</p> <p>ACTIQ (OTFC - Oral Transmucosal Fentanyl Citrate) 200 mcg - 400 mcg - 600 mcg - 800 mcg - 1200 mcg - 1600 mcg</p> <p>EFFENTORA (FBT - Fentanyl Buccal Tablet) 100 mcg - 200 mcg - 400 mcg - 600 mcg - 800 mcg</p> <p>INSTANYL (INFS - IntraNasal Fentanyl Spray) 50 mcg - 100 mcg - 200 mcg/dose spray nasale, soluzione</p> <p>PECFENT (FPNS - Fentanyl Pectin Nasal Spray) 100 mcg - 400 mcg/erogazione spray nasale, soluzione</p> <p>VELLOFENT (FBSF - Fentanyl buccal soluble film ) 67 mcg - 133 mcg - 267 mcg - 400 mcg - 533 mcg - 800 mcg</p>	Fentanyl citrato (Sono tutti prodotti ROO – Rapid Onset Opioid)
<p>BUPRENORFINA TTS cerotti da 5 mcg/h - 10 mcg/h - 20 mcg/h - 35 mcg/h - 52,5 mcg/h – 70 mcg/h</p>	Buprenorfina
<p>DECADURABOLIN 25 mg e 50 mg fiala 1 ml</p>	Nandrolone
<p>DEPALGOS cpr da 20 mg + 325 mg</p>	Ossicodone HCl + paracetamolo
<p>FENTANIL TTS cerotti da 12 mcg/h - 25 mcg/h - 50 mcg/h - 75-100 mcg/h</p>	Fentanyl
<p>JURNISTA cpr da 4 mcg/h - 8 mcg/h - 16 mcg/h - 32 mcg/h</p>	Idromorfone cloridrato
<p>METADONE HCL flac. da 20 ml da 20 mg</p>	Metadone cloridrato
<p>MORFINA HCL conf. da 1 fiala da 10 o 20 mg in - conf. da 5 fiale da 10 o 20 mg</p>	Morfina cloridrato
<p>MS CONTIN cpr da 10 mg - 30 mg - 60 mg -100 mg</p>	Morfina solfato
<p>ORAMORPH 2 mg/ml: scirop. flacone da 100 ml - 250 ml - 500 ml 10 mg/5 ml - 30 mg/5 ml - 100 mg/5 ml soluz. orale: conf. da 20 fialoidi da 5 ml 20 mg/ml soluz. orale: flacone da 20 ml - 30 ml - 120 ml 20 mg/ml soluz. orale: flacone da 100 ml + pipetta</p>	Morfina solfato
<p>OXYCONTIN cpr R.P. 20 mg 40 - mg 80 mg</p>	Ossicodone cloridrato
<p>RITALIN cpr 10 mg (cfr. anche § 2.7.7)</p>	Metilfenidato
<p>ROIPNOL cpr Rv. da 1 mg</p>	Flunitrazepam
<p>TARGIN 5/2,5 mg - 10/5 mg - 20/10 mg - 40/20 mg</p>	Ossicodone + Naloxone
<p>TEMGESIC cpr sublinguali da 0,2 mg 5 Fiale da 0,3 mg</p>	Buprenorfina
<p>PALEXIA cpr R.P. da 25 mg - 50 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg - 250 mg</p>	Tapentadolo

Figura 12 - Specialità medicinali di tutti i principi attivi della Tabella dei Medicinali, Sezione A

**2.8.2 PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE: TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE A E ALLEGATO III-BIS**

Per i farmaci riportati nella Tabella dei Medicinali, Sezione A, ai sensi degli artt. 43 e 45 del T. U. Stupefacenti, sussistono modalità di prescrizione e di dispensazione differenti.

Per la prescrizione dei farmaci presenti sia nella Tabella dei Medicinali, Sezione A, sia nell'Allegato III-bis del T.U., i medici chirurghi e i medici veterinari devono utilizzare un apposito nuovo ricettario<sup>24</sup>, approvato in via definitiva con Decreto del Ministero della Salute in data 10 marzo 2006<sup>25</sup>, costituito da ricetta in triplice copia auto-copiante (figura 13) e in tre versioni linguistiche (italiano, italiano-francese e italiano-tedesco<sup>26</sup>). Questa nuova ricetta sostituisce la precedente ricetta ministeriale speciale nota come “ricetta gialla”.

Figura 13 - Ricetta Ministeriale in triplice copia auto-copiante

Questa ricetta è formata da tre sezioni: “originale”, “copia SSN” e “copia assistito/prescrittore”. Pertanto, per le prescrizioni di medicinali a carico del SSN, il medico rilascia all’assistito la ricetta “originale” e la “copia SSN” da consegnare in farmacia, mentre la “copia assistito/prescrittore” è consegnata all’assistito, con timbro della farmacia dispensatrice, che la conserva come giustificativo del possesso dei medicinali regolati dal T.U. Stupefacenti. Per le prescrizioni non a carico del SSN o veterinarie, il medico rilascia, invece, la sezione “originale” della ricetta e la “copia assistito/prescrittore”.

<sup>24</sup> La dicitura “Ricettario per la prescrizione di stupefacenti” è talvolta riportata anche in altri modi, per esempio “Ricetta Ministeriale a Ricalco (RMR)”, “Ricetta Ministeriale in triplice copia auto-copiante” o “Ricetta Ministeriale Speciale” (RMS).

<sup>25</sup> Un precedente analogo modello di ricetta in triplice copia auto-copiante fu pubblicato con Decreto Ministeriale del 4 aprile 2003, in applicazione a quanto previsto dalla Legge n. 12 dell’8 febbraio 2001 (anche conosciuta come Legge Veronesi).

<sup>26</sup> La scelta degli idiomi linguistici diversi dall’italiano è tesa a favorire le popolazioni che abitano in prossimità dei confini (il tedesco per i confinanti con Austria e Svizzera, il francese per i confinanti con Francia e Svizzera).

## Un po' di storia

### La ricetta gialla

Con la ricetta ministeriale speciale, a madre e figlia, nota come ricetta gialla per i medici chirurghi e ricetta verde per i medici veterinari, in vigore fino al marzo 2006, il medico poteva prescrivere due o più confezioni dello stesso medicinale, della stessa forma farmaceutica ma di dosaggio diverso tra loro per attuare la posologia ottimale. Per esempio, un medico poteva rilasciare prescrizione di questo tipo:

1. MS Contin da 16 discoidi da 30 mg - una confezione  
MS Contin da 16 discoidi da 10 mg - una confezione  
Posologia: 40 mg (30 mg + 10 mg) ogni 12 ore.
2. MS Contin da 16 discoidi da 30 mg - una confezione  
MS Contin da 16 discoidi da 10 mg - due confezioni  
Posologia: 50 mg (30 mg + 10 mg + 10 mg) ogni 12 ore.

Era, inoltre, prevista una prescrizione per **otto giorni di terapia**, mentre la ricetta rimaneva valida per la spedizione in farmacia nei dieci giorni successivi alla data del rilascio.

PER IL MEDICO N° A 0802356 PER IL FARMACISTA N° A 0802356

Ammalato \_\_\_\_\_ (Cognome e nome)  
Residenza \_\_\_\_\_  
Prescrizione \_\_\_\_\_ (in tutte lettere)  
Dose, modo e tempi di somministrazione \_\_\_\_\_ (in tutte lettere)  
Data di prescrizione \_\_\_\_\_  
Firma del medico \_\_\_\_\_ (Da apporre all'atto della prescrizione)  
Domicilio del medico \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_  
Timbro del medico \_\_\_\_\_

**COPIA PER DOCUMENTAZIONE** CONSERVARE PER DUE ANNI DALLA DATA DEL RILASCIO N° A 0802356

ENTE MUTUALISTICO \_\_\_\_\_ NUMERO LIBRETTO \_\_\_\_\_

Ammalato \_\_\_\_\_ (Cognome e nome)  
Residenza \_\_\_\_\_  
Prescrizione \_\_\_\_\_ (in tutte lettere)  
Dose, modo e tempi di somministrazione \_\_\_\_\_ (in tutte lettere)  
Data di prescrizione \_\_\_\_\_  
Firma del medico \_\_\_\_\_ (Da apporre all'atto della prescrizione)  
Domicilio del medico \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_  
Timbro del medico \_\_\_\_\_

PER IL FARMACISTA

Ammalato \_\_\_\_\_ (Cognome e nome)  
Residenza \_\_\_\_\_  
Prescrizione \_\_\_\_\_ (in tutte lettere)  
Dose, modo e tempi di somministrazione \_\_\_\_\_ (in tutte lettere)  
Data di prescrizione \_\_\_\_\_  
Firma del medico \_\_\_\_\_ (Da apporre all'atto della prescrizione)  
Domicilio del medico \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_  
Timbro del medico \_\_\_\_\_  
Firma del medico \_\_\_\_\_ (Da apporre all'atto del ritiro del ricettario)

Acquirente \_\_\_\_\_  
Documento di riconoscimento \_\_\_\_\_ N. \_\_\_\_\_  
Rilasciato da \_\_\_\_\_  
Data di spedizione \_\_\_\_\_

A CURA DEL FARMACISTA

COPIA PER L'ENTE MUTUALISTICO

TIMBRO DELLA FARMACIA

*Ricetta madre-figlia (anche conosciuta come ricetta gialla) abrogata nel marzo 2006*

Questa ricetta è stata abrogata con l'art. 4, comma 1 del Decreto del Ministero della Salute del 10 marzo 2006: «il ricettario a madre-figlia (cosiddetta ricetta gialla) di tipo unico previsto dalla formulazione dell'art. 43, comma 2 del decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni ed integrazioni, vigente prima dell'entrata in vigore della Legge n. 49 del 2006, non è più utilizzabile per la prescrizione dei medicinali compresi nelle tabelle di cui al Testo Unico richiamato in premessa. I possessori dei ricettari di cui al presente comma consegnano tali ricettari ai **rispettivi ordini professionali** che provvederanno alla loro restituzione al Ministero della Salute - magazzino centrale del materiale profilattico - Via dei Carri Armati n. 13 - 00159 Roma, ai fini della relativa distruzione» (D.M. 10 marzo 2006, art. 4, comma 1).

Per quanto riguarda le **modalità di dispensazione** dei farmaci presenti nella Tabella dei Medicinali, Sezione A, può essere prescritto con la ricetta in triplice copia «un solo medicinale per una cura di durata non superiore a trenta giorni (...), ad eccezione della prescrizione dei medicinali di cui all'Allegato III-bis per i quali la ricetta può comprendere fino a due medicinali diversi tra loro o uno stesso medicinale con due dosaggi differenti per una cura di durata non superiore a trenta giorni»<sup>27</sup>. Il farmacista, inoltre, deve spedire anche quelle ricette che prescrivono un quantitativo che, in relazione alla posologia indicata, superi teoricamente il limite massimo di terapia di trenta giorni, ove l'eccedenza

<sup>27</sup> Art. 43, c. 2, T.U. Stupefacenti. Si veda anche il Decreto Ministeriale del 10 marzo 2006, allegato IV.

sia dovuta al numero di unità posologiche contenute nelle confezioni in commercio. Del resto, nei casi di ricette che prescrivano una cura di durata superiore a trenta giorni, il farmacista consegna un numero di confezioni sufficiente a coprire trenta giorni di terapia, in relazione alla posologia indicata, dandone comunicazione al medico prescrittore<sup>28</sup>.

In seguito all'entrata in vigore del Decreto Ministeriale del 18 aprile 2007 e ai chiarimenti forniti dal Ministero della Salute, con le Circolari dell'Ufficio Centrale Stupefacenti del 9 maggio 2007 e dell'11 maggio 2007, la prescrizione dei medicinali compresi nell'Allegato III-bis non è più riferita alle sole malattie neoplastiche o degenerative, **bensì alla terapia del dolore indipendentemente dall'origine del dolore stesso.**

Il Decreto Ministeriale del 10 marzo 2006 regola anche tutti gli aspetti relativi alla dispensazione di questo tipo di farmaci (figura 14).

31-3-2006 GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA *Serie generale* - n. 76

**Decreto del 10 marzo 2006**

**Allegato IV**

**(Aggiornato al 2017)**

**Norme d'uso della ricetta per la prescrizione dei farmaci di cui alla Tabella dei Medicinali, Sezione A e all'Allegato III-bis del T.U. sulla disciplina degli stupefacenti.**

1. La presente ricetta deve essere utilizzata per prescrivere i medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, Sezione A e nell'allegato III-bis del T.U.
2. **La ricetta ha validità di trenta giorni, escluso quello di emissione.**
3. Il medico o il veterinario può prescrivere, con ogni ricetta, una terapia per un periodo **non superiore a trenta giorni, salvo quanto previsto dall'art. 45 c. 3 bis del T.U. Stupefacenti.** La posologia indicata deve comportare che l'assunzione dei medicinali prescritti sia completata entro trenta giorni, salvo quanto previsto dall'art. 45 c. 3 bis del T. U. Stupefacenti.
4. Fatti salvi i casi in cui è necessario adeguare la terapia, la prescrizione non può essere ripetuta prima del completamento della terapia indicata con la precedente prescrizione.
5. Per le prescrizioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale il medico rilascia all'assistito la ricetta originale e la copia per il SSN da consegnare in farmacia; la "copia assistito/prescrittore" è consegnata all'assistito che la conserva come giustificativo del possesso dei medicinali; per le prescrizioni non a carico del SSN o veterinarie il medico rilascia la ricetta originale e la "copia assistito/prescrittore".
6. In caso di autoprescrizione, il medico o il veterinario conserva la "copia assistito/prescrittore".
7. Il farmacista che dispensa i medicinali forniti dal Servizio Sanitario Nazionale, appone i bollini autoadesivi sulla copia della ricetta per il SSN, sia nello spazio ad essi destinato, sia (ove necessita) sul retro della ricetta e, in mancanza di spazio, anche su un foglio allegato alla medesima.
8. Il farmacista che allestisce una preparazione magistrale indica il relativo costo nello spazio destinato ai bollini autoadesivi.
9. Il veterinario riporta nello spazio destinato ai bollini autoadesivi le parole "**uso veterinario**" e, nello spazio destinato al codice del paziente, indica la specie, la razza e il sesso dell'animale curato.
10. La ricetta risulterà firmata dal medico o dal veterinario, in originale sulla prima pagina e in copia sulle altre.

*Figura 14 - Decreto del Ministero della Salute del 10 marzo 2006*

I punti di chiarimento di questo Decreto ricordati in figura 14 sono validi per il medico veterinario. Per il medico di medicina generale (MMG), invece, alcune norme sono state modificate per effetto delle Ordinanze Ministeriali del 16 giugno 2009 e del 2 luglio 2009, successivamente confermate dalla Legge n. 38 del 15 marzo 2010 e dalla Legge n. 79 del 16 maggio 2014.

<sup>28</sup> Cfr., art. 45 c. 3-bis, T.U. Stupefacenti e Decreto Ministeriale del 10 marzo 2006.

### 2.8.3 PRESCRIZIONE: OBBLIGHI DEI MEDICI CHIRURGHI E VETERINARI

Il medico, nella compilazione della ricetta in triplice copia auto-copiante, deve riportare tutti gli elementi richiesti dalla legge<sup>29</sup>, in particolare:

- cognome e nome dell'assistito ovvero del proprietario dell'animale ammalato;
- la dose prescritta, la posologia e il modo di somministrazione;
- l'indirizzo e il numero telefonico professionali del medico chirurgo o del medico veterinario da cui la ricetta è stata rilasciata;
- la data e la firma del medico chirurgo o del medico veterinario da cui la ricetta è stata rilasciata;
- il timbro personale del medico chirurgo o del medico veterinario da cui la ricetta è stata rilasciata.

Le ricette sono compilate **in duplice copia a ricalco** per i medicinali non forniti dal SSN e in **triplice copia a ricalco** per i medicinali forniti dal SSN. **La ricetta è utilizzabile sull'intero territorio nazionale** anche ai fini del rimborso da parte del SSN, indipendentemente dalla residenza del paziente, dalla Regione di appartenenza del medico prescrittore e dalla ubicazione della farmacia. Una copia della ricetta è comunque conservata dall'assistito o dal proprietario dell'animale ammalato come giustificativo del medicinale di cui è in possesso<sup>30</sup>. Per la prescrizione, nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, di medicinali previsti dall'Allegato III-bis per il trattamento di pazienti affetti da dolore severo, in luogo del ricettario in triplice copia auto-copiante, può essere utilizzato il ricettario del Servizio sanitario nazionale<sup>31</sup>. Inoltre, secondo quanto disposto dal Decreto Ministeriale del 17 marzo 2008 è obbligatorio inserire la sigla "TDL" (figura 15)

#### DOLORE SEVERO E LEGISLAZIONE

Le parole «di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa (Legge n. 12/2001) sono sostituite con «malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni» (Legge n. 38/2010, art. 10).

La nuova sigla "**TDL**" (**Terapia del Dolore Severo**), introdotta con **D.M. 17 marzo 2008**, risponde alla necessità di individuare con chiarezza la rimborsabilità delle Terapie del Dolore, per periodi di terapia non superiori ai trenta giorni. Il medico si preoccuperà di riportare sempre la sigla "**TDL**" nella casella "esenzione" della RMR o ricette SSN, che autorizza la prescrizione in regime SSN di un quantitativo utile per la copertura del fabbisogno di trenta giorni.

**N.B.** Il farmacista, all'atto della dispensazione delle ricette contenenti farmaci dell'Allegato III bis, annota sulla ricetta (RMR, ricetta del SSN e/o ricetta bianca) il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell'acquirente (cfr. art.45, c. 1, T.U. Stupefacenti).

Figura 15 - Dolore severo e legislazione

### 2.8.4 DISPENSAZIONE: OBBLIGHI DEI FARMACISTI

Il farmacista, nel momento in cui riceve una ricetta ministeriale in triplice copia auto-copiante, deve adempiere ad alcuni compiti, così come previsto dagli artt. 43 e 45 del T.U. Stupefacenti e del Decreto Ministeriale del 10 marzo 2006. In particolare, il farmacista deve:

- controllare la regolarità della ricetta se redatta secondo i formalismi previsti dall'art. 43<sup>32</sup>;
- annotare sulla ricetta (RMR - SSN - Bianca) il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell'acquirente<sup>33</sup>;

<sup>29</sup> Cfr., art. 43 del T.U. Stupefacenti.

<sup>30</sup> Cfr., art. 43, c. 4 del T.U. Stupefacenti.

<sup>31</sup> Cfr., art. 43, c. 4-bis del T.U. Stupefacenti.

<sup>32</sup> Cfr., art. 45, c. 3 del T.U. Stupefacenti.

<sup>33</sup> Cfr., art. 45, c. 1 del T.U. Stupefacenti.

- annotare la data di spedizione sulla ricetta e apporvi il timbro della farmacia<sup>34</sup>;
- annotare il prezzo praticato<sup>35</sup>;
- consegnare una copia della ricetta all'assistito o al proprietario dell'animale ammalato<sup>36</sup>;
- conservare una copia della ricetta originale o fotocopia per due anni dall'ultima registrazione nel registro entrata/uscita stupefacenti<sup>37</sup>, dei medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, sezioni A, B e C;
- decorsi trenta giorni dalla data del rilascio, la prescrizione medica non può essere più spedita<sup>38</sup>;
- riportare nel registro entrata/uscite il movimento dei medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, sezioni A, B e C, secondo le modalità indicate al c. 1 dell'articolo 60 e nel termine di quarantotto ore dalla dispensazione<sup>39</sup>.

Inoltre, il farmacista non può consegnare sostanze e preparazioni presenti nelle tabelle previste dall'art. 14 a persona minore o manifestamente inferma di mente<sup>40</sup>.

Le disposizioni dell'art. 43, c. 2, del T.U. Stupefacenti restano vigenti, sebbene, per agevolare la prescrizione e la dispensazione dei medicinali analgesici oppiacei per la terapia del dolore severo, il Ministero della Salute ha apportato – con le prime Ordinanze del 2009 (in particolare quella del 16 giugno 2009 e quella del 2 luglio 2009) e successivamente con la Legge n. 38 del 15 marzo 2010 – delle modificazioni al T.U. Stupefacenti in modo da includere nella Tabella dei Medicinali, Sezione D, quei composti farmaceutici utilizzati in terapia del dolore ed elencati nell'Allegato III-bis, limitatamente alle forme farmaceutiche diverse da quella parenterale. Pertanto, questi medicinali sono regolati secondo le norme afferenti alla Sezione D (si veda § 2.11).

## 2.8.5 PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE DI PARTICOLARI PRINCIPI ATTIVI

Nella Tabella dei Medicinali, Sezione A sono presenti alcuni principi attivi che richiedono particolare attenzione per la prescrizione e la dispensazione. Tali principi attivi sono i seguenti

- a) Flunitrazepam
- b) Metilfenidato
- c) Nandrolone

### a) Flunitrazepam

La prescrizione del Flunitrazepam, in passato, era consentita con la “ricetta non ripetibile”, e la dispensazione doveva essere limitata a una sola confezione che non poteva contenere una quantità di principio attivo superiore a 60 mg<sup>41</sup>.

Attualmente, il Flunitrazepam è inserito nella Tabella dei Medicinali, Sezione A ed è prescrivibile soltanto con il ricettario in triplice copia a ricalco auto-copiante, rispettando le norme d'uso presenti nell'Allegato IV, nell'art. 43, c. 2, del T.U. Stupefacenti, e nel Decreto Ministeriale del 10 marzo 2006 (figura 14). Il Decreto Ministeriale del 28 gennaio 2006 (che ha abrogato il Decreto Ministeriale del 10 luglio 1992) ha stabilito che la prescrizione delle preparazioni a base di Flunitrazepam per uso orale può avvenire nel rispetto dell'art. 43 del T. U. Stupefacenti relativamente ai farmaci compresi nella Tabella dei Medicinali, Sezione A. In altre parole, le prescrizioni delle preparazioni a base di Flunitrazepam per

<sup>34</sup> Cfr., art. 45 del T.U. Stupefacenti.

<sup>35</sup> Il Consiglio di Stato, con le sentenze n. 5574/2009 e 3322/2015, ha affermato che l'obbligo per il farmacista di annotare sulle ricette la data di spedizione e il prezzo praticato, previsto dall'art. 37 del Regio Decreto n. 1706 del 30 settembre 1938, si riferisce esclusivamente alle ricette relative a preparazioni galeniche (cfr. Circolare FOFI n. 10717 del 29 novembre 2017).

<sup>36</sup> Cfr., art. 43, c. 4 del T.U. Stupefacenti.

<sup>37</sup> Cfr., art. 45, c. 5 del T.U. Stupefacenti.

<sup>38</sup> Cfr., art. 45, c. 8 del T.U. Stupefacenti.

<sup>39</sup> Cfr., art. 60, c. 2 del T. U. Stupefacenti.

<sup>40</sup> Cfr., art. 44, c. 2 del T.U. Stupefacenti.

<sup>41</sup> Cfr., Tabella 5, F.U. vigente.

uso orale devono essere eseguite attraverso la ricetta in triplice copia auto-copiante. Inoltre, si possono prescrivere una o più confezioni di un solo medicinale a base di Flunitrazepam, per una cura di durata non superiore a trenta giorni.

Il Flunitrazepam per uso orale è attualmente in commercio con il nome di Roipnol ed è un farmaco di Classe C, vale a dire non è erogabile dal SSN. Come per tutti i medicinali della Tabella dei Medicinali, Sezione A<sup>42</sup> decorsi trenta giorni dalla data del rilascio, la prescrizione medica non può essere più spedita. Il scarico sul registro entrata/uscita stupefacenti deve essere effettuato entro quarantotto ore dalla dispensazione e la ricetta deve essere conservata per due anni<sup>43</sup>. Gli altri adempimenti da parte del medico e del farmacista (prescrizione e dispensazione) sono gli stessi dei farmaci presenti nella Tabella dei Medicinali, Sezione A.

### b) Metilfenidato

Il principio attivo del medicinale Metilfenidato<sup>44</sup> con AIC (in commercio, Ritalin)<sup>45</sup> è riportato nella Tabella dei Medicinali, Sezione A del D.P.R. 309/90, come modificato dalla Legge n. 49 del 21 febbraio 2006. Il Metilfenidato è, pertanto, soggetto alla disciplina degli stupefacenti appartenenti alla suddetta Tabella.

L'AIFA, inoltre, ha disposto che la prescrizione di Ritalin deve essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico (PT) dei centri specialistici, individuati dalle regioni e province autonome di Trento e Bolzano (Centri Regionali di Riferimento), che devono coordinarsi con i servizi territoriali di neuropsichiatria infantile, i medici pediatri di libera scelta o il medico di medicina generale che ha il paziente tra i propri assistiti e con inserimento nel Prontuario Ospedale Territorio (PHT). Il PT deve essere presentato solo al medico che poi effettuerà la prescrizione con RMR.

L'AIFA ha anche istituito il Registro Nazionale ADHD<sup>46</sup> presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), e ha disposto che i Centri Regionali di Riferimento, ai fini della prescrizione del farmaco, siano tenuti a trasmettere all'ISS i dati previsti dal "Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il registro nazionale ADHD". Tale Protocollo è finalizzato al monitoraggio dell'accuratezza diagnostica dell'ADHD e dell'appropriatezza dell'eventuale terapia farmacologica con Metilfenidato.

Attualmente il Metilfenidato è in commercio con le seguenti specialità medicinali:

- Equasym da 10-20-30 mg in confezioni da 30 capsule a rilascio modificato;
- Medikinet da 5-10-20-30-40 mg in confezioni da 30 capsule a rilascio modificato.

### c) Nandrolone

L'uso degli steroidi anabolizzanti ai fini non terapeutici è stato segnalato a partire dal 1954 e l'impiego si è poi rapidamente diffuso tra gli atleti. L'azione anabolizzante degli steroidi androgeni, attraverso diversi meccanismi, determina un aumento della muscolatura scheletrica e della massa corporea, e, quindi, della forza fisica.

L'utilizzo di questi ormoni anabolizzanti però crea dipendenza farmacologica, con danni sul SNC (euforia, aggressività, irritabilità, diminuzione del senso di fatica, mania e psicosi). Il Nandrolone, infatti, secondo la Convenzione Europea contro il doping è inserito tra le sostanze proibite "in e fuori gara".

<sup>42</sup> Cfr., art. 45, c. 8 del T.U. Stupefacenti.

<sup>43</sup> Cfr., art. 45, c.3 e c. 5 e art. 60 c. 2 del T.U. Stupefacenti.

<sup>44</sup> Il Metilfenidato rientra tra le sostanze incluse nelle tabelle introdotte con la Legge n. 49 del 21 febbraio 2006, ma non previste dalle Tabelle della Legge Iervolino-Vassalli. Tale problematica fu risolta dal legislatore con la Legge n. 79 del 16 maggio 2014.

<sup>45</sup> Sul Supplemento Ordinario n. 106 della Gazzetta Ufficiale n. 95 del 24 aprile 2007 è stata pubblicata la "Determinazione AIFA" 19 aprile 2007, con cui è stata disposta l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Ritalin® (Metilfenidato) 30 cpr da 10 mg, le cui indicazioni terapeutiche sono previste per il «trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti come parte di un programma di trattamento multimodale» (Determinazione AIFA 19 aprile 2007).

<sup>46</sup> ADHD è un acronimo che sta per "Attention - Deficit/Hyperactivity Disorder" che può essere tradotto in italiano con "disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività".

La Commissione per la Vigilanza e il Controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive chiese, infatti, al Ministero della Salute di inserire lo steroide anabolizzante Nandrolone nelle tabelle stupefacenti e psicotrope soggette a controllo come previsto dal DPR 309/90 e s.m.i. Con il parere favorevole del Consiglio Superiore di Sanità e del Dipartimento politiche antidroga, per gli accertati concreti pericoli di induzione di grave dipendenza fisica o psichica, il Ministero della salute con Decreto del 10 giugno 2010 ha inserito il Nandrolone (in commercio Deca-Durabolin fiale da 25 e 50 mg) nella Tabella I e nella Tabella II (ora Tabella dei Medicinali) Sezione A, di cui all'art. 14 del T.U. Stupefacenti<sup>47</sup> pertanto è interamente soggetto alla disciplina prevista per gli stupefacenti appartenenti alla suddetta classificazione (acquisto, prescrizione, dispensazione, registro entrata/uscita, scaduti)<sup>48</sup>.

### 2.8.6 FARMACI IMPIEGATI NELLA DISASSUEFAZIONE DAGLI STATI DI TOSSICODIPENDENZA (TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE A)

La prescrizione e la dispensazione dei farmaci impiegati nella disassuefazione dagli stati di tossicodipendenza sono regolate dall'art. 43, c. 5 e 5-bis del T. U. Stupefacenti. In particolare, il c. 5 stabilisce che «la prescrizione dei medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, Sezione A, di cui all'articolo 14, qualora utilizzati per il trattamento degli stati di tossicodipendenza da oppiacei o di dipendenza dall'alcool, è effettuata utilizzando il ricettario di cui al comma 1 nel rispetto del piano terapeutico predisposto da una struttura sanitaria pubblica o da una struttura privata autorizzata ai sensi dell'articolo 116 e specificamente per l'attività di diagnosi di cui al comma 2, lettera d), del medesimo articolo. La persona alla quale sono consegnati in affidamento i medicinali di cui al presente comma è tenuta ad esibire a richiesta la prescrizione medica o il piano terapeutico in suo possesso»<sup>49</sup>. Pertanto, la prescrizione dei medicinali oppioidi da impiegare nella disassuefazione dagli stati di tossicodipendenza (per esempio, il Metadone o la Buprenorfina) richiede **la ricetta in triplice copia auto-copiante** ed è valida, ai fini della rimborsabilità, soltanto sul territorio regionale, con un limite di confezioni stabilito dalle vigenti norme nazionali e regionali.

### 2.8.7 DISPENSAZIONE FRAZIONATA

Qualora la farmacia dovesse essere sprovvista di una parte dei medicinali necessari al completamento della prescrizione, deve essere in grado di assicurare al paziente la totale fornitura in un tempo ragionevolmente breve. A seguito della sentenza della Corte di Cassazione Penale, sez. I, n. 1334, del 17 ottobre 1983 non è consentito, infatti, al farmacista né differire nel tempo le trascrizioni, né indicare la quantità in uscita con un unico dato riassuntivo a fine mese. Le registrazioni in entrata (carico) devono essere eseguite contestualmente all'arrivo dei medicinali in farmacia<sup>50</sup>.

I responsabili delle farmacie aperte al pubblico o delle farmacie ospedaliere riportano sul registro il movimento dei medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, Sezioni A, B e C, secondo le modalità indicate al c. 1 dell'art. 60 del T.U. Stupefacenti e nel termine di quarantotto ore dalla dispensazione<sup>51</sup>. Pertanto, quando la farmacia è sprovvista di una parte dei medicinali da dispensare al paziente, dovrà scaricare inizialmente soltanto i medicinali forniti. Nelle “annotazioni” del registro si scriverà “fornitura parziale”.

Al momento del nuovo arrivo dei medicinali in farmacia, si provvederà al loro carico e successivamente, quando si completerà la fornitura al paziente, si scaricherà la parte residua della prescrizione, purché entro il termine di validità di 30 giorni dalla data di emissione della ricetta. È consentita anche la dispensazione di una parte della prescrizione, nel rispetto della volontà del cittadino

<sup>47</sup> Il Nandrolone rientra tra le sostanze incluse nelle tabelle introdotte con la Legge n. 49 del 21 febbraio 2006, ma non previste dalle Tabelle della Legge Iervolino-Vassalli. Tale problematica fu risolta dal legislatore, anche in questo caso, con la Legge n. 79 del 16 maggio 2014.

<sup>48</sup> Cfr., art. 45, c. 3 e 5 e art. 60 c. 2 del T.U. Stupefacenti.

<sup>49</sup> Art. 43, c. 5 del T. U. Stupefacenti.

<sup>50</sup> Cfr., Decreto del Ministero della Sanità del 15 marzo 1985.

<sup>51</sup> Cfr., art. 60 c. 2 del T. U. Stupefacenti modificato dalla Legge n. 38 del 15 marzo 2010.

che ritira i medicinali. In tal caso il farmacista annoterà sulla ricetta di aver spedito solo una parte dei medicinali prescritti<sup>52</sup> e ne darà comunicazione al medico prescrittore.

## 2.9 TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE B

Nella Tabella dei Medicinali, Sezione B (figura 16) sono riportate tutte le sostanze da utilizzare per le preparazioni galeniche. L'art. 14, c. 1, punto c), del T. U. Stupefacenti, include nella Tabella dei Medicinali, Sezione B, le seguenti sostanze stupefacenti:

1. i medicinali che contengono sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica di intensità e gravità minori di quelli prodotti dai medicinali elencati nella Sezione A;
2. i medicinali contenenti barbiturici ad azione antiepilettica e quelli contenenti barbiturici con breve durata d'azione;
3. i medicinali contenenti le benzodiazepine, i derivati pirazolopirimidinici e i loro analoghi ad azione ansiolitica o psicostimolante che possono dar luogo al pericolo di abuso e generare farmacodipendenza.

Il medico, inoltre, sulla ricetta deve riportare i seguenti elementi:

- il codice fiscale e/o nome e cognome del paziente (nei casi in cui disposizioni di carattere speciale esigono la riservatezza dei trattamenti, le informazioni devono essere limitate alle iniziali del nome e del cognome del paziente);
- i dati relativi all'eszienza (solo per ricette SSN);
- l'indicazione, stampata in modo chiaro e apposta con timbro, del medico prescrittore e dell'eventuale struttura da cui lo stesso dipende;
- la data di prescrizione e la firma del medico.

La dispensazione dei medicinali di questa Tabella è effettuata dal farmacista dietro presentazione di **ricetta da rinnovare volta per volta**, la cui **validità è di trenta giorni escluso il giorno di rilascio**. Il farmacista appone sulla ricetta la data di spedizione, il prezzo<sup>53</sup>, il timbro della farmacia e la conserva tenendone conto ai fini del **discarico dei medicinali sul registro di entrata e uscita**<sup>54</sup>. La registrazione di questi farmaci deve essere effettuata entro quarantotto ore dalla dispensazione, riportando nel registro di entrata e uscita il cognome e nome o il codice fiscale del paziente, indicato sulla ricetta da rinnovare volta per volta<sup>55</sup>. È vietata la consegna di sostanze o preparazioni stupefacenti di qualsiasi Tabella a minori di diciotto anni o persone manifestamente inferme di mente. Per la consegna frazionata o un numero di confezioni inferiori valgono le norme riportate per i medicinali della Sezione A.

**Il farmacista conserva per due anni la ricetta**<sup>56</sup>, a partire dal giorno dell'ultima registrazione nel registro<sup>57</sup>. Nel caso di fornitura di medicinali a carico del SSN, il farmacista è tenuto a conservare la fotocopia della ricetta originale, recante la data di spedizione e il timbro della farmacia. Infine, è importante sottolineare che il Ministero della Salute con la Circolare del 9 marzo 2006, in riferimento al Sodio oxibato (Acido gamma-idrossibutirrico), inserito nella Tabella dei Medicinali, Sezione B, ha chiarito che «non essendo tale sostanza indicata in una delle successive sezioni della Tabella II, si deve dedurre che oltre alla sostanza stessa, anche le preparazioni medicinali, sia galeniche, sia di origine industriale (Alcover), devono intendersi appartenere alla Tabella dei Medicinali, Sezione B»<sup>58</sup>.

<sup>52</sup> Cfr., art. 45, c. 10 bis del T.U. Stupefacenti.

<sup>53</sup> Si veda nota 35, p. 48 di questo libro.

<sup>54</sup> Cfr., art. 60, c. 1 e c. 2 del T.U. Stupefacenti.

<sup>55</sup> Cfr., *ibidem*.

<sup>56</sup> Cfr., art. 45, c. 5 del T.U. Stupefacenti.

<sup>57</sup> Cfr., art. 60, c. 1 T.U. Stupefacenti.

<sup>58</sup> Circolare del Ministero della Salute, Ufficio Centrale Stupefacenti, del 9 marzo 2006.

<b>TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE B</b>		
<b>MEDICINALI E SOSTANZE ATTIVE A USO FARMACEUTICO</b>		
<b>Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta: ricetta non ripetibile</b>		
<b>DENOMINAZIONE COMUNE</b>	<b>DENOMINAZIONE COMUNE</b>	<b>DENOMINAZIONE COMUNE</b>
Acido gamma-idrossibutirrico (GHB)	Clossazolam	Midazolam
Acido 5-etil-5-crotilbarbiturico	Clotiazepam	Nabilone
Alazepam	Delorazepam	Nimetazepam
Allobarbitale	Delta-9-tetraidrocannabinolo	Nitrazepam
Alossazolam	Diazepam	Nordazepam
Alprazolam	Estazolam	Ossazepam
Amineptina	Etil loflazepato	Ossazolam
Aprobarbital	Etinamato	Pentazocina
Barbexaclone	Etizolam	Pinazepam
Barbital	Fencamfamina	Pipradrolo
Benzfetamina	Fenobarbital	Pirovalerone
Brallobarbitale	Fludiazepam	Prazepam
Bromazepam	Flurazepam	Propilesedrina
Brotizolam	Ketazolam	Quazepam
Butalbital	Lefetamina	Secbutabarbitale
Butallionale	Loprazolam	Temazepam
Butobarbitale	Lorazepam	Tetrabamato (associazione molecolare di fenobarbital, febarbamato e diferbarbamato)
Butorfanolo	Lormetazepam	Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo
Camazepam	Medazepam	Triazolam
Clobazam	Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte).	Vinilbital
Clonazepam	Metarbitale	Zaleplon
Clorazepato	Metilfenobarbitale	Zolpidem
Clordiazepossido	Metiprilone	Zopiclone
I sali delle sostanze iscritte nella presente tabella, in tutti i casi in cui questi possono esistere. Sono espressamente esclusi dalla presente tabella utilizzi della Propilesedrina diversi dalla fabbricazione di Barbesaclone.		
<b>Specialità medicinale attualmente in commercio di tutti i principi attivi</b>		
<b>Descrizione Prodotto</b>	<b>Principio Attivo</b>	
Alcover 12 Fialoidi da 10 ml	Sodio oxibato	
Alcover Sciroppo 140 ml	Sodio oxibato	

Figura 16 - Medicinali e sostanze attive a uso farmaceutico incluse nella Tabella dei Medicinali, Sezione B

## 2.10 TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE C

Nella Tabella dei Medicinali, Sezione C (figura 17), sono presenti «i medicinali contenenti le sostanze elencate nella Tabella dei Medicinali, Sezione B, da sole o in associazione con le altre sostanze attive ad uso farmaceutico, per i quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica»<sup>59</sup>. Nella figura 17 sono riportati i principi attivi e le specialità medicinali, ovvero medicinali con AIC, attualmente in commercio.

La prescrizione delle specialità medicinali inserite in questo elenco si effettua con ricetta da rinnovarsi volta per volta (RNR) redatta secondo gli stessi elementi obbligatori della Sezione B. Il farmacista dispenserà, secondo le norme vigenti per tutti i medicinali Sezioni A, B, C, e tratterà la ricetta per gli adempimenti di legge (per esempio, registro di entrata e uscita stupefacenti, conservazione per due anni, eccetera)<sup>60</sup>.

La ricetta non ripetibile per la spedizione ha una validità di trenta giorni dalla data del rilascio. Nel caso di fornitura di medicinali a carico del SSN, poiché è stato abolito l'obbligo della duplice ricetta (ossia la ricetta bianca e la ricetta SSN), qualora venga presentata soltanto la ricetta SSN, il farmacista è tenuto a conservarne fotocopia per l'operazione di scarico del medicinale e inviare alla ASL l'originale della ricetta per il relativo rimborso<sup>61</sup>. Pertanto, abolito l'obbligo della duplice ricetta (bianca + SSN), la ricetta del SSN “assorbe” e sostituisce totalmente la ricetta bianca per la prescrizione dei farmaci stupefacenti appartenenti alla Tabella dei Medicinali, Sezione C. Il farmacista conserva per due anni la ricetta<sup>62</sup> a partire dal giorno dell'ultima registrazione nel registro<sup>63</sup>.

<b>TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE C</b>	
<b>MEDICINALI E SOSTANZE ATTIVE A USO FARMACEUTICO</b>	
<b>Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta: ricetta non ripetibile</b>	
<b>Composizioni medicinali contenenti:</b>	
Barbesaclone	
Fenobarbital	
Pentazocina	
<b>Specialità medicinali attualmente in commercio</b>	
<b>Descrizione Prodotto</b>	<b>Principio Attivo</b>
Gardenale 50 mg 30 cpr	Fenobarbital
Gardenale 100 mg 20 cpr	Fenobarbital
Luminale 15 mg 30 cpr	Fenobarbital
Luminale 100 mg 20 cpr	Fenobarbital
Luminale 200 mg 10 fiale	Fenobarbital Sodico
Talwin 30 mg 5 fiale	Pentazocina Lattato
<b>Validità della ricetta trenta giorni escluso quello di rilascio</b>	

Figura 17 - Medicinali e sostanze attive a uso farmaceutico incluse nella Tabella dei Medicinali, Sezione C

<sup>59</sup> Art. 14, c. 1, punto g) del T.U. Stupefacenti.

<sup>60</sup> Cfr., art. 60, DPR 309/90 e succ. int.

<sup>61</sup> Si veda nota 35, p. 48 di questo libro. Con la Legge n. 12 dell'8 febbraio 2001 è stato abrogato il c. 6 dell'art. 43 del DPR 309/90 vigente nel 2001. Questa nuova normativa permette al farmacista di adempiere agli obblighi di registrazione e conservazione utilizzando – anziché, come prima, la duplice ricetta (ossia la ricetta bianca e la ricetta SSN) – la fotocopia della ricetta originale con la prescrizione dei farmaci inseriti nella Tabella dei Medicinali, Sezione C, forniti dal SSN (per esempio, il Gardenale o il Luminale).

<sup>62</sup> Cfr., art. 45, c. 5 del T.U. Stupefacenti.

<sup>63</sup> Cfr., art. 60, c. 1 del T.U. Stupefacenti.

La produzione del medicinale Barbesaclone (Maliasin) da 25 mg o 100 mg avviene ai sensi dell'art. 5 del Decreto Legislativo n. 219 del 2006. La richiesta del prodotto viene fatta alla ASL o alla struttura ospedaliera che inoltra il buono acquisto all'azienda produttrice. La stessa ASL dispenserà il medicinale al paziente in possesso di ricetta non ripetibile dello specialista o MMG o PLS<sup>64</sup>.

## 2.11 TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE D

Nella Tabella dei Medicinali, Sezione D<sup>65</sup>, sono presenti:

- 1) i medicinali contenenti le sostanze elencate nella Tabella dei Medicinali, Sezioni A o B, da sole o in associazione con altre sostanze attive ad uso farmaceutico quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa e per le modalità del loro uso, presentano rischi di abuso o farmacodipendenza di grado inferiore a quello dei medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, sezioni A e C, e pertanto non sono assoggettate alla disciplina delle sostanze che entrano a far parte della loro composizione;
  - 2) i medicinali a uso parenterale a base di benzodiazepine;
  - 3) i medicinali per uso diverso da quello iniettabile, i quali, in associazione con altre sostanze attive ad uso farmaceutico non stupefacenti contengono alcaloidi totali dell'Oppio con equivalente ponderale in Morfina non superiore allo 0,05 per cento in peso espresso come base anidra; i suddetti medicinali devono essere tali da impedire il recupero dello stupefacente con facili ed estemporanei procedimenti estrattivi;
- 3-bis) in considerazione delle prioritarie esigenze terapeutiche nei confronti del dolore severo, composti medicinali utilizzati in terapia del dolore elencati nell'allegato III-bis, limitatamente alle forme farmaceutiche diverse da quella parenterale.

La Tabella dei Medicinali, Sezione D, ha subito nel tempo modificazioni di sostanziale importanza, soprattutto per le semplificazioni apportate alle formalità prescrittive e di dispensazione dei medicinali stupefacenti. In particolare, per agevolare l'utilizzazione dei medicinali oppiacei dell'Allegato III-bis nella terapia del dolore di qualsiasi origine, sono state emanate le Ordinanze Ministeriali del 16 giugno 2009 e 8 luglio 2009 con cui alcuni medicinali dell'Allegato III-bis, iscritti nella Tabella dei Medicinali, Sezione A, venivano temporaneamente collocati nella Sezione D. In considerazione della validità limitata dell'Ordinanza da un punto di vista temporale (non oltre dodici mesi dalla data di pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale), è stata successivamente approvata la Legge n. 38 del 15 marzo 2010, recante "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore", che ha definito con l'art. 10 la semplificazione delle procedure di accesso ai medicinali impiegati nella terapia del dolore. A suddetta legge è seguito il Decreto Ministeriale del 31 marzo 2010, che riportava l'aggiornamento della Tabella II, Sezione D, del T. U. Stupefacenti (figura 18), poi nuovamente aggiornata con la Legge n. 79 del 16 maggio 2014.

Le diverse "composizioni", così come indicate nell'attuale Tabella dei Medicinali, Sezione D, contenenti le sostanze elencate nella Tabella dei Medicinali, Sezioni A e B, in associazione ad altri principi attivi non stupefacenti, sono riportate in figura 18, mentre le specialità medicinali attualmente in commercio sono in figura 20. La prescrizione, oltre che con la ricetta del SSN (o bianca), può avvenire anche con la **ricetta ministeriale in triplice copia auto-copiante**, specie quando i farmaci sono prescritti contestualmente ad altri analgesici oppiacei compresi nella Tabella dei Medicinali, Sezione A e l'Allegato III-bis<sup>66</sup>, così come disposto dalle Ordinanze del 16 giugno 2009 e del 2 luglio 2009, confermate e aggiornate in via definitiva dal già citato Decreto Legge n. 36 del 2014, convertito in Legge n. 79 del 2014. I formalismi da rispettare, da parte del medico nella compilazione della "ricetta non ripetibile" sono quelli già noti (vale a dire i requisiti previsti dall'art. 89 c. 4 e c. 5 e Decreto Legislativo n. 219 del 2006, nonché dall'art. 43, c. 9 e dall'art. 45, c. 6 del T. U. Stupefacenti). Per il

<sup>64</sup> Cfr., Comunicazione AIFA del 21 maggio 2015.

<sup>65</sup> Cfr., art. 14, c. 1, punto h) del T.U. Stupefacenti.

<sup>66</sup> Cfr., Circolare dell'Ufficio Centrale Stupefacenti dell'11 maggio 2007.

farmacista, ai fini della **dispensazione**, la **validità della ricetta è di 30 giorni escluso quello della compilazione**. L'indicazione della posologia non è obbligatoria in quanto abrogata con art. 8 del Decreto Legislativo n. 149 del 20 maggio 1993 convertito in Legge n. 237 del 19 luglio 1993. Il farmacista conserva per due anni copia o fotocopia della ricetta (per le ricette magistrali, a partire dal giorno dell'ultima registrazione), come stabilito dall'art. 45, c. 6-bis del T.U. Stupefacenti (figura 19)<sup>67</sup>.

<b>TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE D</b>
<b>MEDICINALI E SOSTANZE ATTIVE A USO FARMACEUTICO</b>
<b>Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta: ricetta non ripetibile. I medicinali contrassegnati con il doppio asterisco (**) sono inclusi nell'allegato III-bis e usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate nella terapia del dolore.</b>
COMPOSIZIONI per somministrazioni a uso diverso da quello parenterale, contenenti Acetildiidrocodeina, Etilmorfina, Folcodina, Nicocodina, Nicodicodina, Norcodeina e loro sali in quantità, espressa in base anidra, superiore a 10 mg fino a 100 mg, per unità di somministrazione o in quantità percentuale, espressa in base anidra, compresa tra l'1% e il 2,5% p/v (peso/volume), della soluzione multidose; composizioni per somministrazione rettale contenenti Acetildiidrocodeina, Etilmorfina, Folcodina, Nicocodina, Nicodicodina, Norcodeina e loro sali in quantità, espressa in base anidra, superiore a 20 mg fino a 100 mg per unità di somministrazione.
COMPOSIZIONI per somministrazioni ad uso diverso da quello parenterale contenenti codeina** o diidrocodeina** in quantità, espressa in base anidra, superiore a 10 mg per unità di somministrazione o in quantità percentuale, espressa in base anidra, superiore all'1% p/v (peso/volume) della soluzione multidose; composizioni per somministrazione rettale contenenti codeina**, diidrocodeina** e loro sali in quantità, espressa in base anidra, superiore a 20 mg per unità di somministrazione.
<b>COMPOSIZIONI per somministrazioni ad uso diverso da quello parenterale contenenti Fentanil**, Idrocodone**, Idromorfone**, Morfina**, Ossicodone**, Ossimorfone**, Tapentadolo**</b>
COMPOSIZIONI per somministrazioni ad uso transdermico contenenti Buprenorfina**.
COMPOSIZIONI per somministrazioni sublinguali contenenti Sufentanil**.
COMPOSIZIONI di Difenossilato contenenti, per unità di dosaggio, come massimo 2,5 mg di Difenossilato calcolato come base anidra e come minimo una quantità di solfato di atropina pari all'1 per cento della quantità di Difenossilato.
COMPOSIZIONI di Difenossina contenenti, per unità di dosaggio, come massimo 0,5 mg di Difenossina e come minimo una quantità di atropina pari al 5 per cento della quantità di Difenossina;
COMPOSIZIONI che contengono, per unità di somministrazione, non più di 0,1 g di Propiram mescolati ad una quantità almeno uguale di Metilcellulosa;
COMPOSIZIONI per uso parenterale contenenti: Clordemetildiazepam (Delorazepam); Diazepam; Lorazepam; Lormetazepam; Midazolam.

Figura 18 - Art. 45, c. 6-bis del D.P.R. del 9 ottobre 1990, n. 309

<b>T.U. STUPEFACENTI, ART. 45 DISPENSAZIONE DEI MEDICINALI</b>
6-bis. All'atto della dispensazione dei medicinali inseriti nella Sezione D della Tabella dei Medicinali, successivamente alla data del 15 giugno 2009, limitatamente alle ricette diverse da quella di cui al decreto del Ministro della salute 10 marzo 2006, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31 marzo 2006, o da quella del Servizio sanitario nazionale, disciplinata dal decreto del Ministro dell'economia e delle finanze 17 marzo 2008, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 86 dell'11 aprile 2008, il farmacista deve annotare sulla ricetta il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell'acquirente. Il farmacista conserva per due anni, a partire dal giorno dell'ultima registrazione, copia o fotocopia della ricetta ai fini della dimostrazione della liceità del possesso dei farmaci consegnati dallo stesso farmacista al paziente o alla persona che li ritira.

Figura 19 - Medicinali e sostanze attive a uso farmaceutico incluse nella Tabella dei Medicinali, Sezione D

<sup>67</sup> Si veda nota 35, p. 48 di questo libro.

In conclusione, per effetto della Ordinanza del 16 giugno 2009, molti medicinali dell'Allegato III-bis sono transitati nella Tabella dei Medicinali, Sezione D, pertanto ricadono nelle norme previste dall'articolo 45 c. 3-bis, c. 6, c. 6-bis e c. 10-bis del T. U. Stupefacenti (figura 20).

<b>MEDICINALI DELL'ALLEGATO III-BIS TRANSITATI NELLA SEZIONE D</b>	
<b>Descrizione Prodotto</b>	<b>Principio Attivo</b>
<p>ABSTRAL (SLF - SubLingual Fentanil) 100 mcg - 200 mcg - 300 mcg - 400 mcg - 600 mcg - 800 mcg</p> <p>ACTIQ (OTFC - Oral Transmucosal Fentanyl Citrate) 200 mcg - 400 mcg - 600 mcg - 800 mcg - 1200 mcg - 1600 mcg</p> <p>EFFENTORA (FBT - Fentanyl Buccal Tablet) 100 mcg - 200 mcg - 400 mcg - 600 mcg - 800 mcg</p> <p>INSTANYL (INFS - IntraNasal Fentanyl Spray) 50 mcg - 100 mcg - 200 mcg/dose spray nasale, soluzione</p> <p>PECFENT (FPNS - Fentanyl Pectin Nasal Spray) 100 mcg - 400 mcg/erogazione spray nasale, soluzione</p> <p>VELLOFENT (FBSF - Fentanyl buccal soluble film) 67 mcg - 133 mcg - 267 mcg - 400 mcg - 533 mcg - 800 mcg</p>	<p>Fentanil citrato (Sono tutti prodotti ROO – Rapid Onset Opioid)</p>
<p>BUPRENORFINA TTS cerotti da 5 mcg/h - 10 mcg/h - 20 mcg/h - 35 mcg/h - 52,5 mcg/h - 70 mcg/h</p>	<p>Buprenorfina</p>
<p>DEPALGOS cpr da 20 mg + 325 mg</p>	<p>Ossicodone HCl + paracetamolo</p>
<p>FENTANIL TTS cerotti da 12 mcg/h - 25 mcg/h - 50 mcg/h - 75-100 mcg/h</p>	<p>Fentanil</p>
<p>JURNISTA cpr da 4 mcg/h - 8 mcg/h - 16 mcg/h - 32 mcg/h</p>	<p>Idromorfone cloridrato</p>
<p>MS CONTIN cpr da 10 mg - 30 mg - 60 mg - 100 mg</p>	<p>Morfina solfato</p>
<p>ORAMORPH 2 mg/ml: scirop. flacone da 100 ml - 250 ml - 500 ml 10 mg/5 ml - 30 mg/5 ml - 100 mg/5 ml soluz. orale: conf. da 20 fialoidi da 5 ml 20 mg/ml soluz. orale: flacone da 20 ml - 30 ml - 120 ml 20 mg/ml soluz. orale: flacone da 100 ml + pipetta</p>	<p>Morfina solfato</p>
<p>OXYCONTIN cpr R.P. 20 mg - 40 mg - 80 mg</p>	<p>Ossicodone cloridrato</p>
<p>TARGIN 5/2,5 mg - 10/5 mg - 20/10 mg - 40/20 mg</p>	<p>Ossicodone + Naloxone</p>
<p>TEMGESIC cpr sublinguali da 0,2 mg</p>	<p>Buprenorfina</p>
<p>PALEXIA cpr R.P. da 50 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg - 250 mg</p>	<p>Tapentadolo</p>

Figura 20 - Medicinali dell'Allegato III-bis transitati nella Sezione D

**T. U. STUPEFACENTI: ALCUNE NORME INNOVATIVE DI MAGGIORE INTERESSE**

- La possibilità di utilizzare la normale ricetta SSN al posto della ricetta a ricalco per prescrivere nel trattamento del dolore severo tutti i farmaci dell'Allegato III-bis, anche quelli compresi nella Sezione A (cfr. art. 43, c. 4-bis).
- L'iscrizione nella Sezione D dei medicinali utilizzati in terapia del dolore elencati nell'Allegato III-bis, limitatamente a forme diverse dalla parenterale (cfr. art. 14 c. 3-bis).
- La possibilità per il farmacista di consegnare, su richiesta del cliente, un numero di confezioni inferiore a quello prescritto ovvero di procedere a una spedizione frazionata, entro il termine di validità della ricetta, annotando di volta in volta il numero di confezioni consegnate (cfr. art. 45, c. 10 bis).
- **Il farmacista spedisce comunque le ricette che prescrivano un quantitativo che, in relazione alla posologia indicata, superi teoricamente il limite massimo di terapia di trenta giorni, ove l'eccedenza sia dovuta al numero di unità posologiche contenute nelle confezioni in commercio. In caso di ricette che prescrivano una cura di durata superiore a trenta giorni, il farmacista consegna un numero di confezioni sufficiente a coprire trenta giorni di terapia, in relazione alla posologia indicata, dandone comunicazione al medico prescrittore (cfr. art. 45 c. 3-bis).**
- La possibilità per le farmacie di avviare alla distruzione anche i medicinali stupefacenti soggetti a registrazione, scaduti o deteriorati, avvalendosi di un'azienda autorizzata allo smaltimento dei rifiuti sanitari; in tal caso, l'azienda redige un verbale delle operazioni di distruzione che deve essere trasmesso dal farmacista interessato alla ASL. Per i medicinali non soggetti a registrazione (sezioni D ed E) non sono stabilite particolari formalità – ferma restando la necessità di servirsi ad un'azienda autorizzata – recependo in tal modo con legge una prassi consolidata (cfr. art. 25 bis).
- La riduzione da cinque a due anni del termine di conservazione del registro stupefacenti (cfr. art. 60, c. 1)
- La possibilità di effettuare le registrazioni entro 48 ore dalla dispensazione, invece che contestualmente (cfr. art. 60, c. 2).
- La possibilità di avere un registro stupefacenti con un numero di pagine adeguato alla quantità di stupefacenti normalmente detenuti e movimentati (cfr. art. 60 c. 4).
- Il farmacista all'atto della spedizione delle ricette compilate sul ricettario personale del medico (le cosiddette ricette bianche) contenenti prescrizioni dei medicinali stupefacenti ricollocati nella sezione D deve accertare **l'identità dell'acquirente e annotare sulle medesime gli estremi** di un documento di riconoscimento; tale obbligo, si ribadisce, non sussiste per le ricette a ricalco e per le ricette del SSN (cfr. art. 45, c. 6-bis).
- L'approvvigionamento dei medicinali della Sezione D e Allegato III-bis transitati dalla Sezione A alla Sezione D **non richiede** più il **Buono Acquisto** e i farmaci non sono soggetti a registrazione sul registro stupefacenti.

*Figura 21 - Sintesi delle norme innovative di maggiore interesse sulle sostanze stupefacenti***2.12 TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE E**

Nella Tabella dei Medicinali, Sezione E (figura 22), sono presenti «i medicinali contenenti le sostanze elencate nella Tabella dei Medicinali, sezioni A o B, da sole o in associazione con altre sostanze attive a uso farmaceutico, quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa o per le modalità del loro uso, possono dar luogo a pericolo di abuso o generare farmacodipendenza di grado inferiore a quello dei medicinali elencati nella Tabella dei Medicinali, sezioni A, B, C o D»<sup>68</sup>.

La prescrizione dei medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, Sezione E è effettuata con ricetta medica ripetibile da presentare al farmacista per la dispensazione<sup>69</sup>. La validità della ricetta è di trenta giorni<sup>70</sup> e può essere spedita per tre volte, come precisato con il Decreto Ministeriale del 7 agosto 2006. È necessario ricordare che l'indicazione da parte del medico di un numero di confezioni superiore all'unità esclude la ripetibilità della ricetta. Il farmacista deve apporre su tali ricette il timbro della farmacia, la data di spedizione e, solo in caso di ricetta relative a preparazioni magistrali, il prezzo

<sup>68</sup> Art. 14, c. 1, punto i, del T.U. Stupefacenti.

<sup>69</sup> Cfr., art. 43, c. 10 e art. 45, c. 7 del T. U. Stupefacenti.

<sup>70</sup> Cfr., art. 45, c. 8 del T.U. Stupefacenti.

praticato<sup>71</sup>. Infine, è vietata la consegna a minori di diciotto anni o a persone manifestamente inferme di mente.

<b>TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE E</b>			
<b>MEDICINALI E SOSTANZE ATTIVE A USO FARMACEUTICO</b>			
<b>Medicinali soggetti a prescrizione medica: ricetta ripetibile</b>			
“Composizioni per somministrazioni a uso diverso da quello parenterale contenenti Acetildiidrocodeina, Codeina**, Diidrocodeina**, Etilmorfina, Folcodina, Nicocodina, Nicodicodina, Norcodeina e loro sali in quantità, espressa in base anidra, non superiore a 10 mg per unità di somministrazione o in quantità percentuale, espressa in base anidra, inferiore all'1% p/v (peso/volume) della soluzione multidose; Composizioni per somministrazione rettale contenenti Acetildiidrocodeina, Codeina**, Diidrocodeina**, Etilmorfina, Folcodina, Nicocodina, Nicodicodina, Norcodeina e loro sali in quantità, espressa in base anidra, non superiore a 20 mg per unità di somministrazione”.			
COMPOSIZIONI che, in associazione con altri principi attivi, contengono i barbiturici o altre sostanze ad azione ipnotico sedativa comprese nella Tabella dei Medicinali Sezioni A e B.			
COMPOSIZIONI a uso diverso da quello parenterale contenenti:			
Alazepam	Clotiazepam	Lormetazepam	Pinazepam
Alprazolam	Delorazepam	Medazepam	Prazepam
Bromazepam	Diazepam	Midazolam	Quazepam
Brotizolam	Estazolam	Nimetazepam	Temazepam
Clobazam	Etizolam	Nitrazepam	Triazolam
Clonazepam	Flurazepam	Nordazepam	Zaleplon
Clorazepato	Ketazolam	Ossazepam	Zolpidem
Clordiazepossido	Lorazepam	Ossazolam	
N.B.: I principi attivi con doppio asterisco (**) sono medicinali inclusi nell'Allegato-III bis			

Figura 22 - Medicinali e sostanze attive a uso farmaceutico riportate nella Tabella dei Medicinali, Sezione E

### 2.13 TRASPORTO STUPEFACENTI DEI CITTADINI DA/PER L'ESTERO

Il trasporto dei medicinali a base di stupefacenti da e per l'estero è regolamentato dall'art. 43, c. 10-bis, T. U. Stupefacenti. Questa norma prevede che «i medici chirurghi, su richiesta dei pazienti in corso di trattamento terapeutico con medicinali stupefacenti o psicotropi che si recano all'estero, provvedono alla redazione della certificazione di possesso dei medicinali stupefacenti o psicotropi compresi nella Tabella dei Medicinali, da presentare all'autorità doganale all'uscita dal territorio nazionale, individuati con decreto del Ministero della Salute, che definisce anche il modello della certificazione»<sup>72</sup>. Questa disposizione è stata emanata con Decreto del Ministero della Salute del 16 novembre 2007 (figura 23).

<sup>71</sup> Si veda nota 35, p. 48 di questo libro.

<sup>72</sup> Art. 43, c. 10-bis, T.U. Stupefacenti.

29 novembre 2007 GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA *Serie generale* - n. 278

Decreto del Ministero della Salute del 16.11.2007

**Norme concernenti la detenzione ed il trasporto di medicinali stupefacenti o psicotropi da parte di cittadini che si recano all'estero e di cittadini in arrivo nel territorio italiano**

**Articolo 1**

1. È approvato il certificato di cui all'allegato n. 1, che costituisce parte integrante del presente decreto, atto a giustificare il possesso di medicinali stupefacenti o psicotropi iscritti nella tabella II (ora Medicinali) del Testo Unico, fatto salvo quanto previsto dall'articolo 4, da parte di cittadini in corso di trattamento terapeutico che hanno necessità di recarsi all'estero. Il certificato è esibito ad eventuali controlli doganali.
2. Il certificato di cui all'allegato n. 1 giustifica anche il possesso dei medicinali stupefacenti eventualmente residuati ai cittadini residenti in Italia che rientrano nel territorio nazionale.

**Articolo 2**

1. Il certificato di cui all'articolo 1 è compilato dal medico di medicina generale, dal pediatra di libera scelta convenzionati con il Servizio Sanitario Nazionale o dal medico dipendente dallo stesso Servizio Sanitario Nazionale.

**Articolo 3**

1. Il cittadino residente all'estero in trattamento con i medicinali stupefacenti di cui alla Convenzione Unica sulle sostanze stupefacenti del 1961 o con i medicinali psicotropi di cui alla Convenzione sulle sostanze psicotrope del 1971, che intende recarsi in Italia, deve essere munito, per poter proseguire la terapia con medicinali in propria detenzione, di certificazione o prescrizione medica riportante le generalità del paziente, la prescrizione con la denominazione commerciale del medicinale e la denominazione e la quantità totale del principio attivo, il numero di unità posologiche. La certificazione o prescrizione dovrà essere predisposta da autorità sanitaria competente del paese di provenienza e costituisce titolo alla detenzione dei medicinali nel territorio italiano.
2. La Dogana consente l'ingresso dei medicinali al seguito del cittadino residente all'estero in arrivo sul territorio italiano, previa verifica della regolarità della documentazione in suo possesso.
3. Gli Uffici di sanità marittima, aerea e di frontiera del Ministero della salute collaborano, ove ritenuto necessario, con le autorità doganali ai fini della corretta applicazione del presente decreto.
4. L'ufficio VIII della Direzione Generale dei farmaci e dei dispositivi medici del Ministero della salute rilascia preventiva autorizzazione all'ingresso e alla detenzione dei medicinali al seguito qualora espressamente richiesta dal paese di provenienza, sulla base della certificazione o prescrizione di cui al comma 1.

**Articolo 4**

1. Ferme restando le previsioni degli articoli 43 e 73 del Testo Unico, applicabili ai medicinali di cui all'articolo 1, comma 1, le disposizioni del presente decreto non si applicano:
  - a) qualora i viaggiatori trasportino per le proprie necessità di cura una sola confezione di ciascuna preparazione medicinale contenente sostanze stupefacenti o psicotrope;
  - b) qualora i viaggiatori trasportino per le proprie necessità di cura le preparazioni medicinali indicate nell'allegato n. 2, che costituisce parte integrante del presente decreto.

**Articolo 5**

1. Il presente decreto entrerà in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta ufficiale della Repubblica italiana.

Figura 23 - Decreto del Ministero della Salute del 16 novembre 2007

**Allegato n. 1**

**Certificazione di possesso di medicinali stupefacenti o psicotropi compresi nella tabella II, sezioni A, B, C, D ed E del testo unico (D.P.R. 309/90 e successive modificazioni ed integrazioni).**  
**Da presentare all'autorità doganale, in uscita dal territorio italiano. (1)**  
*(Certificate for the carrying by travellers under treatment of medical preparation containing narcotic drug or psychotropic substances)*

(Stato/Country) \_\_\_\_\_ (Luogo/Place of issue) \_\_\_\_\_ (Data/Date of issue) \_\_\_\_\_ (Scadenza/Valid until)(2)

**A - Medico che rilascia la prescrizione (Prescribing physician) (3):**

(Cognome e nome/Last name, first name) \_\_\_\_\_ (Telefono/Telephone number) \_\_\_\_\_

(Indirizzo dell'ambulatorio/Surgery address) \_\_\_\_\_

**B - Paziente (Patient):**

(Cognome e nome/ Last name, first name) \_\_\_\_\_ (Sesso/Sex - M/F) \_\_\_\_\_

(Luogo di nascita/Place of birth) \_\_\_\_\_ (Data di nascita - gg/mm/anno/Date of Birth) \_\_\_\_\_

(Nazionalità/Nationality) \_\_\_\_\_ (Domicilio/Home address) \_\_\_\_\_

( Numero passaporto – carta d' identità/ Passport number - number of identity card) \_\_\_\_\_

(Paese di destinazione/Country of destination) \_\_\_\_\_

**C - Medicinale prescritto (Prescribed medical preparation):**

(Denominazione commerciale o preparazione magistrale/Trade name of drugs or its composition) \_\_\_\_\_

(Forma farmaceutica/Dosage form) \_\_\_\_\_ (Denominazione del principio attivo/international name of drug) \_\_\_\_\_

(Quantità complessiva di principio attivo in g o mg/) (Numero di unità posologiche/Number of units)  
 Total quantity of drug \_\_\_\_\_

(Durata della prescrizione in giorni/Duration of prescription in days) \_\_\_\_\_

(Osservazioni/Remarks) \_\_\_\_\_

(Firma per esteso leggibile e timbro del medico prescrittore/  
 Signature and stamp of prescribing physician as responsible officer)

(1) Il presente certificato deve essere conservato dalla persona che detiene e trasporta, ai fini dell'uso personale su un territorio estero, i medicinali ivi prescritti.  
 (2) Periodo massimo di validità: 3 mesi.  
 (3) Medico di medicina generale, pediatra di libera scelta o medico dipendente dal Servizio Sanitario Nazionale.

Figura 24 - Allegato 1 al Decreto del 16 novembre del 2007

**Elenco delle preparazioni medicinali  
escluse dalle previsioni del presente decreto  
(articolo 4, c. 1, lettera b)**

**Preparazioni medicinali contenenti:**

*Acetildiidrocodeina, Codeina, Diidrocodeina, Etilmorfina, Nicocodina, Nicodicodina, Norcodeina, Folcodina* composti in associazione con uno o più principi attivi non stupefacenti e contenenti non più di 100 milligrammi di dette sostanze per singola unità posologica e con concentrazione totale non superiore al 2,5% per ogni singola confezione della preparazione medicinale stessa.

**Preparazioni medicinali contenenti:**

*Propiram* in quantità non superiore a 100 milligrammi per singola unità posologica e composto con almeno la stessa quantità di metilcellulosa.

**Preparazioni medicinali ad uso orale contenenti:**

*Destropropossifene* in quantità non superiore a 135 milligrammi per singola unità posologica o con una concentrazione non superiore al 2,5 % per ogni singola confezione della preparazione medicinale stessa.

**Preparazioni medicinali contenenti:**

*Cocaina* in quantità non superiore allo 0,1% calcolata come base anidra.

**Preparazioni medicinali contenenti:**

*Oppio e Morfina* in associazione con uno o più principi attivi non stupefacenti e tali da rendere impossibile il recupero della Morfina con metodi estrattivi facili ed estemporanei.

**Preparazioni medicinali contenenti:**

*Difenossina* in quantità non superiore a 0,5 milligrammi per singola unità posologica in associazione con atropina solfato in quantità pari ad almeno il 5% della quantità di Difenossina.

**Preparazioni medicinali contenenti:**

*Difenossilato* in quantità non superiore a 2,5 milligrammi calcolati come base anidra per singola unità posologica in associazione con atropina solfato in quantità pari ad almeno l'1% della quantità di Difenossilato.

**Preparazioni medicinali contenenti:**

*Oppio 10% in peso e Ipecacuana radice 10% in peso* miscelati con l'80% in peso di altri principi attivi non stupefacenti.

<b>TABELLA DEI MEDICINALI: OBBLIGHI DEL MEDICO E DEL FARMACISTA</b>					
	<b>Sezione A<sup>1</sup></b>	<b>Sezione B</b>	<b>Sezione C</b>	<b>Sezione D</b>	<b>Sezione E</b>
<b>Buono acquisto e Registro di entrata e uscita</b>	SI <sup>1</sup>	SI	SI	NO	NO
<b>Tipo di ricetta</b>	<b>RMR o SSN</b> per i farmaci della Tabella dei Medicinali, Sezione A, e Allegato III-bis per la terapia del dolore sia per altri trattamenti.	<b>RNR</b> (preparati galenici + Alcover)	<b>RNR o SSN</b>	<b>RNR</b>	<b>RR</b> <b>Spedibile 3 volte in 30 giorni</b>
				<b>RMR<sup>2</sup> e Ricetta SSN</b>	
<b>Quantità massima prescrivibile</b>	<b>Un solo medicinale per massimo 30 giorni di terapia</b> (anche a uso veterinario)	<b>Quantità massima prescrivibile non prevista dal DPR 309/90 e s.m.i</b>			
	Per l' <b>Allegato III-bis</b> (Legge 12/01): Due medicinali diversi o uno stesso medicinale in due forme farmaceutiche diverse o con due dosaggi differenti, per massimo trenta giorni di terapia.				
<b>Validità</b>	<b>Trenta giorni</b> (escluso quello di emissione)				
<b>Formalismi obbligatori</b> (oltre a data e firma del medico)	Nome del paziente (l'indirizzo non è obbligatorio), indirizzo e numero di telefono professionale del medico, dosaggio e posologia (non obbligatorio scrivere a "tutte lettere").	<b>Nome del paziente o C.F.</b> <b>(l'indirizzo e la posologia non sono obbligatori)</b>			--
<b>Adempimenti del farmacista</b>	Data e timbro. Il prezzo è per i preparati galenici (Si veda nota 35, p. 48 di questo libro). Identificazione dell'acquirente di età $\geq 18$ anni e annotazione sulla ricetta del documento di riconoscimento valido. La consegna è vietata a persona manifestamente inferme di mente.				Data, prezzo e timbro
<b>Conservazione</b>	Due anni dall'ultima registrazione sul Registro di entrata e uscita <sup>3</sup> .	Due anni dall'ultima registrazione sul registro di entrata e uscita (per le ricette spedite al SSN in copia).	Due anni se per SSN No registro Stupefacenti.	Non prevista: la ricetta rimane al paziente.	
1. A seguito dell'Ordinanza Ministeriale del 16 giugno 2009 confermata dalla Legge n. 38 del 2010 e Decreto Ministeriale del 31 marzo 2010, alcuni prodotti dell'Allegato III-bis sono transitati dalla Tabella dei Medicinali, Sezione A alla Tabella dei Medicinali, Sezione D, quindi non occorre buono acquisto né registro di entrata e uscita. 2. Per i principi attivi dell'Allegato III-bis transitati nella Tabella dei Medicinali, Sezione D, impiegati per la terapia del dolore, si utilizza la RMR o la ricetta del SSN con gli stessi formalismi e con l'obbligo di identificare l'acquirente, senza trascrizione nel registro di entrata/uscita. 3. Conservare la ricetta per due anni.					

Figura 26 - Sintesi delle modalità di dispensazione dei farmaci stupefacenti della Tabella dei Medicinali, Sezioni A, B, C, D, E

## 2.14 STUPEFACENTI PRESCRITTI CON RICETTA MAGISTRALE

Le farmacie non sono autorizzate alla vendita o alla cessione delle sostanze ad azione stupefacente. L'art 17, c. 2, del T.U. Stupefacenti, a questo proposito, precisa che «la cessione di dette sostanze è consentita soltanto in dose e forma di medicinali»<sup>73</sup> (figura 27).

ESEMPI DI RICETTE MAGISTRALI CON SOSTANZE STUPEFACENTI					
BARBITURICI (Sostanze)	}	da soli	: Tab. Med., Sez. B – Tab.5 F.U. p. 1	: RNR	
		In associazione ad altri p.a. (per os)	: Tab. Med, Sez. E – Tab.4 F.U. p. 1	: RR	
ALCALOIDI OPPIO (Morfina come base anidra)	}	da soli	: % > 0.05 p.p. Tab. Med., Sez. A	: RMR	
		In associazione ad altri p.a. non stupef. (per os)	: % ≤ 0.05 p.p. Tab. dei Med., Sez. D, p. 3	: RNR	
<p><b>CODEINICI</b></p> <p>A: da soli e per qualsiasi via di somministrazione, sempre Tabella dei Medicinali, Sez. A RMR</p> <p>B: in associazione con altri principi attivi, per uso diverso da quello iniettabile</p>					
CODEINA (espressa come base anidra)	}	PREPARAZIONI MULTIDOSI (SCIROPPI, GOCCE, POLVERI COMPOSTE)	> 2.5% p/p	: Tab. Med., Sez. D : RNR	
			1 – 2.5% p/p	: Tab. Med., Sez. D - Tab. 5 F.U. p. 1 : RNR	
			< 1 % p/p	: Tab. Med., Sez. E - Tab. 4 F.U. p. 32 : RR	
	}	PREPARAZIONI MONODOSI (CAPSULE, COMPRESSE, CARTINE, SUPPOSTE)	Comprese > 10 mg Supposte > 20 mg	} ≤	500 mg per conf. - Tab. Med., Sez. D - Tab. 5 F.U. p. 1 : RNR
			Comprese ≤ 10 mg Supposte ≤ 20 mg	} ≤	50 mg per conf. - Tab. Med., Sez. E - Tab. 4 F.U. p. 32 : RR

**Didascalia:**  
**RMR:** Ric. Min. Triplice Copia a Ricalco  
**RNR:** Ricetta Non Ripetibile  
**RR:** Ricetta Ripetibile  
**p.:** punto  
**F.U.:** Farmacopea Ufficiale  
**p.a.:** principio attivo  
**p.p.:** parte peso  
**Tab. Med.:** Tabella Medicinali

Figura 27 - Esempi di ricette magistrali con sostanze stupefacenti

Tutte le sostanze inserite nelle Tabella dei Medicinali, Sezioni A, B, C, D, regolamentate dal T.U. Stupefacenti, per effetto degli artt. 43 e 45 possono essere dispensate al pubblico, in dose e forma di medicamento, con tre possibili ricette:

<sup>73</sup> Art. 17, c. 2, del T.U. Stupefacenti.

- Ricetta Ministeriale in triplice copia auto-copiante (RMR);
- Ricetta non ripetibile (RNR);
- Ricetta ripetibile (RR).

Le tabelle delle sostanze stupefacenti, il cui elenco è stato riportato nei paragrafi precedenti, vengono frequentemente aggiornate, per cui alcune sostanze sono state trasferite in tabelle diverse da quelle originariamente inserite. Per esempio, medicinali appartenenti alla Tabella dei Medicinali, Sezione A, sono transitati nella Sezione D per agevolarne la prescrizione per la terapia del dolore.

In considerazione della complessità della normativa è necessario correlare sempre quanto disciplinato dal T.U. Stupefacenti con le Tabelle n. 4 e 5 della F.U. vigente che riportano categorie terapeutiche analoghe a quelle inserite nelle Sezioni B, C e D della Tabella Medicinali (per le quali è richiesta la Ricetta non ripetibile e/o la Ricetta ripetibile).

Le sostanze stupefacenti o psicotrope, comprese nella Tabella dei Medicinali, Sezioni A, B e C<sup>74</sup>, acquistate dalla farmacia e utilizzate per le preparazioni magistrali, devono essere trascritte nel registro di entrata e uscita, nel rispetto di tutti gli altri adempimenti previsti dalla legge<sup>75</sup>.

Nella figura 27 vengono descritti alcuni esempi di ricettazioni galeniche (magistrali/ufficiali) per la cui preparazione è obbligatorio osservare rigorosamente le Norme di Buona Preparazione (NBP) riportati in F. U. e nei Decreti Ministeriali del 18 novembre 2003 e del 22 giugno 2005.

## 2.15 APPROVVIGIONAMENTO DA PARTE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEI MEDICI VETERINARI

L'approvvigionamento da parte dei medici e dei veterinari di medicinali a base di sostanze stupefacenti e/o psicotrope, può essere effettuato in due modalità:

- a) **Approvvigionamento con modulo specifico** (art. 42 del T. U. Stupefacenti)
- b) **Approvvigionamento con autoricettazione** (art. 43 del T. U. Stupefacenti)

### a) Approvvigionamento con modulo specifico

Le modalità di approvvigionamento sancite dall'art. 42 del T.U. Stupefacenti prevedono un modulo da redigere in triplice copia (figura 28).

In riferimento alla richiesta in triplice copia, in figura 28 è riportato il fac-simile del “modulo di richiesta” dei medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, Sezione A, B e C di cui all'art. 14 del T.U. Stupefacenti.

È doveroso evidenziare che i medicinali stupefacenti e sostanze psicotrope possono essere acquistate “in farmacia o alla ditta all'ingrosso” e, con lo stesso modulo, è possibile richiedere anche più di un medicinale, diversi per tipo e per dose, nelle quantità occorrenti per le normali esigenze terapeutiche; le trascrizioni nel registro di carico e scarico vanno fatte con mezzo indelebile, senza lacune e/o abrasioni e/o aggiunte.

Un altro aspetto di rilievo è l'obbligo da parte dei direttori sanitari e dei titolari di gabinetti per l'esercizio delle professioni sanitarie, di tenere un **registro di carico e scarico** dei medicinali acquistati, nel quale deve essere specificato l'impiego dei medicinali stessi<sup>76</sup>. Inoltre, **il registro deve essere vidimato e firmato in ciascuna pagina dalla Autorità sanitaria locale** o un suo delegato, con vidimazione e controllo da ripetersi ogni anno presso la stessa Autorità sanitaria locale. A differenza di quanto esplicitamente previsto per le farmacie, il registro di carico e scarico per i suddetti professionisti – medici e veterinari – non è conforme al modello predisposto e approvato dal Ministero<sup>77</sup>. Tuttavia, in una Circolare dell'Ufficio Centrale Stupefacenti suggerisce ai medici, per semplicità e uniformità d'uso, di utilizzare lo stesso modello ministeriale di registro obbligatorio in farmacia, per il carico e lo scarico

<sup>74</sup> Cfr., art. 14 del T.U. Stupefacenti.

<sup>75</sup> Cfr., *ibidem*.

<sup>76</sup> Cfr., art. 42 c. 1, 3 e 4 e art. 64 del T.U. Stupefacenti.

<sup>77</sup> Cfr., Decreto Ministeriale del 30 aprile 1976 e successivo Decreto Ministeriale del 15 marzo 1985.

dei farmaci stupefacenti; infine, le trascrizioni vanno fatte con mezzo indelebile, senza lacune e/abrasioni e/o aggiunte.

<b>D.P.R. 309/90 e s.m.i.</b>											
<b>ART. 42</b>											
<b>MODELLO DI RICHIESTA PER L'ACQUISTO DA PARTE DEI MEDICI-CHIRURGHI E DEI MEDICI VETERINARI DI MEDICINALI STUPEFACENTI O DI SOSTANZE PSICOTROPE INCLUSE NELLA TABELLA MEDICINALI, SEZIONI A, B, C DI CUI ALL'ART. 14 DEL T.U. STUPEFACENTI.</b>											
			Richiesta N. _____								
<p>Il sottoscritto _____ (nome e cognome) _____ avente qualifica di _____ presso _____ (specificare) _____ (ente) _____</p> <p>situato _____ <b>ai sensi e per gli effetti dell'art.42 di cui al T.U. Stup. vigente richiede alla Farmacia/ al grossista</b> _____</p> <p>sita in _____ via _____, per le necessità funzionali di questa _____</p> <p>le seguenti preparazioni incluse nella Tabella Medicinali, Sezioni A, B e C di cui all'art. 14 del citato T.U. Stup. vigente N. _____</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; text-align: center;">(confezioni o dosi-forma)</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">(nome della preparazione)</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">(dosaggio)</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">(forma farmaceutica)</td> </tr> </table> <p>N. _____</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; text-align: center;">(confezioni o dosi-forma)</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">(nome della preparazione)</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">(dosaggio)</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">(forma farmaceutica)</td> </tr> </table>				(confezioni o dosi-forma)	(nome della preparazione)	(dosaggio)	(forma farmaceutica)	(confezioni o dosi-forma)	(nome della preparazione)	(dosaggio)	(forma farmaceutica)
(confezioni o dosi-forma)	(nome della preparazione)	(dosaggio)	(forma farmaceutica)								
(confezioni o dosi-forma)	(nome della preparazione)	(dosaggio)	(forma farmaceutica)								
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 100px; height: 100px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <p>Timbro</p> </div> <p>(per esteso)</p>		<p>Data _____</p> <p>Firma _____</p>									
<b>N.B. Va compilata in triplice copia.</b>											

Figura 28 - Modulo di richiesta da compilare in triplice copia

### b) Approvvigionamento con autoricettazione

I medici e i veterinari, in base a quanto disposto dall'art. 43, c. 6 del T.U. Stupefacenti, possono approvvigionarsi “**per uso professionale urgente**”, senza rispettare limiti quali-quantitativi (previsti, invece, per le prescrizioni rilasciate ai pazienti), dei farmaci appartenenti all'Allegato III-bis del DPR 309/90 e s.m.i., mediante **autoricettazione**, utilizzando il normale ricettario a ricalco (RMR)<sup>78</sup>.

In questa particolare tipologia di ricetta, di cui, nella figura 29 è riportato un fac-simile compilato, i medici o i veterinari devono apporre la dicitura “autoricettazione e/o autoprescrizione” nell'area destinata all'intestazione del paziente. Una copia di questa ricetta va conservata dal medico per due anni. Per quanto riguarda, il registro di carico e scarico la normativa non prevede un modello specifico ministeriale in caso di approvvigionamento per autoricettazione a uso professionale urgente. I farmaci autoprescritti andranno, dunque, caricati su di un semplice registro, anche un comune quaderno, sul quale il medico dovrà annotare, di volta in volta, le movimentazioni relative ai farmaci di cui si è approvvigionato. Naturalmente, può essere adottato il modello di stampato approvato dal Ministero e utilizzato come **registro di carico e scarico** in farmacia. In questi casi, il suddetto registro, diversamente da quanto previsto dall'approvvigionamento tramite richiesta di cui all'art. 42 DPR 309/90 e s.m.i., **non è soggetto né a vidimazione annuale, né alla chiusura di fine anno**, ma deve essere compilato secondo le disposizioni di cui all'art. 64 c. 1, DPR 309/90 e **conservato per due**

<sup>78</sup> Cfr., Decreto del Ministero della Salute del 10 marzo 2006.

**anni.** Tali operazione devono essere effettuate con mezzo indelebile, senza lacune e/o abrasioni e/o aggiunte.

È raccomandato, infine, per il registro carico-scarico<sup>79</sup> di osservare quanto previsto dall'art. 67 del DPR 309/90 e s.m.i. Questa norma in particolare afferma che:

1. In caso di perdita, smarrimento o sottrazione dei registri, di loro parti o dei relativi documenti giustificativi, gli interessati, entro 24 ore dalla constatazione, devono farne denuncia scritta alla più vicina autorità di pubblica sicurezza e darne comunicazione al Ministero della Sanità.
2. Per le farmacie la comunicazione scritta deve essere fatta all'Autorità Sanitaria Locale, nella cui circoscrizione ha sede la farmacia.

**Ricettario a ricalco, esempio di autoprescrizione**

A 000 000

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

Dicitura da apporre → **Autoprescrizione**  
ASSISTITO (o proprietario dell'animale)

**ACQUIRENTE**

Carta identità  
 Patente  
 Passaporto  
 Altro

N. documento \_\_\_\_\_  
 Rilasciato da \_\_\_\_\_

**1ª prescrizione** *Ms Contin 60 mg discoidi*

10 confezioni  
N. confezioni Posologia nel modo e nel tempo

**2ª prescrizione** *Morfina fiale 10 mg/ml confezione da 5 fiale*

20 confezioni  
N. confezioni Posologia nel modo e nel tempo

**Ricetta Legge n. 12 dell'8 febbraio 2001**

TIMBRO MEDICO, INDIRIZZO E N. TELEFONO PROFESSIONALE

← Timbro e firma del medico

FIRMA \_\_\_\_\_

DATA DI PRESCRIZIONE

TIMBRO FARMACIA

← Data

DATA DI SPEDIZIONE

IPZS - S.p.A. - Officina Carte e Valori - Roma

ORIGINALE

Figura 29 - Autoricettazione: fac-simile di ricetta compilata

<sup>79</sup> Cfr., artt. 42 e art. 43 del T.U. Stupefacenti.

<b>APPROVVIGIONAMENTO DA PARTE DEI MEDICI CHIRURGHI E VETERINARI</b>	
<b>APPROVVIGIONAMENTO DEI MEDICINALI DI TABELLA MEDICINALI- SEZIONI A-B-C (ART.14) PER NORMALI ESIGENZE TERAPEUTICHE (Art. 42, DPR 309/90 e s.m.i)</b>	<b>APPROVVIGIONAMENTO DEI MEDICINALI COMPRESI NELL'ALLEGATO III-BIS PER USO PROFESSIONALE URGENTE (Art. 43, DPR 309/90 e s.m.i)</b>
I medici chirurghi e i medici veterinari, i direttori sanitari o i responsabili di ospedali, case di cura in genere, prive di farmacia interna, e i titolari di gabinetto per l'esercizio delle professioni sanitarie possono acquistare medicinali in farmacia o dal grossista <b>per le normali esigenze terapeutiche con richiesta scritta in triplice copia</b> (figura 28).	I medici chirurghi e i medici veterinari possono acquistare <b>per uso professionale urgente</b> i medicinali dell' <b>Allegato III-bis con autorizzazione su ricettario a ricalco (RMR)</b> . I suddetti medici sono anche autorizzati a trasportare e a detenere tali medicinali (figura 29).
La <b>prima</b> delle predette copie rimane per documentazione al richiedente; le altre <b>due</b> devono essere rimesse alla farmacia o alla ditta all'ingrosso; queste ultime ne trattengono una per il proprio scarico e trasmettono l'altra all'azienda sanitaria locale a cui fanno riferimento.	La " <b>copia originale</b> " è trattenuta dalla farmacia per lo scarico dal registro, la " <b>copia SSN</b> " è inviata dal farmacista all'ASL di competenza del medico, mentre la " <b>copia assistito/prescrittore</b> " resta al medico.
I direttori sanitari e titolari di gabinetto di cui in precedenza devono tenere un <b>registro di carico e scarico</b> vidimato e firmato in ciascuna pagina dall'autorità sanitaria locale, nel quale va specificato l'impiego dei medicinali stessi.  Nel registro (art. 64) bisogna annotare: cognome, nome e residenza del richiedente, data della somministrazione, denominazione e quantità della preparazione somministrata, diagnosi o sintomatologia. Ciascuna pagina è intestata a <b>una sola preparazione</b> seguendo un ordine progressivo numerico delle operazioni di carico e scarico. <b>Detti registri ogni anno devono essere sottoposti al controllo e alla vidimazione dell'autorità sanitaria locale.</b>  Conservazione del registro per due anni dal giorno dell'ultima registrazione	Il medico e il veterinario devono tenere un <b>registro delle prestazioni effettuate</b> , annotandovi le movimentazioni, in entrata e uscita, dei medicinali di cui si è approvvigionato e che successivamente ha somministrato.  Il <b>registro</b> delle prestazioni non è di modello ufficiale e deve essere <b>conservato per due anni</b> a far data dall'ultima registrazione effettuata.  Le copie delle autorizzazioni sono conservate, come giustificativo dell'entrata, per lo stesso periodo del registro (due anni).
Il farmacista deve accertarsi dell'identità dell'acquirente (maggiorenne) e prendere nota degli estremi del documento di riconoscimento (cfr. art. 45, c. 1) da trascrivere sulla ricetta.  Tali prescrizioni non sono dispensabili dalla farmacia in regime di fornitura SSN.	
In tutti i casi sopra esposti i medici e i veterinari non sono tenuti al rispetto dei limiti quali-quantitativi previsti, viceversa, per le preparazioni destinate ai pazienti. Non è inoltre prevista l'indicazione della posologia, né i formalismi compilativi.  Tuttavia l'acquisto di tali medicinali in <b>misura eccedente in modo apprezzabile</b> quelle occorrenti per le normali necessità è punito con ammenda da euro 100 a 500 (art. 42, c.2).	

Figura 30 - Approvvigionamento da parte dei medici dei medicinali della Tabella dei Medicinali, Sezioni A, B, C e dell'Allegato III-bis

## 2.16 APPROVVIGIONAMENTO OBBLIGATORIO PER STRUTTURE RICONOSCIUTE

L'approvvigionamento di medicinali stupefacenti in particolari contesti, come a bordo delle navi mercantili (art. 46 del T.U. Stupefacenti), nei cantieri di lavoro (art. 47 del T.U. Stupefacenti), nei Pronto soccorso (art. 48 del T.U. Stupefacenti) è obbligatorio.

La richiesta dei medicinali presenti nelle sezioni A, B, C e D deve essere effettuata in triplice copia dal responsabile sanitario dei suddetti enti che hanno l'obbligo della loro custodia. Tali medicinali,

inoltre, devono essere annotati nel registro di carico e scarico, registro che, a sua volta, dovrà essere regolarmente vidimato e conservato per due anni dall'ultima registrazione.

L'eventuale impiego di medicinali stupefacenti sulle navi, nei cantieri di lavoro e nei Pronto soccorso deve essere registrato dal medico chirurgo o dal veterinario, secondo le norme descritte dall'articolo 64 del T.U. Stupefacenti. Le procedure relative all'approvvigionamento obbligatorio sono dettagliate negli artt. 46, 47, 48 e 64 del T.U. Stupefacenti.

Infine, il Ministero della Sanità rilascia l'autorizzazione per l'assegnazione di stupefacenti e sostanze psicotrope agli istituti di ricerca per svolgere attività di studio e sperimentazioni o per indagini richieste dall'autorità giudiziaria<sup>80</sup>.

#### RIEPILOGO MODALITÀ PRESCRITTIVE E DISPENSAZIONE.

- Ricettario in triplice copia auto-copiante (RMR) o Ricetta SSN o RNR (ricetta bianca).
- Uno o due medicinali diversi per principio attivo, forma farmaceutica o dosaggio.
- Per una cura di durata non superiore a trenta giorni.
- Quantitativo per ricetta: un numero di confezioni sufficienti per una durata di terapia non superiore a trenta giorni calcolata secondo la dose terapeutica utile al paziente, nel rispetto delle dosi previste dalla Tabella n.8 F.U. vigente. Nonché per quanto prevista dall'art. 45 comma 3bis.
- È obbligatorio riportare nella casella “**esenzione**” il codice di patologia (**TDL\***).
- Ricetta spedibile sull'**intero territorio nazionale**, sempre a carico del SSN, **se redatte su ricettario RMR**. Ricetta del SSN spedibile solo nell'ambito regionale a carico del SSN se non specificato diversamente.
- Vanno rispettati da parte del medico e del farmacista i requisiti formali prescritti dagli artt.43 e 45 del T.U. e s.m.i.
- Validità delle ricette: trenta giorni escluso quello di emissione.

Figura 31 - Riepilogo modalità prescrittive e dispensazione

#### Decreto del Presidente della Repubblica n. 445 del 28 dicembre 2000

##### Art. 35

##### *Documenti di identità e di riconoscimento*

1. In tutti i casi in cui nel presente Testo Unico viene richiesto un **documento di identità**, esso può essere sempre sostituito dal documento di riconoscimento equipollente ai sensi del comma 2.
2. Sono equipollenti alla carta di identità il passaporto, la patente di guida, la patente nautica, il libretto di pensione, il patentino di abilitazione alla conduzione di impianti termici, il porto d'armi, le tessere di riconoscimento, purché munite di fotografie e di timbro o di altra segnatura equivalente, rilasciata da un'amministrazione dello Stato.
3. Nei documenti di identità e di riconoscimento non è necessaria l'indicazione o l'attestazione dello stato civile, salvo specifica istanza del richiedente.

Figura 32 - Art. 35 del Decreto Presidenziale n. 445 del 28 dicembre 2000

<sup>80</sup> Cfr., art. 49 del T.U. Stupefacenti.

# Capitolo Terzo

## La gestione degli stupefacenti nella farmacia privata, pubblica e ospedaliera

### 3.1 GESTIONE DEI MEDICINALI STUPEFACENTI IN FARMACIA

La gestione dei medicinali stupefacenti nella farmacia privata, pubblica e ospedaliera, è regolata da norme complesse, sebbene, in tempi recenti, siano state apportate innovazioni di tipo tecnologico e burocratico tese a snellire gli obblighi del farmacista, pur mantenendo quel necessario rigore nei controlli che un siffatto ambito richiede.

Nell'ultimo decennio diversi provvedimenti legislativi hanno modificato in modo significativo la disciplina relativa alle sostanze stupefacenti e psicotrope. In particolare, tali modifiche hanno riguardato i seguenti aspetti, presenti in alcuni articoli del T.U. Stupefacenti:

- i criteri per la formazione delle tabelle (art. 14);
- le modalità per la distruzione delle sostanze stupefacenti (artt. 25 e 25-bis);
- le procedure di vendita o cessione (buoni acquisto) delle sostanze stupefacenti (art. 38);
- le tipologie di ricette (art 45);
- la dispensazione dei medicinali (art. 45);
- il registro di entrata e uscita degli stupefacenti (art. 60).

Questi argomenti, regolati dai suddetti articoli, saranno analizzati nel presente capitolo.

### 3.2 APPROVVIGIONAMENTO DEI MEDICINALI STUPEFACENTI IN FARMACIA

L'approvvigionamento dei medicinali stupefacenti presenti nella Tabella dei Medicinali, Sezione A, B e C<sup>1</sup>, può essere effettuato, secondo le norme prescritte dall'articolo 38 del T.U. Stupefacenti (figura 1), attraverso il buono acquisto cartaceo o telematico. Il buono acquisto è lo strumento che determina le cessioni delle sostanze e dei preparati presenti nella Tabella dei Medicinali, Sezioni A, B e C, soggetti a controllo da parte delle autorità preposte.

Con l'**abrogazione dell'articolo 39** del T.U. Stupefacenti è **stato eliminato il bollettario in tre sezioni dei buoni acquisto**, previsto dal Decreto Ministeriale del 20 aprile 1976 (figura 2). Tale bollettario, stampato dal Poligrafico dello Stato, era rilasciato al farmacista titolare e/o al direttore tecnico della farmacia (privata, pubblica e ospedaliera) dall'Ordine dei Farmacisti della Provincia di riferimento. Inoltre, in base alla Legge n. 79 del 16 maggio 2014, i bollettari, quando parzialmente utilizzati, andavano chiusi e conservati in farmacia per lo stesso tempo (due anni) dei registri di entrata e

<sup>1</sup> Cfr., art. 14, T.U. Stupefacenti.

di uscita<sup>2</sup>. Il suddetto modello in tre sezioni è stato sostituito, con il **Decreto Ministeriale del 15 dicembre 2006**, dal **modello in quattro copie** per le richieste singole e cumulative di sostanze stupefacenti o psicotrope e delle relative composizioni medicinali.

### T.U. STUPEFACENTI

#### Articolo 38

*Vendita o cessione di sostanze stupefacenti o psicotrope*

1. La vendita o la cessione, a qualsiasi titolo, anche gratuito, delle sostanze e dei medicinali compresi nelle tabelle di cui all'articolo 14, esclusi i medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, sezioni D ed E, è fatta alle persone autorizzate ai sensi del presente Testo Unico in base a richiesta scritta con buono acquisto conforme al modello predisposto dal Ministero della Salute. I titolari o i direttori di farmacie aperte al pubblico o ospedaliere possono utilizzare i buoni acquisto anche per richiedere, a titolo gratuito, i medicinali compresi nella tabella dei medicinali, esclusi i medicinali e le sostanze attive a uso farmaceutico di cui alla tabella dei medicinali, sezioni D ed E, ad altre farmacie aperte al pubblico o ospedaliere, qualora si configuri il carattere di urgenza terapeutica.
- 1-bis. **Il Ministero della Salute stabilisce con proprio decreto il modello dei buoni acquisto.**
2. In caso di perdita, anche parziale, del bollettario “buoni acquisto”, deve essere fatta, entro ventiquattro ore dalla scoperta, denuncia scritta all'autorità di pubblica sicurezza. Chiunque viola tale disposizione è punito con la sanzione amministrativa del pagamento della somma da euro 103 (lire duecentomila) a euro 2.065 (lire quattro milioni).
3. I produttori di specialità medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope sono autorizzati, nei limiti, e secondo le norme, stabilite dal Ministero della Sanità, a spedire ai medici chirurghi e ai medici veterinari campioni di tali specialità.
4. È vietata comunque la fornitura ai medici chirurghi e ai medici veterinari di campioni delle sostanze stupefacenti o psicotrope elencate nelle Tabelle I, II e III di cui all'articolo 14.
5. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque violi la disposizione di cui al c. 4, è punito con la sanzione amministrativa del pagamento della somma da euro 103 (lire duecentomila) a euro 516 (lire un milione).
6. L'invio delle specialità medicinali di cui al c. 4 è subordinato alla richiesta datata e firmata dal sanitario, che si impegna alla somministrazione sotto la propria responsabilità.
7. Chiunque cede buoni acquisto a qualsiasi titolo è punito, salvo che il fatto costituisca più grave reato, con la reclusione da sei mesi a tre anni e con la multa da euro 2.582 (lire cinque milioni) a euro 15.493 (lire trenta milioni).

*Figura 1 - Art. 38 del T.U. Stupefacenti*

Il divieto di cessione a qualsiasi titolo di buoni acquisto comporta che in caso di trasferimento di titolarità, il nuovo titolare si munisca di altro bollettario e si riorganizzi a crearlo, conservando il precedente come documentazione necessaria a giustificare, innanzi all'autorità sanitaria, la quantità e la qualità degli stupefacenti trasferiti e presi in carico dalla nuova gestione. Quando, viceversa, non si ha variazione della titolarità, ma solo l'avvicendamento del direttore responsabile, non è necessario un nuovo bollettario, a condizione che risultino chiaramente le diverse responsabilità<sup>3</sup>.

La **farmacia succursale necessita del proprio bollettario** avendo una propria autonomia tecnica e professionale<sup>4</sup>; non è così per il dispensario che deve essere approvvigionato delle preparazioni stupefacenti finite da parte della farmacia principale<sup>5</sup>. Il buono acquisto va utilizzato anche nelle procedure di reso al produttore o fornitore di sostanze o preparazioni scadute, revocate e comunque non più commerciabili.

<sup>2</sup> A questo proposito, si tenga presente che la validità del bollettario buoni acquisto (per richiesta singola) in tre sezioni di modello, dopo alcune proroghe, è scaduta definitivamente il 31 agosto 2014.

<sup>3</sup> L'art. 7 della Legge n. 362 dell'8 dicembre 1991 stabilisce che la responsabilità tecnico professionale, per le farmacie la cui titolarità appartiene a una sola società, sia attribuita al direttore individuato in uno dei soci che, nei casi espressamente previsti dalla legge, può essere temporaneamente sostituito da un altro socio.

<sup>4</sup> Cfr., art. 116 del Reggo Decreto, n. 1265 del 27 luglio 1934.

<sup>5</sup> Cfr., art. 1 Legge n. 221 dell'8 marzo 1968 e art. 6 legge n. 362 dell'8 novembre 1991.

L'abrogato art. 39 di fatto è stato sostituito dal Decreto del Ministero della Salute del 18 dicembre 2006 (figure 3, 4, 5 e 6).

BUONO ACQUISTO N°. A 0000000	BUONO ACQUISTO N°. A 0000000	BUONO ACQUISTO N°. A 0000000
SEZIONE PRIMA <small>(rimane alla farmacia richiedente)</small>	SEZIONE SECONDA <small>(rimane alla ditta cedente)</small>	SEZIONE TERZA
Si richiede alla ditta _____ nome ditta cedente - indirizzo completo	Si richiede alla ditta _____ nome ditta cedente - indirizzo completo	La ditta _____ nome ditta cedente - num. e data autoriz. Ministero Sanità
La cessione del sottospesificato prodotto qualità _____ quantità _____	La cessione del sottospesificato prodotto qualità _____ quantità _____	Cede il sottospesificato prodotto qualità _____ quantità _____
dalla farmacia richiedente sottoindicata _____ Cognome e nome del titolare o direttore della farmacia richiedente Indirizzo completo della farmacia	dalla farmacia richiedente sottoindicata _____ Cognome e nome del titolare o direttore della farmacia richiedente Indirizzo completo della farmacia	alla farmacia richiedente sottoindicata _____ Cognome e nome del titolare o direttore della farmacia richiedente Indirizzo completo della farmacia
data _____ per la farmacia richiedente _____ Firma del titolare o direttore della farmacia	data _____ per la farmacia richiedente _____ Firma del titolare o direttore della farmacia	data _____ per la ditta che cede _____ (firma del responsabile di cui al comma 4° art. 15 legge n. 685 del 22.12.75)
Il farmacista provvede alla compilazione, in ogni voce - anche con timbro - delle tre sezioni, sottoscrivendo la 1° e la 2° sezione		

Figura 2 - Fac-simile buono acquisto in tre sezioni di modello, Decreto Ministeriale del 20 aprile 1976

**Approvazione del modello di buono acquisto per le richieste singole e cumulative di sostanze stupefacenti o psicotrope e delle relative composizioni medicinali.**

**Articolo 1**

- È approvato il buono acquisto, con le relative norme d'uso, di cui agli **allegati I e II** al presente decreto.
- Il buono acquisto è utilizzato per l'acquisto, vendita o cessione a qualsiasi titolo di sostanze stupefacenti o psicotrope, anche in modo cumulativo, iscritte nelle **tabelle I e II, sezioni A, B, C, D ed E secondo quanto disposto dall'art. 38, c. 1** del Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni.
- Il buono acquisto è formato da quattro copie e può presentarsi in blocchi pre confezionati, contenenti non più di cento buoni acquisto, o può essere stampato estemporaneamente mediante opportuni sistemi, anche di tipo informatico, al momento dell'emissione dell'ordine.
- Il buono acquisto è numerato secondo una progressione numerica annuale, propria di ciascuna impresa autorizzata o farmacia.

**Articolo 2**

- Il decreto del Ministero della sanità del 28 aprile 1993 richiamato nelle premesse è abrogato.

Figura 3 - Decreto del Ministero della Salute del 18 dicembre 2006

*Allegato I*

<b>BUONO ACQUISTO</b> (D.P.R. n. 309/1990, art. 38, c. 1-bis)			
1	n. progressivo annuale ..... anno ..... (2)		
3	DITTA ACQUIRENTE .....		
4	AUTORIZZAZIONE MINISTERIALE .....		
5	INDIRIZZO .....		
6	RESPONSABILE .....	FIRMA .....	(7)
8	FUNZIONE .....		
9	DATA .....		
10	DITTA CEDENTE		
11	AUTORIZZAZIONE MINISTERIALE		
12	INDIRIZZO .....		
13	RESPONSABILE .....	FIRMA .....	(14)
15	FUNZIONE .....		
16	DATA .....		
	DESCRIZIONE	QUANTITA' RICHIESTA	QUANTITA' CONSEGNA
	(17)	(18)	(19)
	(20)		

**Da compilare in quattro copie: la prima rimane in farmacia le altre tre vanno inviate al fornitore che ne restituisce una alla farmacia con annotate le quantità consegnate, da conservare unitamente con la fattura.**

1. Il numero è attribuito dal farmacista ed è progressivo per anno (ogni anno si ricomincia da 1), la numerazione progressiva annuale comincia all'inizio dell'anno e termina con la chiusura di fine anno, coerentemente con il registro di entrata e uscita corrispondente (art. 62, T.U. Stupefacenti).
2. Indicare l'anno della richiesta.
3. Ragione sociale completa della farmacia.
4. Per le farmacie non è richiesta l'autorizzazione ministeriale.
5. Indirizzo completo della farmacia (è consigliabile riportare anche la ASL di appartenenza).
6. Generalità del responsabile della farmacia (unico soggetto che può richiedere stupefacenti).
7. Firma, leggibile, del richiedente.
8. Indicare per quale funzione svolta il richiedente è responsabile della farmacia: titolare, direttore, ovvero, su autorizzazione della ASL, sostituto del titolare.
9. Data di compilazione del Buono acquisto.
10. Indicare la ragione sociale del fornitore al quale viene inoltrata la richiesta.
11. L'autorizzazione ministeriale sarà indicata dal fornitore.
12. Indicare l'indirizzo completo del fornitore a quale viene inoltrata la richiesta.
13. Il responsabile sarà indicato dal fornitore.
14. Firma del responsabile tecnico del fornitore.
15. La funzione svolta dal responsabile sarà indicata dal fornitore.
16. Data di evasione della richiesta sarà indicata dal fornitore.
17. Descrizione completa del prodotto richiesto: forma, dose e tipo di confezione.
18. L'unità di misura (peso, volume o numero di confezioni) utilizzata deve essere la stessa riportata sul registro di carico e scarico in testa alle colonne "entrata", "uscita", "giacenza".
19. La richiesta può essere evasa anche in caso di parziale fornitura, mai per quantitativi eccedenti la richiesta.
20. Ogni buono acquisto può essere utilizzato per la richiesta di più prodotti.

*Figura 4 - Allegato I del Decreto del Ministero della Salute del 18 dicembre 2006*

**NOTE E AVVERTENZE**

Il presente bollettario è utilizzato dalle imprese autorizzate dal Ministero della Salute e dalle farmacie per la richiesta singola o cumulativa delle sostanze stupefacenti e relative composizioni medicinali.

**Deve essere redatto in quattro copie:**

1. La prima copia è conservata dalla ditta acquirente.
2. La seconda copia è conservata dalla ditta cedente.
3. La terza copia è inviata al Ministero della Salute - Ufficio Centrale Stupefacenti o all'Azienda Sanitaria Locale di pertinenza della farmacia entro trenta giorni dalla data di consegna. In caso di reso, la farmacia invia la terza copia al Ministero della Salute - Ufficio centrale stupefacenti.
4. La quarta copia è rimessa dalla ditta cedente alla ditta acquirente dopo aver specificato i quantitativi consegnati.

Le ditte autorizzate dal Ministero della Salute alla fabbricazione, all'impiego o al commercio di sostanze stupefacenti o psicotrope sono tenute a indicare il numero e la data dell'autorizzazione ministeriale. Da tale obbligo sono escluse le farmacie.

La quantità richiesta/consegnata deve essere indicata in unità di peso o volume, oppure in numero di confezioni. L'ordinativo può essere evaso anche in occasione di parziale fornitura, ma non per quantitativi eccedenti la richiesta. Quando la richiesta non possa essere soddisfatta, il buono acquisto deve essere restituito alla ditta acquirente. La copia del buono acquisto in possesso dell'acquirente deve essere conservata unitamente alla fattura. Quando il fornitore (depositario) non emette fattura di vendita, è sufficiente allegare alla copia del buono acquisto la bolla di accompagnamento delle merci viaggianti, comprovante la transazione delle sostanze stupefacenti o psicotrope tra il fornitore stesso e il destinatario.

*Figura 5 - Allegato II del Decreto del Ministero della Salute del 18 dicembre 2006*

Il buono acquisto può essere stampato estemporaneamente mediante opportuni sistemi, anche di tipo informatico al momento dell'emissione dell'ordine<sup>6</sup>. Pertanto, si ritiene atteso tale obbligo anche se ottemperato successivamente all'apposizione della firma di tipo elettronico su di un certificato qualificato, rilasciato da un certificatore accreditato, da parte del responsabile richiedente e, quindi, presso la ditta cedente.

L'invio dell'ordinativo può avvenire in modalità differenti, ma nel caso in cui avvenga **per via telematica** è superfluo effettuare l'invio postale o tramite corriere. Del resto, **il buono acquisto da allegare alla fattura (o alla bolla di accompagnamento) deve essere in forma cartacea**, come precisato dalla Circolare del 15 gennaio 2007 dell'Ufficio Centrale Stupefacenti, nella quale si chiarisce che:

1. Il buono acquisto è necessario per la vendita o la cessione a qualsiasi titolo di sostanze stupefacenti o psicotrope, anche in modo cumulativo, iscritte sia nella Tabelle I, sia nella Tabella dei Medicinali, Sezioni A, B, C, D ed E.
2. Considerato che la norma non prevede un numero massimo di sostanze e preparazioni da ordinare con buono acquisto, il numero di righe indicato nel modello non è vincolante. Pertanto è possibile adottare un modello strutturato in modo sufficiente a comprendere tutte le voci da ordinare, purché risulti chiaro che si riferiscano al medesimo buono acquisto.
3. Non è necessario apporre specifiche diciture sulle copie del buono acquisto come elemento distintivo di ciascuna copia (per esempio, 1<sup>a</sup> copia, 2<sup>a</sup> copia, copia autorità, eccetera).
4. I campi possono essere compilati a penna, stampati con timbri o con sistemi di tipo informatico.
5. Qualora una ditta abbia più depositi, e ciascun deposito ha un diverso decreto di autorizzazione ministeriale, la numerazione del buono acquisto deve essere distinta per ogni deposito.
6. La ditta acquirente appone la denominazione della ditta cedente.
7. La ditta cedente è tenuta a riportare i propri dati specifici (figura 6) e quindi successivamente

<sup>6</sup> Cfr., art. 1, c. 3 del Decreto del Ministero della Salute del 18 dicembre 2006.

alla predisposizione del buono acquisto da parte della ditta acquirente.

8. Il campo “quantità consegnata” è compilato sulle tre copie a cura della ditta cedente e la quantità consegnata deve essere sempre specificata, anche in caso di corrispondenza con la quantità richiesta.
9. Per data di consegna, si intende quella indicata dal responsabile della ditta cedente nell’apposito campo. La trasmissione della copia del buono acquisto alla competente autorità (figura 6) è effettuata entro trenta giorni da tale data.
10. La restituzione della copia recante la quantità consegnata deve essere contestuale all’invio della merce e può essere inviata anche per via telematica ed è sempre effettuata, sia per forniture parziali che complete.
11. Non è possibile frazionare l’evasione dell’ordine in tempi successivi. L’ordinativo può essere evaso anche in caso di parziale fornitura, ma non per quantitativi eccedenti la richiesta.
12. La copia da conservare come documento giustificativo del carico è quella restituita, con l’indicazione delle quantità effettivamente prese in carico.
13. Il tempo di conservazione del buono acquisto (documento di carico o di scarico) coincide con quello del registro di entrata e uscita e cioè dieci anni (ditte autorizzate alla fabbricazione) o cinque anni (ditte autorizzate all’impiego o al commercio), due anni per le farmacie.
14. Nel registro di entrata e uscita della ditta acquirente deve essere riportato il numero del buono acquisto (costituiti da un numero progressivo e dall’anno, espresso anche con solo due cifre) inviato dalla ditta acquirente e la data come indicato nel precedente punto n. 13.
15. Le case di cura e gli enti ospedalieri privi di farmacia interna non possono utilizzare il buono acquisto e continuano a ordinare i medicinali stupefacenti secondo le disposizioni dell’art. 42 del D.P.R. 309/90.

Ulteriori dettagli tecnici sono riportati nella **Circolare del 22 febbraio 2007 dell’Ufficio Centrale Stupefacenti**, nella quale, tra l’altro, si legge che «nel caso in cui si utilizzi il buono acquisto con copie a ricalco, la firma della persona responsabile dell’ordinativo (farmacista, persona qualificata, persona responsabile, eccetera) deve essere in originale su una copia, mentre sulle altre copie può risultare come copia a ricalco. Comunque, la firma deve comparire su tutte le copie prodotte. La stessa disposizione è applicabile anche per quanto riguarda la firma della persona responsabile della consegna dei medicinali per la ditta cedente»<sup>7</sup>.

Del resto, sempre questa circolare, precisa che «il buono acquisto utilizzabile per richieste singole e cumulative, deve essere redatto in quattro copie. Una delle predette copie costituisce la copia di riscontro, da utilizzare quale documento di carico nel registro di entrata e uscita. Su tale copia vanno annotati obbligatoriamente i quantitativi effettivamente consegnati soltanto nel caso in cui l’evasione non sia corrispondente all’ordinativo. Si ricorda, infatti, che l’ordinativo può essere evaso anche in caso di parziale fornitura»<sup>8</sup>.

Infine, se la quantità consegnata corrisponde ai quantitativi richiesti, «non è necessario specificare nella copia di riscontro il valore numerico delle quantità consegnate, essendo sufficiente il riferimento alla bolla di accompagnamento o alla fattura. La copia di riscontro, in entrambi i casi, non necessariamente deve accompagnare fisicamente la spedizione, purché sia recapitata all’acquirente nel più breve tempo possibile»<sup>9</sup>.

<sup>7</sup> Circolare dell’Ufficio Centrale Stupefacenti del 22 febbraio 2007.

<sup>8</sup> *Ibidem*.

<sup>9</sup> *Ibidem*.



Stupefacenti, nella quale viene specificato che il buono acquisto può essere inviato e stampato estemporaneamente mediante opportuni sistemi di tipo informatico, rispettando **l'obbligo di utilizzo della firma di tipo elettronico**. Il responsabile della ditta cedente, oltre che poterlo stampare, può procedere, a sua volta, alla compilazione della parte di propria competenza attraverso sistemi informatici e rinviare il modello all'acquirente con la propria firma digitale.

Il numero del buono acquisto può essere riscontrato da un numero progressivo e dall'anno di riferimento, che va indicato nell'apposito campo separato. Il numero di riferimento, definito dall'acquirente, caratterizza il buono acquisto per tutto ciò che a esso si riferisce, come, per esempio, le operazioni di registrazione nel registro di entrata e uscita sia dell'acquirente sia del cedente.

La data di consegna rappresenta quella in cui viene predisposta la merce da cedere e in cui si esegue lo scarico nel registro di entrata e uscita, anche se la merce viene consegnata nei giorni immediatamente successivi. Tale data è indicata nell'apposito campo del registro di entrata e uscita. Nella trasmissione degli ordinativi ai Depositari dell'Industria, il buono acquisto deve essere unico per ciascuna ditta mandante.

La **Circolare del Ministero della Salute del 21 novembre 2009, n. 43238**, ha definito le **modalità di trasmissione digitale di buoni acquisto gestiti da sistemi informatici**, specificando che «per consentire una più agevole archiviazione di tale documentazione da parte di questa Amministrazione, è stata istituita un'apposita casella di posta elettronica certificata `bat_dgfdm@postacert.sanita.it`. Le imprese, dunque, interessate a utilizzare tale modalità di invio dei buoni acquisto dovranno disporre di una casella di posta elettronica certificata e osservare le seguenti istruzioni operative<sup>10</sup>:

1. La copia del buono acquisto elettronico dovrà essere un file in formato .xml o .pdf, firmato digitalmente e non compresso.
2. Tale file deve essere inserito come allegato al corpo dell'e-mail anche in forma cumulativa a titolo di riepilogo mensile.
3. L'oggetto dell'e-mail deve riportare obbligatoriamente come prima informazione la seguente descrizione: `stp_pvresp` "periodo di riferimento", dove "periodo di riferimento" è un dato variabile riportante il mese e anno dell'invio.
4. Tutte le e-mail che non avranno le caratteristiche indicate non saranno elaborate dal sistema automatico previsto per l'acquisizione di tali documenti<sup>11</sup>.

Inoltre, è possibile effettuare la registrazione della movimentazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope utilizzando, in alternativa al registro cartaceo, un registro informatico. In questa prospettiva, alla luce delle Circolari dell'Ufficio Centrale Stupefacenti del 22 febbraio 2007 e del 21 novembre 2009, è stato emanato l'11 maggio 2010 un Decreto del Ministero della Salute con il quale è stato approvato l'uso del registro informatico (figura 7).

<sup>10</sup> Se le imprese non hanno la possibilità di trasmissione telematica, possono continuare a inviare la copia cartacea del buono acquisto.

<sup>11</sup> Circolare dell'Ufficio Centrale Stupefacenti del 21 novembre 2009.

## DECRETO MINISTERIALE DELL'11 MAGGIO 2010

**MINISTERO DELLA SALUTE**

*Modalità di registrazione con sistemi informatici della movimentazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, dei medicinali e delle relative composizioni di cui alle tabelle allegate al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, recante il Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope e di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza.*

**Articolo 1**

Il Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, recante il «Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope e di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza», ai fini del presente decreto viene di seguito denominato Testo Unico.

**1. La registrazione delle movimentazioni delle sostanze stupefacenti e psicotrope, dei medicinali e delle relative composizioni di cui alle tabelle allegate al Testo Unico può essere effettuata, in alternativa al registro cartaceo, utilizzando un registro informatico delle sostanze, dei medicinali e delle composizioni, tenendo conto di quanto di seguito specificato:**

- a) il registro informatico è unico ed è realizzato con modalità tecniche idonee a visualizzare e a stampare le registrazioni separatamente per singola sostanza, medicinale o composizione;
- b) ogni movimento è registrato a sistema informatico contestualmente alla effettiva movimentazione della sostanza, medicinale o composizione;
- c) ogni movimento viene memorizzato a sistema informatico utilizzando due numeratori:
  1. il numeratore cronologico assoluto di progressione numerica dei movimenti nell'anno di calendario;
  2. il numeratore cronologico della sostanza, medicinale o composizione, di progressione numerica dei movimenti nell'anno di calendario relativi a quella sostanza, medicinale o composizione.
- d) in ogni caso sono specificate l'origine, la destinazione e la giacenza della sostanza, medicinale o composizione;
- e) è riportato il riferimento all'opportuno documento che giustifica l'entrata o l'uscita della sostanza, del medicinale o della composizione, che deve essere consultabile anche separatamente dal sistema informatico;
- f) il registro informatico delle sostanze, dei medicinali e delle composizioni prevede la registrazione "di chiusura annuale", nel rispetto di quanto stabilito dall'art. 62 del Testo Unico, secondo lo schema grafico e del contenuto di informazioni di cui all'allegato 1 del presente decreto (chiusura annuale), il registro informatico prevede inoltre una registrazione "di periodo", da effettuarsi con frequenza almeno mensile, secondo lo schema grafico di cui all'allegato 2 (registrazione di periodo) del presente decreto;
- g) la registrazione di periodo e la registrazione di chiusura annuale delle sostanze, dei medicinali e delle composizioni sono stampate e archiviate fisicamente, oppure, in alternativa alla stampa, conservate su supporti informatici in conformità alle disposizioni del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e successive modificazioni e secondo le regole tecniche stabilite ai sensi dell'art. 71 di tale decreto;
- h) fatto salvo il ricorso alle modalità di conservazione sostitutiva di cui alla lettera g), il responsabile della tenuta del registro indica, per le rispettive registrazioni di periodo e di chiusura annuale, il numero di pagine stampate apponendo la propria firma e la data sull'ultima pagina;
- i) dati contenuti nel sistema informatico e le relative stampe o conservazioni sostitutive di periodo e di chiusura annuale sono conservati in conformità a quanto previsto dal Testo Unico;
- j) l'obbligo di vidimazione, di cui all'art. 60, c. 1 del T.U., è sostituito per il registro informatico delle sostanze, dei medicinali e delle composizioni, dalla comunicazione di cui al successivo art. 2, c. 1, lettera b).

**Articolo 2**

**1.** L'adozione del registro informatico delle sostanze, dei medicinali e delle composizioni di cui all'art. 1, comporta le seguenti misure di sicurezza:

- a) è responsabile della tenuta del registro previsto dall'art. 60, c. 1 del Testo Unico, il legale rappresentante, in solido con la persona qualificata o la persona responsabile, dell'ente o impresa autorizzata ai sensi dell'art. 17 del Testo Unico o il titolare della farmacia; è responsabile della tenuta del registro previsto dall'art. 60, c. 3 del T.U., il dirigente medico preposto all'unità operativa delle strutture sanitarie pubbliche e private;
- b) l'adozione del registro informatico è preventivamente comunicata a mezzo raccomandata postale in carta semplice all'Azienda sanitaria locale competente per territorio;
- c) il responsabile del registro può delegare l'accesso ad altra figura aziendale con documento redatto nei modi di legge, da allegare alle procedure interne. Le modalità di accesso rispettano le misure minime di sicurezza di cui all'allegato B del decreto legislativo n. 196/2003;
- d) in caso di registrazione di movimenti formalmente o sostanzialmente errati, si procede a sanare la situazione con la registrazione su altro rigo degli specifici e puntuali movimenti di rettifica, mantenendo a futura memoria la registrazione dei movimenti precedenti e annotando l'errore con riferimento al rigo di correzione;
- e) in caso di malfunzionamento del sistema informatico, le movimentazioni devono essere registrate temporaneamente su un modulo cartaceo conforme all'allegato 1, seguendo una numerazione provvisoria; al ripristino del sistema informatico i movimenti dovranno essere tempestivamente registrati a sistema in prosecuzione con le numerazioni gestite prima dell'interruzione del servizio. Ad avvenuta registrazione sul registro informatico, la registrazione temporanea su modulo cartaceo può essere eliminata.

**Articolo 3**

**2.** Il responsabile della tenuta del registro rende disponibili, in qualsiasi momento, entro il periodo previsto dall'art. 1, c. 1, lettera i), le registrazioni "di periodo" e "di chiusura annuale", nelle forme previste per la modalità di conservazione scelta, per la consultazione da parte delle autorità competenti.

**Articolo 4**

**3.** I decreti ministeriali del 1° luglio 1976 concernente "Impiego di tabulati per macchine elettrocontabili in alternativa al registro di entrata e uscita di stupefacenti, sostanze psicotrope e loro preparazioni", e del 15 marzo 1985 concernente "Modificazioni al decreto ministeriale 1° luglio 1976 relativo all'impiego di tabulati per macchine elettrocontabili in alternativa al registro di entrata uscita di

### 3.4 CHIARIMENTI SULLA FIRMA DEL BUONO ACQUISTO

L'abrogato art. 39 del T.U. Stupefacenti nella parte riguardante il “buono acquisto” prevedeva che «il farmacista, titolare o direttore, dovesse provvedere alla compilazione, in ogni voce, con timbro sulle tre sezioni, sottoscrivendo soltanto la prima e seconda sezione»<sup>12</sup>. Quest'indicazione è stata confermata anche per la compilazione del nuovo modello di buono acquisto. Infatti, con le Circolari dell'Ufficio Centrale Stupefacenti del 15 febbraio 2008, del 20 maggio 2008, del 20 settembre 2008 ha fornito agli Assessorati della Sanità delle Regioni e delle Province Autonome e altri destinatari interessati (per esempio, il FOFI e la Federfarma) alcuni chiarimenti circa la competenza della firma del buono acquisto dei collaboratori della farmacia privata, pubblica e ospedaliera.

L'Ufficio Centrale Stupefacenti del Ministero della Salute, in particolare, ha stabilito, al fine di garantire il servizio completo da parte delle farmacie aperte al pubblico, che, nel caso di assenza, anche temporanea, del direttore o del titolare della farmacia, la richiesta di un buono acquisto di medicinali stupefacenti può essere predisposta anche da un farmacista collaboratore in servizio presso la farmacia. Tale compito può anche essere assegnato dal titolare o dal direttore ai propri collaboratori e formalizzato mediante specifica documentazione interna (figura 8). È importante sottolineare che la delega di questo compito non rappresenta una delega alla direzione della farmacia e, pertanto, la responsabilità del regolare esercizio della farmacia permane in capo al farmacista titolare o al direttore. In tal modo, viene garantita la continuità di approvvigionamento di farmaci essenziali, come, per esempio, gli analgesici oppiacei. Suddetta procedura si applica anche ai farmacisti in servizio presso farmacie ospedaliere o farmacie dei servizi farmaceutici territoriali. Qualora l'assenza del direttore della farmacia si protragga nel tempo, l'individuazione del farmacista preposto alla gestione degli stupefacenti può essere formalizzata dalla Direzione Generale dell'ospedale o dell'azienda sanitaria.

<b>STUPEFACENTI (DPR 309/90 succ. int.) DICHIARAZIONE DI AUTORIZZAZIONE ALLA FIRMA DEI BUONI ACQUISTO*</b>	
<p>L'Ufficio Centrale Stupefacenti del Ministero della Salute, con nota N.DGFDM/VIII/P/L.8.d.p. del 15 febbraio 2008, circa la competenza della firma del buono acquisto, ha fornito il seguente chiarimento: “al fine di garantire il completo servizio da parte delle farmacie aperte al pubblico, questo Ufficio ritiene che, nel caso di assenza, anche temporanea, del direttore o del titolare della farmacia, la richiesta può essere predisposta da un farmacista collaboratore in servizio presso la farmacia”.</p> <p>Tale compito può anche essere assegnato dal titolare o dal direttore ai propri collaboratori e formalizzato mediante specifica documentazione interna.</p> <p>Per quanto innanzi precisato dall'U.C.S. il sottoscritto Dott.....                      Titolate/Direttore della Farmacia:.....                      Via ..... Città.....                      Autorizzata all'esercizio con Decreto Regionale n.....</p>	
<b>AUTORIZZA</b>	
<p>alla firma del buono acquisto delle sostanze/preparazioni stupefacenti il                      Dott.....                      nato a .....iscritto all'Albo Professionale della Provincia di.....                      al n°....., socio/collaboratore dipendente della suddetta farmacia, come da notifica alla ASL dell'inizio                      di attività di collaboratore presso la farmacia: data.....</p>	
<p>Il Titolare/Direttore</p> <p>_____</p> <p>(timbro e firma)</p>	<p>Il Farmacista collaboratore</p> <p>_____</p> <p>(timbro e firma)</p>
<p><i>* Da allegare alla documentazione gestione stupefacenti in farmacia</i></p>	

Figura 8 - Fac-simile dell'autorizzazione alla firma del buono acquisto

<sup>12</sup> Art. 39, T.U. Stupefacenti.

### 3.5 DISPOSIZIONI PER LA CONSEGNA, IL TRASPORTO, LA REGISTRAZIONE, LA CUSTODIA E LA DISTRUZIONE DEI MEDICINALI STUPEFACENTI IN FARMACIA

La gestione dei medicinali stupefacenti rappresenta un'enorme responsabilità per il titolare o direttore di una farmacia, sia essa privata, pubblica o ospedaliera. Il motivo di tale responsabilità è da ricercarsi proprio nella particolare tipologia di queste sostanze che, pur avendo importanti utilizzi in terapia, sono altresì sensibili di fruizioni dannose per l'organismo nonché vietate dalla legge. Il legislatore è dunque dovuto intervenire per disciplinare le modalità di consegna, la registrazione dei movimenti, la custodia e la distruzione dei medicinali stupefacenti presenti all'interno di una farmacia.

La legislazione di riferimento per le modalità di consegna e registrazione dei movimenti dei medicinali stupefacenti è il T.U. Stupefacenti che affronta la questione con una serie di prescrizioni che il farmacista è obbligato a rispettare e che, in taluni casi, richiedono anche la produzione di specifiche documentazioni da esibire durante i controlli da parte delle autorità competenti.

La **custodia** dei medicinali stupefacenti è invece regolamentata F.U. vigente; infine, le procedure per la **distruzione** di suddetti medicinali sono disciplinate dall'art. 25-bis della Legge n. 38 del 15 marzo 2010.

La tabella 1 offre un quadro sintetico tra attività e norma corrispondente, mentre nell'appendice legislativa di questo volume sono presenti gli articoli di legge in versione integrale.

TEMA	NORMA
Modalità di consegna e di trasporto dei medicinali stupefacenti	Art. 41 del T.U. Stupefacenti
Registrazione dei movimenti dei medicinali stupefacenti: registro di entrata e uscita	Artt. 60, 62, 64 e 67 del T.U. Stupefacenti
Custodia dei medicinali stupefacenti	F.U. XII edizione
Procedure per la distruzione dei medicinali stupefacenti	Legge n. 38/2010 art. 25-bis

Tabella 1

#### Per saperne di più

##### *La chiave del farmacista*

Il farmacista è responsabile, anche penalmente, della chiave dell'armadietto in cui custodisce i medicinali stupefacenti e psicotropi e le sostanze velenose. Una responsabilità di antica memoria visto che era già presente nell'art. 81 del Regio Decreto n. 45 del 3 febbraio del 1901 («i farmacisti, i droghieri, i fabbricanti di prodotti chimici autorizzati a tenere veleni e coloro che per l'esercizio dell'arte o professione loro ne fanno uso, dovranno conservare personalmente la chiave dell'armadio in cui, per disposizione dell'art. 30 della legge, i veleni stanno rinchiusi, e consegnarla ai propri commessi o rappresentanti unicamente sotto la propria responsabilità» (art. 81 del Regio Decreto n. 45 del 3 febbraio 1901) e, trent'anni dopo, nell'art. 146 del Regio Decreto n. 1265 del 27 luglio 1934 («i farmacisti, i droghieri, fabbricanti di prodotti chimici autorizzati a tenere sostanze velenose e coloro che per l'esercizio della loro arte o professione ne fanno uso, se non tengono tali sostanze custodite in armadi chiusi a chiave e in recipienti con l'indicazione del contenuto e con il contrassegno delle sostanze velenose, sono puniti con l'arresto fino a un anno o con l'ammenda» (art. 146, Decreto Ministeriale n. 1265 del 27 luglio 1934).

### 3.6 PROCEDURE PER LA DISTRUZIONE DEI MEDICINALI STUPEFACENTI

Per l'operazione di distruzione di medicinali e/o sostanze ad azione stupefacente o psicotropa, il titolare o il direttore della farmacia deve trasmettere formale richiesta scritta all'ASL competente e

conservare copia della richiesta (protocollata o con ricevute postali). L'ASL, come struttura che per legge esercita la vigilanza sulle farmacie, invierà propri incaricati per svolgere i seguenti compiti:

1. individuare i prodotti da distruggere, racchiuderli in un pacco e sigillarli;
2. redigere un apposito verbale di prelievo della merce;
3. rilasciare copia del verbale al responsabile della farmacia, che conserverà tale copia con tutta la documentazione concernente gli stupefacenti.

Il pacco con i medicinali da distruggere sarà inoltrato dalla ASL all'inceneritore, in ottemperanza al **Decreto Ministeriale del 15 settembre 1998** e agli artt. 23, 25, 25-bis e 87 del T.U. Stupefacenti. Qualora l'inceneritore non sia presente nella zona di riferimento della farmacia interessata e l'ASL, in quel momento, non disponga di direttive superiori circa la distruzione, gli incaricati dell'ASL possono affidare il pacco in custodia al titolare (anche questa procedura prevede una verbalizzazione con rilascio di una copia al responsabile della farmacia) fino a quando non avverrà il prelievo definitivo della merce sigillata. Naturalmente, anche in quest'ultima fase va redatto verbale o rilasciato documento liberatorio, che il farmacista annoterà nel registro di entrata e uscita, conservandolo con cura.

La distruzione per incenerimento si effettua in strutture autorizzate e comporta la redazione di un verbale di distruzione in triplice copia alla presenza di una commissione che può, per esempio, essere composta dal responsabile del Servizio Farmaceutico della ASL, da un farmacista collaboratore, da un chimico, da un impiegato amministrativo della ASL di competenza e da un carabiniere dei NAS. Una copia del verbale di distruzione o comunicazione viene trasmessa al farmacista, che la allegherà al registro di entrata e uscita degli stupefacenti e procederà allo scarico sul predetto registro.

Con l'art. 25-bis della Legge n. 38 del 15 marzo 2010 è stata semplificata la procedura per la distruzione delle sostanze e delle specialità medicinali stupefacenti, consentendo tale operazione anche alle aziende autorizzate allo smaltimento dei rifiuti sanitari (figure 9 e 10).

**DECRETO MINISTERIALE DEL 19 LUGLIO 1985**

*Modalità tecniche per la distruzione delle sostanze stupefacenti e psicotrope  
ai sensi dell'art. 3 della legge 21 giugno 1985, n. 297*

La distruzione delle sostanze stupefacenti e psicotrope deve avvenire per incenerimento.

Gli impianti destinati a tale operazione sono soggetti alla disciplina prevista dalle norme vigenti in materia di inquinamento dell'aria prodotto da impianti industriali.

La camera secondaria di combustione (camera di post-combustione) dell'impianto destinato all'incenerimento deve rispettare i seguenti valori operativi minimali:

- tenore di ossigeno libero nei fumi: 6% in volume;
- velocità media dei gas nella sezione d'ingresso: 10 m/s;
- tempo di contatto: 2 s;
- temperatura dei fumi: 1050°C.

Sono ammessi anche sistemi di incenerimento di tipo diverso purché in grado di assicurare pari efficienza in termini di combustione.

**DECRETO MINISTERIALE DEL 15 SETTEMBRE 1998**

*Modificazioni al D.M. 19 luglio 1985 concernente  
modalità tecniche per la distruzione delle sostanze stupefacenti e psicotrope*

**Articolo 1**

1. La distruzione delle sostanze stupefacenti e psicotrope e relative preparazioni deve avvenire per incenerimento.

2. Gli impianti di incenerimento devono essere attrezzati e gestiti conformemente alle disposizioni contenute nel decreto del Ministro dell'Ambiente, di concerto con i Ministri della Sanità e dell'Industria, del Commercio e dell'Artigianato, 19 novembre 1997, n. 503.”

Figura 9 - Normativa sulla distruzione delle sostanze ad azione stupefacente e psicotrope

**NORMATIVA SULLA DISTRUZIONE DELLE SOSTANZE AD AZIONE STUPEFACENTE E PSICOTROPE**

**Articolo 23**

*Cessione o distruzione di sostanze stupefacenti o psicotrope*

3. Le sostanze deteriorate non utilizzabili farmacologicamente devono essere distrutte, osservando le modalità di cui all'articolo 25.

**Articolo 25**

*Distruzione delle sostanze consegnate o messe a disposizione del Ministero della Sanità*

1. La distruzione delle sostanze stupefacenti e psicotrope nei casi previsti dagli articoli 23 e 24 è disposta con decreto del Ministro della Sanità che ne stabilisce le modalità di attuazione e si avvale di idonee strutture pubbliche locali, ove esistenti, o nazionali.

2. In tali casi il Ministro della Sanità può, altresì, richiedere ai prefetti delle province interessate che venga assicurata adeguata assistenza da parte delle forze di polizia alle operazioni di distruzione.

3. Il verbale relativo alle operazioni di cui al c. 2 è trasmesso al Ministero della Sanità.

**Articolo 25-bis**

*Distruzione delle sostanze e delle composizioni in possesso dei soggetti di cui all'articolo 17 e delle farmacie*

1. Le sostanze e le composizioni scadute o deteriorate non utilizzabili farmacologicamente, limitatamente a quelle soggette all'obbligo di registrazione, in possesso dei soggetti autorizzati ai sensi dell'articolo 17, sono distrutte previa autorizzazione del Ministero della Sanità.

2. La distruzione delle sostanze e composizioni di cui al c. 1 in possesso delle farmacie è effettuata dall'azienda sanitaria locale ovvero da un'azienda autorizzata allo smaltimento dei rifiuti sanitari. Delle operazioni di distruzione di cui al presente comma è redatto apposito verbale e, nel caso in cui la distruzione avvenga per il tramite di un'azienda autorizzata allo smaltimento dei rifiuti sanitari, il farmacista trasmette all'azienda sanitaria locale il relativo verbale. Gli oneri di trasporto, distruzione e gli altri eventuali oneri connessi sono a carico delle farmacie richiedenti la distruzione.

3. Le forze di polizia assicurano, nell'ambito delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente, adeguata assistenza alle operazioni di distruzione di cui al presente articolo.

**Articolo 87**

*Destinazione delle sostanze sequestrate dall'autorità giudiziaria*

5. Per la distruzione di sostanze stupefacenti e psicotrope e ove possibile delle sostanze classificate di cui all'articolo 70, l'autorità giudiziaria si avvale di idonea struttura pubblica locale, ove esistente, o statale e incarica la polizia giudiziaria del regolare svolgimento delle relative operazioni. Il verbale delle operazioni è trasmesso all'autorità giudiziaria procedente e al Ministero della sanità.

6. La distruzione avviene secondo le modalità tecniche determinate con decreto del Ministro della Sanità in data 19 luglio 1985, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 184 del 6 agosto 1985.

*Figura 10 - Artt. 23, 25, 25-bis e 87 del T.U. Stupefacenti*

**3.7 REGISTRO DI ENTRATA E USCITA DEI MEDICINALI STUPEFACENTI IN FARMACIA**

Il registro di entrata e uscita dei medicinali stupefacenti costituisce un documento la cui detenzione è obbligatoria all'interno di una farmacia sia essa privata, pubblica e ospedaliera, di una farmacia succursale, nonché di un dispensario farmaceutico che detiene stupefacenti<sup>15</sup>.

Il formato del registro è stabilito per legge e, prima di poterlo utilizzare, è necessario espletare alcune operazioni. Questi aspetti possono essere così sintetizzati:

- a) **Formato del registro**
- b) **Vidimazione**
- c) **Norme d'uso**

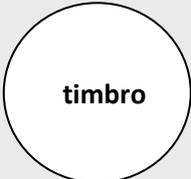
<sup>15</sup> Cfr., artt. 60 e 62, T.U. Stupefacenti.

**a) Formato del registro**

Il modello sul quale è pubblicato il registro di entrata e uscita è stato predisposto dal Ministero della Sanità con il Decreto Ministeriale del 20 aprile 1976 e con quello del 15 marzo 1985.

La Legge n. 38 del 15 marzo 2010 ha apportato una significativa modifica del c. 4 dell’art. 60 del T.U. Stupefacenti: in precedenza, infatti, il registro era di duecento pagine, mentre, attualmente, «i registri possono essere composti da un numero di pagine adeguato alla quantità di stupefacenti normalmente detenuti e movimentati»<sup>14</sup>.

Il registro deve essere presente, oltre che nelle farmacie pubbliche, ospedaliere e private, anche nelle **farmacie succursali** e nei **dispensari farmaceutici** che detengono stupefacenti (in quest’ultimo caso l’entrata è giustificata da una cessione da parte della farmacia principale). Infine, il registro deve essere **conservato per due anni** per le farmacie aperte al pubblico e per le farmacie ospedaliere<sup>15</sup>. I direttori sanitari e i titolari di gabinetto di cui all’art. 42, conservano il registro per due anni dal giorno dell’ultima registrazione.

<i>Pagina frontespizio del registro</i>
<p>(*) Farmacia _____</p> <p>Sede _____</p> <p>Titolare <input type="checkbox"/> Dott. _____</p> <p>Direttore <input type="checkbox"/> Dott. _____</p> <p>(Contrassegnare la qualifica pertinente)</p> <p>(*) Ente o Impresa _____</p> <p>Sede _____</p> <p>Autorizzata a _____</p> <p>con Decreto Regionale n. _____</p> <p>del _____</p> <p>(*) Gli estremi possono essere apposti anche con timbro.</p>
<i>Ultima pagina del registro</i>
<p>Il presente Registro della Farmacia / Ente o Impresa _____</p> <hr/> <p>è composto di n.... prospetti (pagine), numerati dal n.1 al n...., firmati per l’Azienda Sanitaria Locale da _____, li ____/____/____</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>timbro</b></p> </div> <div style="text-align: right;"> <p><b>L’UFFICIALE/DIRIGENTE VIDIMANTE</b></p> <p>_____</p> </div> </div>

*Figura 11 - Registro entrate/uscite degli stupefacenti*

<sup>14</sup> Art. 60, c. 4, T.U. Stupefacenti.

<sup>15</sup> Cfr., art. 10, Legge n. 38 del 15 marzo 2010 che modifica il c. 1 dell’art. 60, T.U. Stupefacenti.

## b) Vidimazione

Il registro di entrata e uscita, prima di essere utilizzato, deve essere numerato e firmato in ogni pagina dal responsabile dell’Azienda Unità Sanitaria Locale (ASL) o da un suo delegato, il quale deve dichiarare di quante pagine il registro è composto.

La vidimazione del registro va eseguita nei seguenti casi<sup>16</sup>:

- Dopo il primo decreto di autorizzazione (farmacia di nuova istituzione, farmacia a gestione provvisoria, farmacia succursale);
- Nell’ipotesi di vendita o trasferimento ad altro titolo della titolarità di una farmacia sia da parte di un singolo farmacista che da una società di farmacisti;
- Nell’ipotesi di perdita, smarrimento o sottrazione del registro, con allegata denuncia scritta fatta entro 24 ore dalla constatazione all’Autorità Sanitaria Locale nella cui circoscrizione ha sede la farmacia<sup>17</sup>;
- Nell’ipotesi di esaurimento del precedente registro.

Nelle suddette situazioni è opportuno che il farmacista titolare e/o direttore produca una richiesta scritta all’Azienda Sanitaria Locale (figura 12).

La vidimazione avviene (previa annotazione, anche con timbro, sul frontespizio della denominazione della farmacia e delle generalità del titolare o direttore) con annotazione sull’ultima pagina della data e dell’autorità che vi provvede e con l’apposizione del timbro e della firma di chi vidima su ciascuna delle pagine del registro.

Per evitare le sanzioni penali previste dalla legge, è doveroso sottolineare che l’uso di un registro non correttamente vidimato, può essere oggetto di contestazione al farmacista, al quale non sarà sufficiente invocare l’errore del pubblico funzionario che, pur non essendone competente, vi ha provveduto.

<p><b>Spett. le Azienda Sanitaria Locale</b></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Città _____</p>
<p><b>Oggetto: richiesta di vidimazione del registro entrata e uscita stupefacenti ai sensi dell’art. 60 T.U. Stupefacenti</b></p> <p>Il/La sottoscritto/a.....</p> <p>Titolare/Direttore della Farmacia.....</p> <p>sita in.....alla Via/Piazza/C.so.....</p> <p>Tel.....e-mail.....</p> <p>Decreto di autorizzazione/delibera atto aziendale n.....</p> <p>rilasciato/adottata dal.....</p> <p>in data .....</p> <p style="text-align: center;"><b>CHIEDE</b></p> <p><b>La vidimazione del registro di entrata e uscita stupefacenti per la seguente motivazione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Primo decreto di autorizzazione farmacia di nuova istituzione (farmacia a gestione provvisoria, farmacia succursale)</b></li> <li>▪ <b>Vendita/trasferimento ad altro titolo della titolarità (es. costituzione in società)</b></li> <li>▪ <b>Perdita/smarrimento e/o sottrazione precedente registro come da allegata denuncia sporta a codesta ASL (art. 67, c. 2)</b></li> </ul> <p>▪ <b>Per esaurimento precedente registro.</b></p> <p><b>Con osservanza</b></p> <p>Data _____</p> <p style="text-align: right;"><b>Timbro e Firma del Titolare/Direttore</b></p> <p style="text-align: right;">_____</p>

Figura 12 - Fac-simile richiesta per vidimazione del registro

<sup>16</sup> Cfr., art. 60, T.U. Stupefacenti.

<sup>17</sup> Cfr., art. 67, c. 2, T.U. Stupefacenti.

### c) Norme d'uso

Ogni pagina del registro di entrata e uscita deve essere intestata a una sola sostanza quando il movimento si riferisce alla sostanza come tale. Quando il movimento si riferisce, invece, a una preparazione farmaceutica, ogni pagina deve essere intestata a una singola forma farmaceutica e dose di medicamento oppure a una singola confezione e, conseguentemente, la registrazione deve essere coerente al sistema adottato, vale a dire per numero di dosi unitarie oppure per numero di confezioni.

Alla fine di ogni pagina deve essere riportato il numero della pagina dello stesso o di un altro registro in cui prosegue la registrazione. L'operazione a fine pagina riassuntiva delle entrate e delle uscite e quella di riporto non è necessaria quando la registrazione prosegue nelle pagine successive. È consentita la ripartizione dei registri, destinando a ciascuna sostanza o preparazione un numero di pagine proporzionato al movimento previsto.

I responsabili delle farmacie aperte al pubblico e delle farmacie ospedaliere devono riportare sul registro il movimento di entrata contestualmente all'effettuazione dell'operazione. Per il movimento in uscita dei farmaci presenti nelle Tabelle dei medicinali, sezioni A, B e C, le operazioni di registrazione devono essere espletate secondo le modalità indicate nell'art. 60, c. 1, T.U. Stupefacenti nel termine di quarantotto ore dalla dispensazione.

Per una corretta compilazione del registro è necessario fare attenzione ai seguenti aspetti:

1. Il numero dell'operazione deve essere progressivo per ogni sostanza o preparazione nell'arco dell'anno solare.
2. Deve essere indicato il giorno, il mese e l'anno del movimento effettivo di entrata e di uscita.
3. **Nel caso di movimento in ENTRATA, indicare gli estremi:**
  - a) del buono acquisto emesso;
  - b) del nome della Ditta cedente;

#### **Nel caso del movimento in USCITA, indicare gli estremi:**

- a) del buono acquisto ricevuto o della richiesta pervenuta ai sensi dell'art. 42, T.U. Stupefacenti;
  - b) del nome della Ditta richiedente (per esempio farmacia, ambulatorio medico, ambulatorio veterinario, navi, cantieri, eccetera);
  - c) del verbale di distruzione;
  - d) delle ricette dispensate;
  - e) degli altri eventuali documenti giustificativi dell'operazione per gli enti e le imprese autorizzate alla vendita o all'impiego di medicinali stupefacenti della Tabella dei Medicinali Sezione A, B e C<sup>18</sup>.
4. Deve essere indicata l'unità di misura impiegata (unità di peso o volume o numero dei pezzi).
  5. Deve essere indicato il dato relativo alla **giacenza** degli stupefacenti in farmacia. I quantitativi devono essere indicati nella stessa unità di misura utilizzata per le colonne.
  6. Nel registro di entrata e uscita, nella colonna "annotazioni" (figura 13) devono essere riportate tutte le osservazioni ritenute necessarie per la buona tenuta del registro: per esempio, la quantità dei medicinali scaduti, il verbale di sequestro, le dispensazioni frazionate, il verbale denuncia di furto, il verbale di affidamento in custodia. Oltre a ciò, il farmacista responsabile annoterà in questa colonna le perdite accidentali dei medicinali (per esempio, la rottura di fiale, flaconi, altri contenitori, eccetera) o le perdite di sostanze durante le operazioni di preparazione. In questi ultimi casi è opportuno effettuare anche un'auto-dichiarazione e trasmetterne copia all'ASL di appartenenza<sup>19</sup>.

<sup>18</sup> Cfr., artt. 42 e 43, T.U. Stupefacenti.

<sup>19</sup> Cfr., artt. 60 e 62, T.U. Stupefacenti.



I direttori sanitari e i titolari di gabinetto conservano il registro per due anni dal giorno dell'ultima registrazione<sup>20</sup>. Su di esso vanno registrate tutte le operazioni concernenti il movimento in entrata e in uscita delle sostanze e delle specialità medicinali comprese nelle Tabelle Medicinali, Sezioni A, B e C<sup>21</sup>.

### Documenti giustificativi

Per ogni registrazione sul registro è necessario e indispensabile un documento giustificativo dell'operazione. **I documenti giustificativi**, a seconda della natura del movimento, **sono**:

#### ✓ Per le entrate

- Prima copia del buono acquisto (conservare per 2 anni).
- Fattura d'acquisto con la quarta copia del buono acquisto (conservare per 2 anni).

#### ✓ Per le uscite

- Ricetta (RMR-RNR o Ricetta SSN) per la dispensazione al pubblico dei prodotti della Tabella dei Medicinali, Sezioni, A, B e C e allegato III-bis (conservare per due anni).
- Richiesta di approvvigionamento, ai sensi dell'art. 42 del T.U. Stupefacenti, con modulo in triplice copia del Direttore Sanitario (ospedale, ambulatorio medico, veterinario, casa di cura, istituti) per farmaci di cui alla Tabella dei Medicinali, Sezioni A, B e C (conservare per due anni).
- Approvvigionamento di autoricettazione, ai sensi dell'art. 43 del T.U. Stupefacenti, da parte dei medici e dei veterinari per i farmaci di cui all'Allegato III-bis (ricetta in triplice copia: RMR) (conservare per due anni).
- Verbale di affidamento in custodia o verbale di distruzione dei prodotti scaduti (redatto dai funzionari dell'ASL o da agenti di polizia giudiziaria, NAS, eccetera).
- Verbale di sequestro.
- Attestato di denuncia di furto all'autorità di pubblica sicurezza.
- Seconda copia del buono acquisto emesso da altra farmacia per un'occasionale richiesta o dal fornitore per reso.

Al riguardo, la Circolare dell'Ufficio Centrale Stupefacenti del 2 agosto 2006 ha precisato di «ritenere lecito riportare nel registro di entrata e uscita delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'articolo 60 del DPR 309/90 e s.m.i. il cognome e nome o il codice fiscale del paziente, indicato sulla ricetta da rinnovarsi volta per volta»<sup>22</sup>.

Il farmacista, pertanto, all'atto di spedire ricette non ripetibili contenenti la prescrizione di medicinali stupefacenti della Tabella dei Medicinali, Sezioni B e C, ha facoltà di annotare sul registro di entrata e uscita il codice fiscale in alternativa al nome e cognome del paziente.

### 3.9) MODALITÀ DI COMPILAZIONE DEL REGISTRO DI ENTRATA E DI USCITA

Le modalità di compilazione del registro di entrata e uscita dei medicinali stupefacenti sono soggette a una serie di adempimenti, la cui non ottemperanza prevede severe sanzioni, sia di tipo amministrativo che penale. Per questa ragione, saranno analizzati nello specifico alcuni aspetti legati alle modalità di compilazione:

- a. **Modalità di compilazione**
- b. **Intestazione pagine**

<sup>20</sup> Cfr., art. 42, c. 1, T.U. Stupefacenti.

<sup>21</sup> Cfr., art. 14, T.U. Stupefacenti.

<sup>22</sup> Circolare dell'Ufficio Centrale Stupefacenti del 2 agosto 2006.

- c. **Unità di misura**
- d. **Ordine cronologico**
- e. **Giacenza**
- f. **Numerazione progressiva**
- g. **Tempi di registrazione**
- h. **Dispensazione e dispensazione frazionata**
- i. **Scritturazioni di fine pagina in corso d'anno**
- j. **Riporto in corso d'anno**
- k. **Lacune o spazi bianchi**
- l. **Correzioni**
- m. **Chiusura di fine anno**
- n. **Sostanze o prodotti stupefacenti scaduti o invendibili**
- o. **Smarrimento documentazione**
- p. **Smarrimento documentazione (per le farmacie)**

### **a) Modalità di compilazione**

Le modalità di compilazione del registro sono disciplinate dal art. 60 del DPR 309/90 e s.m.i. Pertanto, la compilazione del registro deve essere effettuata:

- Con mezzo indelebile (a penna).
- Senza alcuna lacuna (cioè senza lasciare righe o pagine in bianco).
- Senza abrasioni o aggiunte (per esempio, le correzioni illeggibili).

Le modalità di compilazione del registro sono rigorosamente disciplinate dal Testo Unico degli Stupefacenti e dalle norme d'uso riportate sul registro stesso: ogni difformità, sebbene meramente formale e ancorché involontaria e/o priva di dolo, costituisce violazione, sanzionabile.

La normativa, del resto, non è suscettibile di interpretazioni personali.

### **b) Intestazione pagine**

Ogni pagina del registro deve essere intestata a **una sola sostanza** o a una sola preparazione. È, pertanto, necessario destinare pagine distinte per le diverse forme della medesima sostanza (oppio polvere, oppio tintura, eccetera) e a sali diversi (codeina fosfato, codeina cloridrato, eccetera). Analogamente, quando le registrazioni si riferiscono a **specialità medicinali**, va riservata pagina diversa a ogni forma di uno stesso prodotto (fiale, compresse, sciroppo, eccetera), a ogni dosaggio della medesima forma farmaceutica (compresse da 500 mg, 250 mg, 150 mg, eccetera) e a ogni diverso confezionamento (scatola da 5 fiale, da 1 fiala, eccetera).

È consentita, anche se poco attuata, la ripartizione del registro destinando a ciascuna sostanza o preparazione un numero di pagine proporzionale al movimento previsto, con l'esplicita avvertenza, però, che ciascuna pagina sia debitamente intestata.

### **c) Unità di misura**

Le quantità in entrata o uscita possono essere indicate in unità di peso o di volume, ovvero per numero di confezioni (scatole, flaconi, eccetera) o per numero di dosi-forma (fiale, compresse, eccetera). L'unità di misura adottata nella registrazione, qualunque essa sia, deve seguire un criterio unico e uguale per ciascuna sostanza, preparazione e specialità medicinale iscritta nel registro. Per un più immediato e agevole riscontro è altresì preferibile che l'unità di misura adottata per le registrazioni sia utilizzata anche per le richieste dei prodotti ai fornitori e quindi sia la stessa indicata sul buono acquisto.

In sintesi:

- **per le sostanze**, come tali si userà l'unità di peso o di volume (mg, g, ml, eccetera)
- **per i galenici** (attualmente poco presenti nel circuito distributivo):
  - se predisposti per la somministrazione singola, in modo da poter essere dispensati in dose unitaria, si farà riferimento alla dose forma, e si adotterà come unità di misura la stessa (fiala, compressa, eccetera);
  - se non predisposti per la singola somministrazione si farà riferimento alla confezione (scatola, flacone, confezione, eccetera);
- **per le specialità medicinali**:  
atteso l'espreso divieto dello sconfezionamento dovrà adottarsi, quale unità di misura la confezione (scatola, flacone, confezione, eccetera).

#### **d) Ordine cronologico**

Le registrazioni di entrata e di uscita vanno effettuate, in ordine cronologico, una di seguito all'altra, siano esse riferite a un movimento di entrata o a uno di uscita.

#### **e) Giacenza**

Non è obbligatoria per le farmacie l'indicazione della giacenza all'esito di ogni singola registrazione; tuttavia se ne consiglia l'annotazione per un costante e immediato controllo.

#### **f) Numerazione progressiva**

Alla singola operazione va attribuito un numero progressivo, riferito all'arco dell'anno solare; all'inizio di ogni anno si ricomincia da uno.

#### **g) Tempi di registrazione**

Il movimento di entrata deve essere registrato contestualmente all'effettuazione dell'operazione. Le trascrizioni in entrata devono dunque essere effettuate dell'arrivo in farmacia della merce; quelle in uscita al momento della formazione del relativo documento giustificativo (di sequestro, di distruzione, eccetera), mentre la registrazione del movimento dei medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, Sezioni A, B e C, secondo le modalità indicate al c. 1 dell'art. 60 e nel termine di quarantotto ore dalla dispensazione.

#### **h) Dispensazione e dispensazione frazionata**

Tutte le dispensazioni devono avvenire entro il periodo di validità temporale della ricetta (RMR, RNR e SSN), che hanno una validità di 30 giorni, escluso quello di emissione<sup>23</sup>.

È ammessa la dispensazione frazionata della ricetta con relative registrazioni frazionate. Qualora si verifichi una momentanea mancanza in farmacia dell'intera quantità prescritta, è ammessa la dispensazione frazionata della ricetta, vale a dire la consegna di un quantitativo inferiore a quello prescritto, da completarsi successivamente. In queste occasioni per ogni dispensazione deve effettuarsi una separata registrazione riferita alla medesima ricetta. Nel caso di mancato completamento della consegna, il farmacista annoterà la parziale dispensazione sulla ricetta, precisandone il motivo (mancato ritiro, intempestivo approvvigionamento rispetto ai termini di validità della ricetta, eccetera).

#### **i) Scritture di fine pagina in corso d'anno**

Alla fine di ogni pagina del registro, completata in corso d'anno, è necessario apporre le seguenti indicazioni:

- Trascrivere i dati riassuntivi delle quantità in entrata e in uscita relative alla pagina stessa;

<sup>23</sup> Cfr., artt. 43, 45 e 60, T.U. Stupefacenti.

- Indicare la giacenza;
- Riportare il numero della pagina in cui proseguono le registrazioni.

### j) Riporto in corso d'anno

All'inizio della pagina del registro nella quale, in corso d'anno, proseguono le registrazioni, devono essere riportate:

- Il numero della pagina da dove provengono le stesse.
- La scritturazione riassuntiva già annotata alla fine della pagina di provenienza delle entrate e delle uscite.
- La giacenza.
- La numerazione progressiva.

### k) Lacune o spazi bianchi

Tutte le righe del registro di entrata e uscita devono essere utilizzate consecutivamente. È vietato lasciare pagine non intestate e non utilizzate tra una registrazione e la successiva<sup>24</sup>.

### l) Correzioni

Nel registro non è consentita nessuna abrasione e/o cancellazione. È ammessa la correzione di eventuali errori di trascrizione, a condizione che il dato corretto sia ancora leggibile, dopo l'annullamento<sup>25</sup>.

### m) Chiusura di fine anno

Le registrazioni all'interno del registro devono essere chiuse al 31 dicembre di ogni anno<sup>26</sup>. La chiusura deve compiersi mediante scritturazione riassuntiva di tutti i dati comprovanti i totali delle quantità e qualità dei prodotti avuti in carico e delle quantità e qualità dei prodotti impiegati o commerciati durante l'anno, con l'indicazione della eventuale giacenza. Le righe non utilizzate vengono annullate tracciando una linea attraverso l'intera pagina del registro. Se la giacenza non è pari a zero, in calce alla pagina, alla voce "a pag... riportare", va indicato il numero della pagina nella quale proseguono per l'anno successivo le registrazioni e la giacenza stessa. Tale giacenza, e solo questa, viene riportata nella colonna giacenza della pagina dove proseguono le registrazioni per l'anno successivo, con l'indicazione, alla voce "da pag... riporto", del numero della pagina dalla quale proviene.

L'operazione di chiusura al 31 dicembre deve essere effettuata anche se nel corso dell'anno non si è verificato alcun movimento. In tal caso, i totali delle entrate e delle uscite saranno pari a zero.

### n) Sostanze o prodotti stupefacenti scaduti o invendibili

Sul registro non è consentito scaricare le quantità di sostanze o di prodotti stupefacenti scaduti o invendibili fino alla presa in carico della ASL per la loro distruzione.

**Il verbale di affidamento della ASL non è pertanto documento idoneo per effettuare lo "scarico" di tali prodotti dal registro.**

Le sostanze o i prodotti stupefacenti scaduti vanno comunque **conservati nell'armadio chiuso a chiave** con le stesse modalità di quelli dispensabili, ma separati da questi e con idonea indicazione "**non vendibile**". Come ribadito anche dalla Cassazione penale con Sentenza n. 44391/2001, è necessario, inoltre, tenere sempre in carico le giacenze di prodotti sospesi, revocati o scaduti, riportando obbligatoriamente nella colonna "annotazioni" l'indicazione di "sospeso", "revocato" o "scaduto" e della relativa quantità. Pertanto, il farmacista, a scopo cautelativo, può inviare comunicazione a mezzo raccomandata AR al Servizio Farmaceutico della ASL territorialmente competente.

<sup>24</sup> Cfr., art. 2219 del Codice Civile.

<sup>25</sup> Cfr., *ibidem*.

<sup>26</sup> Cfr., art. 62, T.U. Stupefacenti.

### o) Smarrimento documentazione (per le farmacie)

In caso di smarrimento, sottrazione o comunque perdita (anche parziale) della documentazione, è necessario:

- a) Se trattasi del bollettario “**buoni acquisto**” inoltrare, **entro ventiquattro ore** dalla scoperta, denuncia scritta alla più vicina autorità di pubblica sicurezza<sup>27</sup>.
- b) Se trattasi **del registro di loro parti o dei relativi documenti giustificativi**, inoltrare **entro ventiquattro ore** dalla constatazione, denuncia scritta all’Autorità Sanitaria Locale, nella cui circoscrizione ha sede la farmacia<sup>28</sup>.

## 3.10 GESTIONE DOCUMENTAZIONE STUPEFACENTI IN CASO DI CAMBIO DIREZIONE TECNICA O DI TRASFERIMENTI DELLA FARMACIA

La Circolare dell’Ufficio Centrale degli Stupefacenti del 20 novembre 2006 ha fornito, agli Assessorati alla Sanità delle Regioni, alle Province autonome e al Comando Carabinieri per la Sanità (NAS), chiarimenti sulla gestione della documentazione relativa alla movimentazione dei medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope, con particolare riguardo al registro di entrata e uscita e al bollettario buono acquisto, nei casi di farmacisti titolari di farmacie in forma societaria o di vendita o trasferimento ad altro titolo della titolarità di una farmacia (figura 14).

MINISTERO DELLA SALUTE  
Ufficio Centrale degli Stupefacenti  
**Circolare n. DGFDM/VIII/P/C.1 a.c./38989 del 20 novembre 2006**

L’articolo 38 del D.P.R. n. 309/90 e s.m.i. (Testo Unico) prevede che i titolari o direttori di farmacie aperte al pubblico o ospedaliere devono richiedere i medicinali stupefacenti compresi nella Tabella II, sezioni A, B e C utilizzando il bollettario buono acquisto.

L’articolo 60, c. 1 e 2 del Testo Unico dispone che i titolari o direttori di farmacie aperte al pubblico riportino nel registro di entrata e uscita i movimenti dei medicinali compresi nella Tabella II (ora Tabella dei Medicinali), sezioni A, B e C. Come è noto la normativa vigente consente di gestire le farmacie urbane e rurali in forme societarie costituite da due o più farmacisti abilitati alla professione e iscritti all’ordine di categoria. In tal caso, è necessario nominare un direttore responsabile della farmacia stessa, il cui incarico può essere anche limitato nel tempo e successivamente trasferito ad altro socio.

Questo Ufficio ritiene che la documentazione relativa alla gestione dei medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope e cioè il registro di entrata e uscita (ex art. 60 del Testo Unico) e bollettario buono-acquisto (ex art. 38 del Testo Unico) debba essere unica per la farmacia, indipendentemente da chi è incaricato alla funzione direttiva.

Nel caso di passaggio delle funzioni direttive da un socio all’altro, risultante da specifica documentazione, la competenza nella tenuta del bollettario buono acquisto e dell’acquisto dei medicinali stupefacenti o psicotropi sarà trasferita al nuovo direttore, così come le responsabilità della tenuta del registro.

**Nel caso di vendita o trasferimento ad altro titolo della titolarità di una farmacia sia da parte di un singolo farmacista sia da una società di farmacisti, è necessario procedere al rinnovo della succitata documentazione.** Pertanto, il registro di entrata e uscita e il bollettario buono-acquisto utilizzati dalla farmacia alienata devono essere consegnati alla azienda sanitaria locale competente per territorio.

**È opportuno che il servizio farmaceutico della ASL verifichi la corretta tenuta della documentazione da parte della farmacia da cedere prima del definitivo trasferimento.**

*IL DIRETTORE  
Dr. Diego Petriccione*

Figura 14 - Circolare dell’Ufficio Centrale degli Stupefacenti del 20 novembre 2006

Dunque, solo in caso di cambiamento della titolarità sono prescritti il rilascio e l’attivazione di un diverso registro di entrata e uscita, mentre, per quanto riguarda la documentazione relativa alla precedente titolarità, il Ministero della Salute ha precisato che il registro di entrata e uscita e il bollettario buoni acquisto utilizzati dal farmacista alienante devono essere consegnati alla ASL, la quale è tenuta a effettuare un controllo sulla regolare tenuta di tale documentazione prima del definitivo trasferimento

<sup>27</sup> Cfr., art. 38, c. 2, T.U. Stupefacenti.

<sup>28</sup> Cfr., art. 67, c. 1, T.U. Stupefacenti.

della titolarità<sup>29</sup>. Il Ministero della Salute ha poi ritenuto opportuno, con una successiva Circolare<sup>30</sup>, che la documentazione delle farmacie la cui titolarità sia stata trasferita venga conservata dal competente organo di vigilanza sino allo scadere del periodo previsto di conservazione, ovvero due anni dall'ultima registrazione. Ai fini delle verifiche delle autorità competenti, è necessario redigere un verbale di ritiro della documentazione con contestuale certificazione delle giacenze, da conservarsi da parte del cedente e del subentrante. Il farmacista cedente provvederà alla chiusura del registro con l'indicazione delle giacenze finali.

### 3.11 LA VIGILANZA SULLE FARMACIE

Le ASL esercitano la vigilanza sulle farmacie per tutte le attività previste dal disimpegno del servizio farmaceutico al pubblico<sup>31</sup>. Tuttavia, per ciò che concerne le sostanze ad azione stupefacente o psicotropa, il controllo e la vigilanza sono svolti non solo dalle ASL, ma anche dal Ministero della Sanità che si avvale, per l'espletamento di questo compito, dei nuclei specializzati dell'Amministrazione della Pubblica Sicurezza, della Guardia di Finanza, dell'Arma dei Carabinieri (NAS) e, nei casi urgenti, di qualsiasi ufficiale o agente della forza pubblica<sup>32</sup>. Questo tipo di vigilanza è espletata mediante ispezioni ordinarie e straordinarie<sup>33</sup>. Inoltre, l'art. 7 del DPR n. 309/90 dispone che i titolari e/o i direttori responsabili delle farmacie debbano esibire tutti i documenti riguardanti l'autorizzazione all'esercizio della farmacia (figura 15).

<p><b>Articolo 5</b> <b>Controllo e vigilanza</b></p> <p>1. Per l'esercizio del controllo e della vigilanza il Ministero della Sanità si avvale normalmente dei nuclei specializzati dell'Amministrazione della Pubblica Sicurezza, della Guardia di Finanza, dell'Arma dei Carabinieri e, nei casi urgenti, di qualsiasi ufficiale e agente della forza pubblica. Per quanto riguarda il controllo sulle navi e sugli aeromobili l'azione è coordinata con le capitanerie di porto o con i comandi di aeroporto.</p>
<p><b>Articolo 6</b> <b>Modalità della vigilanza</b></p> <p>1. La vigilanza presso gli enti e le imprese autorizzati alla coltivazione, alla fabbricazione, all'impiego, <b>al commercio</b> e presso chiunque sia autorizzato alla detenzione di sostanze stupefacenti o psicotrope, è esercitata dal Ministero della Sanità.</p> <p>2. La vigilanza predetta si effettua mediante ispezioni ordinarie e straordinarie.</p> <p>3. Le ispezioni ordinarie devono essere effettuate almeno ogni due anni, salvo quanto stabilito dall'articolo 29.</p> <p>4. Il Ministero della Sanità può disporre in ogni tempo ispezioni straordinarie.</p> <p>5. Per l'esecuzione delle ispezioni il Ministero della Sanità può avvalersi della collaborazione degli organi di polizia, i quali comunque hanno facoltà di accedere in qualunque momento nei locali ove si svolgono le attività previste dai titoli III, IV, V, VI e VII del presente Testo Unico.</p>
<p><b>Articolo 7</b> <b>Obbligo di esibizione di documenti</b></p> <p>1. Ai fini della vigilanza e dei controlli previsti dagli articoli 5 e 6 i titolari delle autorizzazioni, <b>nonché i titolari o i direttori delle farmacie</b>, sono tenuti a esibire ai funzionari del Ministero della Sanità e agli appartenenti alle forze di polizia tutti i documenti inerenti all'autorizzazione, alla gestione della coltivazione e alla vendita dei prodotti, alla fabbricazione, all'impiego, al commercio delle sostanze stupefacenti o psicotrope.</p>
<p><b>Articolo 8</b> <b>Opposizione alle ispezioni. Sanzioni</b></p> <p>1. Salvo che il fatto costituisca più grave reato, è punito con l'arresto fino a un anno o con l'ammenda da lire un milione a lire dieci milioni chiunque (da euro 516,46 a euro 5164,57)</p> <p>a) indebitamente impedisce od ostacola lo svolgimento delle ispezioni previste dall'articolo 6;</p> <p>b) rivela o preannuncia l'ispezione qualora questa debba essere improvvisa o comunque non preannunciata;</p> <p>c) indebitamente impedisce od ostacola i controlli, gli accessi o gli altri atti previsti dall'articolo 29, oppure si sottrae all'obbligo di esibire i documenti di cui all'articolo 7.</p>

Figura 15 - Controllo e vigilanza delle sostanze ad azione stupefacente o psicotropa (T.U. *Stupefacenti*)

<sup>29</sup> Cfr., Circolare dell'Ufficio Centrale degli Stupefacenti del 20 novembre 2006.

<sup>30</sup> Cfr., Circolare dell'Ufficio Centrale degli Stupefacenti del 22 luglio 2007.

<sup>31</sup> Cfr. art. 51 del Regio Decreto n. 1706 del 30 settembre del 38; Legge n. 833 del 23 dicembre 1978.

<sup>32</sup> Cfr., art. 5 del DPR n. 309/90 e s.m.i.

<sup>33</sup> Cfr., art. 6 DPR n. 309/90 e s.m.i.

### 3.12 SMALTIMENTO FARMACI STUPEFACENTI RESIDUATI A DOMICILIO DEL PAZIENTE

L'Ufficio Centrale degli Stupefacenti ha diramato agli Assessorati alla Sanità delle Regioni, alle Province autonome e al Comando Carabinieri per la Sanità (NAS), AIFA, Assofarm, FIMMG, Federfarma, FOFI, FNOMCeO e FNOVI in data 26 ottobre 2007, una Circolare sullo smaltimento dei farmaci stupefacenti residuati a domicilio del paziente per interruzione del trattamento o decesso. In questa circolare, facendo appello al senso civico della cittadinanza, si invita i possessori di suddetti farmaci a eliminarli in modo corretto (figura 16).

#### CIRCOLARE DELL'UFFICIO CENTRALE DEGLI STUPEFACENTI DEL 26 OTTOBRE 2007

*Smaltimento farmaci stupefacenti residuati a domicilio del paziente per interruzione del trattamento o decesso*

Pervengono a questo Ufficio numerose istanze volte a conoscere la procedura di smaltimento dei farmaci stupefacenti, in particolare analgesici oppiacei, residuati a domicilio del paziente per interruzione del trattamento o decesso.

La normativa vigente (artt. 23, 24 e 25 del D.P.R. n. 309/1990) prevede modalità complesse di smaltimento: cessione solo per le giacenze di stupefacenti scadute o inutilizzabili in possesso di soggetti autorizzati alla produzione, alla sperimentazione e al commercio e di farmacie o per la distruzione di sostanze confiscate nell'azione di contrasto al traffico illecito (art. 87 del D.P.R. n. 309/90).

Il D.P.R. n. 254/2003, art. 2 c. h) elenca i rifiuti sanitari smaltibili per incenerimento negli impianti di cui sopra e include i farmaci stupefacenti in generale, superando la previsione del precedente D.M. n. 219/2000, secondo cui facevano eccezione i farmaci oppiacei scaduti o inutilizzati che erano considerati rifiuti sanitari pericolosi richiedenti lo smaltimento in impianti di incenerimento appositamente autorizzati ai sensi del D.Lgs. n. 22/1997.

In mancanza di specifiche disposizioni al riguardo, i cittadini che si ritrovano a essere occasionalmente detentori di farmaci prescritti a singoli pazienti che hanno cessato la terapia, essendo in possesso di limitati quantitativi di farmaci parzialmente utilizzati, non possono essere assimilati ai soggetti di cui all'art. 23 del D.P.R. n. 309/1990.

Considerato che attualmente tali farmaci finiscono probabilmente per la maggior parte nei cassonetti per rifiuti urbani (quindi a discarica), **sarebbe opportuno (con l'eventuale aiuto dei medici prescrittori e dei farmacisti dispensatori) invitare i cittadini a un corretto smaltimento.**

A parere di questo Ufficio, tenuto conto che il sistema obbligatorio di raccolta dei farmaci scaduti confluisce in ogni caso a impianti riconosciuti idonei allo smaltimento, i cittadini possono conferire i residui di farmaci stupefacenti a seguito di interruzione di terapia negli appositi contenitori presenti nelle farmacie senza obblighi di presa in carico da parte del farmacista.

IL DIRETTORE  
Dr. Diego Petriccione

Figura 16 - Smaltimento farmaci stupefacenti residuati a domicilio del paziente per interruzione del trattamento o decesso

### 3.13 COMPILAZIONE SIMULATA DEL REGISTRO STUPEFACENTI

La compilazione del registro stupefacenti richiede grande attenzione e il rispetto delle normative trattate all'interno di questo capitolo. Al fine di chiarire maggiormente alcuni passaggi che potrebbe costituire fonte più frequente di errore, nelle prossime pagine saranno riportati alcuni esempi di compilazione del registro.

Naturalmente, i suddetti esempi hanno solo una funzione euristica.



L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE

Timbro

Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3		4	da pag. _____ Riporti	5	5	6	

Ogni pagina del registro deve essere **intestata a una sola sostanza** quando il movimento si riferisce alla sostanza come tale; quando il movimento si riferisce ad una preparazione farmaceutica ogni pagina deve essere intestata ad una Singola forma e dose di medicamento oppure ad una singola confezione.

Su questo riga pertanto si riporterà la denominazione, la forma e la dose della sostanza o della preparazione (es.: Gardenale cpr 100mg, Morfina cloridrato fiale 10mg (x1 fiala o x5 fiale)).

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE

Timbro

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

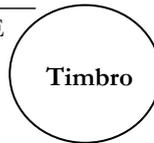
Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3		4	da pag. _____ Riporti	5	5	6	

Il numero dell'operazione – di uscita e di entrata – deve essere progressivo nell'arco dell'anno solare per ogni sostanza o preparazione. All'inizio di ciascun anno si ricomincia da 1.

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE



Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3		4	da pag. _____ Riporti	5	5	6	



In questa colonna, dopo aver completato l'indicazione dell'anno di riferimento all'atto della intestazione della pagina, si riporterà il solo giorno e mese dell'effettivo movimento, cioè:

**in entrata:**

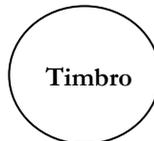
il giorno e mese della ricezione della merce;

**in uscita:**

il giorno e mese della cessione dei prodotti o della perdita di disponibilità degli stessi (spedizione ricetta, furto, redazione verbale di affidamento o di distruzione degli scaduti, etc.)

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE



Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3		4	da pag. _____ Riporti	5	5	6	

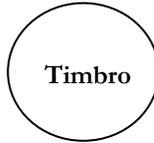


In questa colonna deve essere indicato

- Nel caso di movimento in entrata: buono acquisto (B.A.);
- Nel caso di movimento in uscita: ricetta medica (RMR, RNR o SSN), verbale di distruzione, denuncia di furto, eccetera.

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE



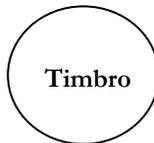
Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3	4		da pag. _____ Riporti	5	5	6	

In questa colonna va riportato il numero del documento giustificativo, cioè del buono acquisto ovvero della ricetta, se numerata, ovvero quello risultante dal registro copia ricette nel caso in cui la ricetta sia stata trascritta sullo stesso .

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE



Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3	4		da pag. _____ Riporti	5	5	6	

In questa colonna va indicata **la data**: giorno, mese ed anno, del documento giustificativo, cioè la data in cui è stato compilato il buono acquisto ovvero quella apposta dal medico sulla ricetta.

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE

Timbro

Firma

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3	4	da pag. _____ Riporti		5	5	6	

Nel caso di movimento **in entrata**: indicare il fornitore (nome e domicilio)

Nel caso di movimento **in uscita**: indicazione del destinatario.

Se dispensazione al pubblico: generalità del paziente ovvero la dicitura: "dispensazione al pubblico".

In caso di perdita di disponibilità dei prodotti per motivo diverso indicazione dello stesso (furto, distruzione, affidamento in custodia di scaduti, sequestro, etc.)

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE

Timbro

Firma

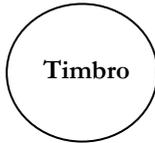
N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3	4	da pag. _____ Riporti		5	5	6	

All'atto della intestazione della pagina va ripetuta in queste tre caselle l'unità di misura utilizzata.

Nel caso di specialità: **confezioni, fiale, flaconi, eccetera** (le specialità non sono sconfezionabili).

Nel caso di sostanza: l'unità di peso o di volume: **mg, g, ml**, eccetera.

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE



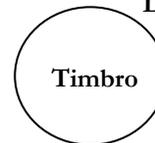
L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3		4	da pag. _____ Riporti	5	5	6	

In questa colonna va riportata, in coerenza con l'unità di misura prescelta, la quantità dei **prodotti ricevuti**.  
 In questa colonna va riportata, in coerenza con l'unità di misura prescelta. La quantità dei **prodotti ceduti**.

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE



L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

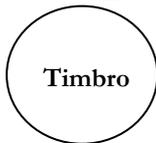
Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3		4	da pag. _____ Riporti	5	5	6	

In questa colonna va indicata la **quantità di prodotto in giacenza**.  
 Tale indicazione non è obbligatoria per le farmacie, se ne consiglia, però, l'annotazione in quanto consente l'immediato controllo della corrispondenza dei dati riportati sul registro con le quantità effettivamente possedute.

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE



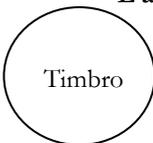
Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3	4	da pag. _____ Riporti		5	5	6	

In questa colonna vanno indicate eventuali annotazioni supplementari, facoltative.

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE



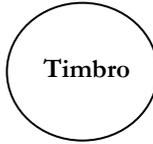
Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3	4	da pag. _____ Riporti		5	5	6	

A fine pagina: a) va riportato il numero della pagina dove proseguono le registrazioni;  
 b) va effettuata: la scritturazione riassuntiva delle entrate e delle uscite verificatesi dall'inizio dell'anno;  
 c) va indicata la giacenza.  
 Tal indicazione non è obbligatoria se le registrazioni proseguono sulla pagina immediatamente successiva, se ne consiglia, però, comunque la trascrizione, atteso che essa facilita l'operazione di chiusura di fine anno.

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE



Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione				
1	2	3	4	da pag. ___ Riporti		5	5	6	

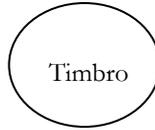
Alla pagina dove, in corso d'anno, proseguono le registrazioni, si riporterà: il **numero della pagina** da dove provengono le stesse;  
 La scrittura riassuntiva già annotata alla pagina di provenienza, delle **entrate, delle uscite e la giacenza**.  
 Tale ultima indicazione non è obbligatoria quando la registrazione proviene dalla pagina immediatamente precedente, se ne consiglia, però, comunque la trascrizione, atteso che essa facilita l'operazione di chiusura di fine anno.

**ESEMPIO DI FINE PAGINA IN CORSO D'ANNO**

**Morfina Cloridrato f 10mg**

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE



**Confezioni da 1 fiala**

Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA					Entrata fiale	Uscita fiale	Giacenza fiale	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione					
1	2	3		4	da pag. _____ Riporti		5	5	6	
						A pag. .... Riportare				

AL 31 DICEMBRE DI OGNI ANNO VA EFFETTUATA LA CHIUSURA DI FINE ANNO.  
(art.62 DPR n.309/90 e succ. integ.)

Tale operazione va regolarmente numerata e consiste:

1) nella scritturazione riassuntiva dei seguenti dati:

- a) somma delle sole entrate durante il corso dell'anno
- b) somme di tutte le uscite durante l'anno
- c) indicazione della giacenza

2) Indicazione:

- a) numero della pagina dello stesso, o del nuovo registro, dove viene riportata la sostanza
- b) dell'eventuale giacenza

l'indicazione n.2 a) e b), ovviamente, non viene effettuata quando la giacenza è pari a zero.

**ALL’INIZIO DELL’ANNO VANNO CONTESTUALMENTE EFFETTUATE LE SEGUENTI REGISTRAZIONI**

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

Timbro

Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data	DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA					Entrata	Uscita	Giacenza	Annotazioni
		Documento	N.	data	Origine o Destinazione					
1	2	3	4	da pag. _____	Riporti	5	5	6		

- Indicazione della sostanza o preparazione alla quale si intende destinare la pagina.
- Indicazione dell'anno;
- Indicazione della pagina dello stesso registro o del vecchio da cui prosegue la registrazione;
- Indicazione dell'unità di misura impiegata;
- Indicazione dell'eventuale giacenza (da riportare solo in tale casella non anche in quella della entrata).

**CORREZIONI**

Le eventuali, necessarie correzioni vanno effettuate avendo cura di lasciare leggibile il dato erroneamente scritto.

Esempio: 9 ~~8~~ Buono acquisto ~~ricetta~~

ed, eventualmente, ripetendo il dato corretto nella colonna delle note.

**MAI IN QUESTO MODO:** 9 = 8 Ricetta Buono acquisto

o ancora peggio, cancellando: con gomma, con la scolorina, raschiando o comprendo l'errore con il bianchetto.

## ESEMPI DI PAGINE COMPILATE

Pag. 1

## Gardenale da 100mg compresse

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE

confezione da 20 compresse

Timbro

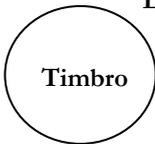
L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

Firma

N. Progr. Operaz.	Data _2016_		DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA					Entrata Confezioni	Uscita Confezioni	Giacenza Confezioni	Annotazioni	
			Documento	N.	data		Origine o Destinazione					
										6		
1	02	01	RNR	01	28	12	15	Dr. Rossi x Bianchi Mario		2	4	
2	03	01	RNR	04	29	12	15	Dr. Carli x Esposito Ciro		1	3	
3	04	01	RNR	05	02	01	16	Dr. Neri x Rossi Carlo		2	1	
4	05	01	B.A.n.	001	04	01	16	Guacci S.p.A. – Nola	20		21	Fatt. n. 85/16
5	07	01	RNR	08	05	01	16	Dr. Caputo x Bianco Mario		2	19	
6	09	01	RNR	10	08	01	16	Dr. Carli x Rossi Rosa		4	15	
7	12	01	RNR	13	10	01	16	Dr. Verdi x Neri carla		1	14	
8	27	01	RNR	18	27	01	16	Dr. Rossi x Rummo Licia		2	12	
9	10	02	RNR	23	12	02	16	Dr. Serse x Mariani Rosa		2	10	
10	25	02	RNR	28	26	02	16	Dr. Corso x Merlo Emma		2	8	
11	15	03	Approvvig.	33	15	03	16	Dr. Perna x Mirco Veterin		5	3	Vedi fattura
12	07	04	RNR	41	08	04	16	Dr. Caputo x Carli Guido		2	1	
13	28	04	RNR	46	28	04	16	Dr. Franchi x Rossi Rosa		1	0	
14	28	04	B.A.n.	004	29	04	16	Guacci S.p.A. – Nola	20		20	Fatt. n. 120/16
15	03	05	RNR	50	04	05	16	Dr. Rossi x Bianco Rosa		2	18	
16	14	05	RNR	53	15	05	16	Dr. Serse x Rossi Mauro		3	15	
17	27	05	RNR	59	27	05	16	Dr. Vinci x Rossi Paolo		2	13	
18	05	06	RNR	63	06	06	16	Dr. Rossi x Caputo Rosa		3	10	
19	18	06	RNR	68	19	06	16	Dr. Moro x Carli Luigi		2	8	
20	27	06	RNR	75	28	06	16	Dr. Mirra x Bianchi Luca		2	6	
21	10	07	RNR	78	11	07	16	Dr. Corso x Rossi Rosa		2	4	
22	11	07	B.n.	006	12	07	16	Guacci S.p.A. – Nola	20		24	Fatt. n. 330/16
23	05	08	RNR	81	06	08	16	Dr. Rossi x Caputo Mario		2	22	
24	02	09	RNR	85	03	09	16	Dr. Franchi x Rossi Luca		2	20	
25	09	09	RNR	89	10	09	16	Dr. Belli x Porto Rosa		2	18	
26	21	09	RNR	92	21	09	16	Dr. Moro x Carli Ugo		2	16	
27	25	09	Approvvig.	95	25	09	16	Dr. Perna x Marco/vet.rio		8	8	Fatt. Ambulatorio
28	30	09	RNR	98	30	09	16	Dr. Vinci x Bianco Ugo		2	6	
29	05	10	B.A.n	009	06	10	16	Guacci S.p.A. – Nola	20		26	Fatt. n. 450/16
30	09	10	RNR	101	10	10	16	Dr. Mirra – Merlo Ugo		2	24	
31	12	10	RNR	107	13	10	16	Dr. Belli x Rossi Rosa		2	22	
								A pag.....9..... Riportare	80	64	22	

**Temgesic fiale da 0,3 mg**  
 INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)



confezione da 5 fiale

Firma \_\_\_\_\_

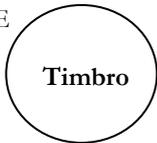
N. Progr. Operaz.	Data			DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata Confezioni	Uscita Confezioni	Giacenza Confezioni	Annotazioni	
	_2016_			Documento	N.	data						Origine o Destinazione
										13		
											da pag. 172 vecchio registro Riporti	
1	02	01	RMR	02	02	01	16	Dr. Mazza x Aprile Carlo		1	12	
2	02	02	RMR	03	02	01	16	Dr. Guerra x Pace Ugo		2	10	
3	03	03	RMR	32	03	03	16	Dr. Preti x Corso Giulio		1	9	
4	04	03	B.A.n.	003	02	03	16	Guacci S.p.A. – Nola	30		39	Fatt. n.55/16
5	07	04	RMR	39	06	04	16	Dr. Maggio x Forte Mario		5	34	
6	09	05	RMR	51	09	05	16	Dr. Bruno x Messi Lucio		4	30	
7	02	06	Denuncia	Prot. 01/16	02	06	16	Furto in Farmacia		30	0	Verbale NAS Napoli NA
8	20	06	B.A n.	005	19	06	16	Guacci S.p.A. – Nola	20		20	Fatt. n. 380/16
9	11	07	RMR	79	11	07	16	Dr. Renzi x Trippa Ugo		1	19	
10	27	07	RMR	80	26	07	16	Dr. Chivu x Ceci Mario		1	18	
11	30	08	RMR	83	28	08	16	Dr. Barba x Risi Giusi		3	15	
12	30	09	RMR	97	30	09	16	Dr. Rossi x Ripa Rocco		2	13	
13	29	10	RMR	116	29	10	16	Dr. Caputo x Brutti Ugo		1 2	12	Dispensato 1
14	30	11	RMR	139	30	11	16	Dr. Buono x Parte Ciro		1	11	
15	27	12	RMR	149	26	12	16	Dr. Manzi x Maggio Ugo		3	8	
16	31	12	CHIUSURA DI FINE ANNO Art.62 DPR309/90					50	55	8		
A pag.....10.....Riportare												

**Morfina Cloridrato fiale da 10mg**

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE

**Confezione da 1 fiala**



Firma \_\_\_\_\_

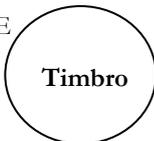
N. Progr. Operaz.	Data _2016_		DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA					Entrata Confezioni	Uscita Confezioni	Giacenza Confezioni	Annotazioni	
			Documento	N.	data		Origine o Destinazione					
									25	di cui 5 scadute		
1	04	01	B.A.n.	001	02	01	16	Guacci S.p.A – Nola	100	125	fattura 1/2016	
2	05	01	RMR	06	05	01	16	Dr. Cinque x Grana Ugo		20	105	
3	06	02	RMR	19	06	02	16	Dr. Presta x Vinci Carlo		60	45	di cui 5 scaduti
4	04	04	Verb. ASL NA1	18	04	04	16	Affidamento in custodia scaduti			45	5 fiale
5	01	05	RMR	5	02	05	16	Dr. Bianchi x Moro Ugo		22	23	
6	02	06	Denuncia		02	06	16	Furto in Farmacia		23	0	Verbale NAS Napoli
7	04	06	B.A.n.	005	02	06	16	Guacci S.p.A. – Nola	180		180	Fattura 206/2016
8	28	08	RMR	82	27	08	16	Dr. Parisi x Siffredi Ugo		18	162	
9	01	10	RMR	99	30	09	16	Dr. Cresci x Verde Luca		30	132	
10	01	10	RMR	100	02	10	16	Dr. Belli x Vitale Guido		20	112	
11	01	11	RMR	118	01	11	16	Dr. Rossi x Curci Remo		22	90	
12	09	12	RMR	141	09	12	16	Dr. Bruno x Neri Nino		30	60	
13	31	12	CHIUSURA DI FINE ANNO – ART. 62 DPR 309/90 e succ. mod.					180	120	60		
A pag.....11..... Riportare											60	

**Gardenale da 50 mg compresse**

INDICARE LA SOSTANZA O LA PREPARAZIONE

L'autorità competente (Azienda Sanitaria Locale)

Confezione da 30 compresse



Firma \_\_\_\_\_

N. Progr. Operaz.	Data _2016_			DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA O DI USCITA				Entrata Confezioni	Uscita Confezioni	Giacenza Confezioni	Annotazioni
				Document o	N.	data					
										22	
							da pag. ____1____ Riporti				
32	18	10	RNR	111	19	10	16		2	20	
33	25	10	RNR	115	26	10	16		3	17	
34	31	10	RNR	121	31	10	16		2	15	Giacenza 15
35	03	11	RNR	126	04	11	16		3	12	
36	25	11	Denuncia	Prot. 3	25	11	16		12	0	Verbale NAS Napoli
37	26	11	B.A.n.	011	25	11	16	20		20	
38	30	11	RNR	129	30	11	16		2	18	
39	02	12	RNR	132	01	12	16		2	16	
40	07	12	RNR	138	09	12	16		3	13	
41	11	12	B.A.n.	015	10	12	16	15		28	
42	15	12	RNR	141	14	12	16		2	26	
43	18	12	RNR	145	18	12	16		2	24	
44	23	12	RNR	148	22	12	16		2	22	
45	31	12	CHIUSURA DI FINE ANNO – ART.62 DPR 309/90					35	13	22	di cui 2 confezioni scadute
										22	di cui 2 confezioni scadute

N.B.: Operazioni n. 34 e n. 42 esempi di registrazione con correzione

# Capitolo Quarto

## La Cannabis, una storia stupefacente e attuale

### 4.1 CANNABIS: CARATTERISTICHE BOTANICHE

Con la parola “Cannabis”, etimo generico latino della canapa, si fa riferimento a una pianta del genere angiosperme appartenete alla famiglia delle Cannabacee, presente in natura sia a germinazione spontanea, sia in coltivazione. Il suo nome deriva dal greco *καναβοί* che può essere tradotto con “acqua stagnante” in riferimento al fatto che questa pianta cresca soprattutto in luoghi umidi. È presente, infatti, in America (soprattutto in Messico, Colombia e Giamaica), in Nigeria, in Thailandia e in Indonesia; più in generale, ha il suo habitat ideale in tutte quelle regioni comprese tra i trenta gradi nord e i trenta gradi sud rispetto all’equatore.

Originaria dell’Asia centrale, la classificazione botanica della Cannabis è piuttosto dibattuta. La posizione attualmente più affidabile riconosce l’esistenza di un’unica specie del genere Cannabis, la Sativa, dotata di una grande plasticità genetica in rapporto all’ambiente nel quale viene coltivata: «ciò fa sì che esistano tre tipi di Cannabis Sativa, quella da fibra, povera in THC (inferiore al 0,3%) e ricca di cannabiolo, coltivata nelle regioni settentrionali, quella intossicante, ricca di THC e povera di cannabiolo, coltivata al sud, nell’aree subtropicali, e una intermedia tra le due. La dizione *Cannabis Indica* con cui spesso e nella stessa legislazione italiana si indica la Cannabis intossicata, è erronea»<sup>1</sup>.

La Cannabis ha un ciclo di vita annuale e si caratterizza per radici lunghe e un fusto che può variare in altezza da novanta centimetri a oltre tre metri. I rami sono generalmente fitti e possono arrivare a essere lunghi come il tronco. Le foglie sono peziolate, ruvide e stipolate. In particolare, le foglie inferiori appaiono palmate, composte e lanceolate; le foglie superiori sono, invece, alterne, decrescenti fino a ridursi a tre segmenti, talora a uno solo. La specie è dioica, con fiori maschili e femminili in piante separate. Sia i fiori maschili, sia quelli femminili sono ascellari, vale a dire che i primi sono ramificati e penduli, mentre i secondi sono eretti e più piccoli. Il frutto è un achenio uniloculare, ovale, lungo cinque millimetri e largo due<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Di Chiara G. 2013. “Psicostimolanti, Cannabinoidi, Allucinogeni e Nicotina”, in *Trattato di Farmacologia*, di Annunziato L., Di Rienzo G., Volume Primo, p. 447. Napoli: Idelson Gnocchi.

<sup>2</sup> Cfr. Capasso R. 2005. “Cannabinoidi e patologie intestinali.” Tesi di dottorato di ricerca in Scienza del farmaco XVIII ciclo (2002-2005), Università degli Studi di Napoli, Federico II. <<http://www.fedoa.unina.it/998/1/Capasso.pdf>>.



Figura 1 - Illustrazione di una pianta di Cannabis, con fiori e frutti tratto dall'atlante Köhler's Medizinäl-Pflanzen (1887)

FORTE WIKIPEDIA COMMONS VOCE "CANNABIS SATIVA"

Le foglie e le brattee hanno peli ghiandolari, con peduncolo pluriseriato e una capocchia che presenta cellule disposte a raggiera, che secernono una resina ricca di principi attivi, tra cui, principalmente, il  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo (detto THC,  $\Delta$ -9-THC o tetraidrocannabinolo). In particolare,  $\Delta$ 9-THC è contenuto nella resina che geme in corrispondenza dei peli presenti sulla

superficie inferiore delle foglie e nelle infiorescenze, di regola femminili ma in alcune varietà anche maschili.



Figura 2 - Fiore femminile della Cannabis, sulla cui parte superiore sono presenti i cristalli di resina  
 FONTE WIKIPEDIA COMMONS VOCE “CANNABIS SATIVA”

## 4.2 UNA BREVE STORIA DELLA CANNABIS

La Cannabis è stata usata per millenni come pianta tessile e come fonte di medicinali. Si suppone, infatti, che il suo uso risalga all'età neolitica nei territori situati a sud-ovest del Mar Caspio e corrispondenti all'attuale Afghanistan. La Cannabis era conosciuta tuttavia anche dai cinesi che, per primi, ne descrissero nel 2700 a.C. le proprietà medicinali in *L'erbario dell'imperatore Shen Nung*<sup>3</sup>, dagli indiani che la utilizzavano per preparare un infuso assunto durante particolari riti religiosi, dagli assiri, dai persiani e dai mussulmani.

In Europa l'uso voluttuario della Cannabis fu introdotto nel Secolo Ottavo prima di Cristo da un gruppo di tribù nomadi indoiraniche provenienti dalla Transoxiana che si stabilirono tra i Carpazi e il fiume Dnepr<sup>4</sup>. Queste popolazioni, conosciute come Scoloti, ma che i greci chiamavano Sciti, esportarono nel Ponto ellenizzato, e da lì nel resto del mondo greco, gli echi di costumi religiosi inconsueti e ancestrali che Erodoto descriveva in questo modo:

Dopo un funerale, gli Sciti si purificano in questo modo. Si spalmano il capo con un unguento che poi lavano via. Per il corpo, invece, fanno così: innalzano tre pali, inclinati l'uno verso l'altro e vi stendono sopra delle coperte di feltro che uniscono l'una all'altra, il più strettamente possibile. Poi, in un vaso posto al centro dei pali e delle coperte, pongono delle pietre arroventate al fuoco.

Occorre sapere che nelle loro terre cresce una canapa che assomiglia in tutto al lino, salvo per altezza e larghezza, che sono molto maggiori. (...) Di questa canapa gli Sciti prendono il seme e, entrati sotto le coperte, lo gettono sulle pietre arroventate al fuoco; allora il seme libera un fumo odoroso e produce un

<sup>3</sup> In Cina, tracce di Cannabis sono state ritrovate anche in alcuni reperti archeologici risalenti a un periodo identificabile tra il 5000 e il 6000 a.C. (cfr. Annunziato L., Di Rienzo G. *Op. cit.*, Volume Primo, p. 445).

<sup>4</sup> Cfr. Piomelli D. 2006. *Breve ma veridica storia della canapa indiana*. Roma: Stampa alternativa, pp. 9-10.

vapore tale che nessuna stufa greca potrebbe fare altrettanto; inebriati da questa sauna gli Sciti lanciano urla di gioia<sup>5</sup>.

La veridicità di questo celebre passo è avvalorata dai ritrovamenti archeologici. Il rito raccontato da Erodoto ne riprende in realtà uno precedente, molto più antico, che aveva il compito di permettere ai parenti del defunto, dopo aver inalato i fumi della Cannabis, di accompagnare con le loro anime (ma senza i corpi da cui si distaccavano temporaneamente proprio grazie alla Cannabis) quella del morto nella sua nuova dimora ultraterrena. Il consumo di Cannabis da parte di queste tribù è confermato anche da Plinio che, citando a sua volta un altro libro, di un tale Bolo<sup>6</sup>, scrive:

La gelotophyllis [foglia che fa ridere] nasce in Battriana, sulle rive del fiume Boristene [Dnepr]. Se la si beve con birra o vino si hanno ogni sorta di visioni, si ride, fin quando non si siano mangiati dei pinoli, del pepe o del miele col vino di palma<sup>7</sup>.

Questa citazione conferma anche il ruolo importante che ebbe la Cannabis nella vita spirituale dell'antico Iran, il cui consumo era piuttosto frequente al punto da essere citato più volte nei testi sacri del Mazdei come, per esempio, lo *Yasna*.

I testi richiamati di Erodoto e Bolo raccontano, tuttavia, di esperienze che l'uomo comune di allora considerava esotiche o che comunque non appartenevano alla sua quotidianità. La Scizia e la Persia erano regioni lontane non solo culturalmente ma anche geograficamente dai centri culturali ed economici del tempo, vale a dire la Grecia prima e Roma poi. Per tale ragione, *Materia Medica* di Dioscoride rappresenta un documento di fondamentale importanza poiché il suo autore – si presume un medico dell'esercito romano, profondo conoscitore dei “rhizotomoi”, ossia gli antichi erboristi – scrive un trattato in cui raccoglie tutta la conoscenza medica in uso a Roma. L'aspetto sorprendente di *Materia Medica* è l'assenza della Cannabis come sostanza psicoattiva. La Cannabis è infatti citata solo in quanto materia prima di cordami o ingrediente per impacchi antiinfiammatori. Il mondo romano conosceva e, di conseguenza, aveva normativizzato l'uso delle sostanze stupefacenti come l'Atropa belladonna o l'Aconitum napellus<sup>8</sup>, ma non considerava (e quindi non usava) la Cannabis come sostanza psicotropa. Per questo tipo di utilizzo, è necessario aspettare il Secolo Quarto dopo Cristo, quando prima Teodoro Prisciano e poi Orosio di Pergamo, medico personale di Giuliano l'apostata, riconoscono alla Cannabis non solo le proprietà ricordate da Dioscoride ma anche i suoi effetti psicoattivi<sup>9</sup>.

Con la deposizione di Romolo Augusto da parte di Odoacre si apre quello che in molti definiscono Medioevo, vale a dire una decina di secoli in cui l'umanità ricadde in una presunta barbarie. In questo periodo, l'uso della Cannabis ritornò a essere di tipo medico, come testimonia un testo anonimo di fitoterapia conosciuto con il nome spurio di *Erbario* di Apuleio Platonico:

Per il dolore al seno, applica la canapa selvatica pestata in grasso animale: guarisce l'edema e, se c'è ascesso, lo purga. Per le scottature da freddo, invece, stempera nell'aceto il frutto della canapa selvatica, tritato con seme d'ortica e applicalo alle scottature<sup>10</sup>.

Queste prescrizioni non sono del tutto infondate poiché sfruttano gli effetti antiinfiammatori della Cannabis, confermati anche da recenti ricerche scientifiche le quali hanno identificato, sulla membrana

<sup>5</sup> Erodoto. 1984. *Le storie*. Milano: Mondadori, Secondo volume, Libro quarto, pp. 253-254.

<sup>6</sup> Di questo autore si hanno poche notizie, il suo nome pare fosse, appunto Bolo detto il “Democriteo”, nato nella città di Mendes nel basso Egitto. Contemporaneo del poeta Callimaco, Bolo avrebbe composto nel terzo Secolo prima di Cristo un trattato di farmacologia, *Kheirokmeta*, basato sugli scritti naturalistici di Zoroastro e Ostane (cfr. Piomelli D. *Op. cit.*, p. 17).

<sup>7</sup> Gaio Plinio Secondo. 1985. *Storia naturale. III: Botanica*. Torino: Einaudi, Secondo volume, p. 426.

<sup>8</sup> Il riferimento è alla celebre “Lex Cornelia de sicariis et veneficis” che, nel disciplinare la materia del “crimen homicidii”, comminava pene anche per chi vendeva con troppa leggerezza piante “con poteri particolari”.

<sup>9</sup> Cfr. Piomelli D. *Op. cit.*, p. 29.

<sup>10</sup> Apuleio Platonico, *Erbario*, CXV, v. 1-2 in Piomelli D. *Op. cit.*, p. 30.

esterna dei linfociti, un recettore proteico che si lega selettivamente al  $\Delta^9$ -THC e al cannabidiolo. Non deve dunque stupire se il Papa lisbonese Giovanni Paolo XXI, al secolo Pietro Spano, uno dei pochi pontefici a poter essere inserito da Dante nel Paradiso («Pietro Spano, lo qual giù luce in dodici libelli»<sup>11</sup>), consiglia in un suo trattatello di medicina, *Il tesoro dei poveri*, la Cannabis per lenire il dolore delle otiti<sup>12</sup>. Mentre Matteo Plateario in *Le medicine semplici*, uno dei testi più autorevoli della celebre Scuola medica di Salerno, menziona la Cannabis quale cura aggiuntiva per le ferite, indicazione su cui peraltro concorda anche Yahyā ibn Sarafyūn, un medico siriano che scriveva in latino ed era molto noto nei domini arabi di allora<sup>13</sup>.

Di tendenze più alchemiche – del resto il Medioevo vede la nascita delle cosiddette arti magiche umane - sono le considerazioni del medico Marcello di Bordeaux.

Lega la radice di canapa al tuo braccio destro: di preferenza, avvolgici tutto il braccio, ma se ne hai poca, allora fattene un amuleto da sospendere al collo. Per farti capire quanto è potente questo rimedio, sappi che se leghi la radice come ti ho spiegato, il flusso del sangue si fermerà immediatamente e si rimetterà a scorrere solo quando la slegherai e leverai la radice<sup>14</sup>.

Allo stesso modo appaiono ambigue le valutazioni espresse sulla Cannabis dalla santa cristiana, nonché linguista, naturalista, musicista e mistica, Ildegarda di Bingen che in *Physica* sostiene che è un seme salutare e che «mangiarlo fa bene alle persone sane perché (...) diminuisce i cattivi umori e rafforza quelli buoni»<sup>15</sup>.

In realtà, la vera affermazione della Cannabis arrivò solo nel Secolo Diciannovesimo quando al termine della campagna d'Egitto condotta da Napoleone, ci fu non solo la riscoperta della cultura e dell'arte egizia, ma anche il particolare uso della Cannabis fatta dai suoi abitanti. Il farmacista Pierre Charles Rouyer al ritorno dalla sua missione al seguito dell'esercito napoleonico scrisse un denso saggio intitolato *Farmaci comuni degli egiziani* pubblicato nel 1810 sul *Bulletin de pharmacie de Paris* in cui afferma:

La canapa è secondo gli egiziani la pianta per eccellenza (...). Le foglie di canapa ridotte in polvere costituiscono la base del *berch* dei poveri. Questi ultimi si inebriano anche fumando la canapa da sola o mischiandola al tabacco. Se ne fa un gran consumo in Egitto dove non si coltiva che per questo impiego<sup>16</sup>.

Così, William O'Shaughnessy nel 1842 predilesse la Cannabis per contrastare diverse patologie, dal dolore generico agli spasmi muscolari, dalle convulsioni ai reumatismi, dall'epilessia ai disturbi gastrointestinali. Mentre Raffaele Valieri, primario dell'Ospedale degli Incurabili di Napoli, curava con sigarette e altri rimedi a base di Cannabis l'asma e una serie di malattie nervose. In un suo bellissimo testo del 1887, *Sulla canapa nostrana e i suoi preparati in sostituzione della Cannabis Indica*, scriveva:

Da molti anni ho rivolto la mia attenzione sul valore positivo fisio-terapico della Cannabis e dei suoi preparati nella cura di alcune malattie nervose (...). L'ho trovato vantaggiosa nell'isterismo (...), nell'asma, nell'enfisema polmonare, nell'emicrania e, soprattutto, nel gozzo esoftalmico, o malattia di Flaiani (...). L'ho trovata infine vantaggiosa in altre nevrosi di origine centrale e periferica, nelle nevralgie dei nervi periferici, trigemio, plesso cervico occipitale e branchiale, plesso lombare e sacrale, nell'ipercinesia facciale e nell'accessorio di Willis, la cui rassegna sarà man mano riportata sia in articoli staccati, sia nelle statistiche della mia Sala e del Gabinetto d'Inalazione<sup>17</sup>.

<sup>11</sup> *Paradiso*, c. XII, v. 134-135.

<sup>12</sup> Cfr., Giovanni XXI. 2007. *Il tesoro dei poveri. Ricettario medico del XIII secolo*. Arezzo: Aboca edizioni, p. 123.

<sup>13</sup> Cfr. Piomelli D. *Op. cit.*, p. 43.

<sup>14</sup> Marcello di Bordeaux, *I farmaci*, IX, v. 77 in Piomelli D. *Op. cit.*, p. 32.

<sup>15</sup> Ildegarda di Bingen, *Physica*, v. I, II in Piomelli D. *Op. cit.*, p. 39.

<sup>16</sup> Rouyer P.C. 1810. "Sur Les medicaments usuels des Egyptiens." *Bulletin de pharmacie*, n. IX, pp. 385-415.

<sup>17</sup> Valieri R. 2000. *Canapa agli incurabili*. Roma: Stampa alternativa, p. 12.

I pazienti di Valieri non erano malati terminali o irriducibili tossicomani, ma gente povera che soffriva di malattie conseguenti la loro miseria. Il medico napoletano, per questa ragione, si preoccupò di abbassare i costi delle cure sostituendo la costosa Cannabis indiana con quella più economica prodotta in Campania, ugualmente efficace se somministrata a dosi doppie rispetto alla prima.

Dalla seconda metà dell'Ottocento in avanti furono d'altronde moltissimi gli studi e le opere dedicati alla Cannabis e videro coinvolti anche autori del calibro di Charles Baudelaire (*I paradisi artificiali*), Alexander Dumas (*Il conte di Monte Cristo*) e Jacques-Joseph Moreau (*L'hashib e l'alienazione mentale*). La Cannabis iniziò inoltre ad avere successo come sostanza voluttuaria, sebbene l'oppio, molto di moda a quei tempi, continuava a restare la droga per eccellenza per artisti e membri dell'aristocrazia e dell'alta borghesia. Questo periodo costituisce il momento di maggior successo per questa pianta poiché fu sfruttata al massimo in tutte le sue numerose utilizzazioni, da quelle tessili a quelle mediche, da quelle alimentari a quelle voluttuarie. Un successo tuttavia di breve durata. Con l'avvento dei farmaci di sintesi (anestetici, aspirina, barbiturici e benzodiazepine, fenotiazine), le preparazioni farmaceutiche a base di Cannabis andarono in disuso e furono addirittura cancellate dalla farmacopea britannica (1932), da quella statunitense (1942) e da quella italiana (1940). Allo stesso modo, l'invenzione di fibre sintetiche come il nylon mandarono in crisi le piantagioni connesse all'industria tessile. Il "Marijuana Tax Act" del 1937 diede infine il colpo di grazia alla coltivazione della Cannabis, mettendola al bando negli Stati Uniti d'America, decisione che fu poi ripresa e adottata in gran parte del resto del mondo.

La Cannabis divenne dopo il secondo conflitto mondiale una pianta utilizzata in modo quasi esclusivo per estrarre sostanze finalizzate al consumo voluttuario illegale. In particolare, a partire dagli anni Sessanta, fumare Cannabis rappresentò una delle forme di evasione e di ribellione predilette da quella frangia della popolazione, composta soprattutto da giovani, che metteva in discussione lo status quo vigente. Questa nuova dimensione della Cannabis fu stimolata anche dal fatto che personalità del mondo dello spettacolo iniziarono a farne uso regolarmente, diffondendone di fatto il consumo. Emblematico in tal senso l'episodio del gruppo musicale dei Beatles che poco prima di ricevere il titolo di Membri dell'Ordine dell'Impero Britannico dalla Regina Madre fumarono in un bagno di Buckingham Palace uno spinello (ossia una sigaretta di tabacco e marijuana, una sostanza psicoattiva che si ottiene dalle infiorescenze essiccate delle piante femminili di Cannabis), spinello che avevano provato per la prima volta qualche mese prima quando, dopo un concerto, gli fu offerto in una camera d'albergo newyorkese da un altro celebre cantante, Bob Dylan.

Il nuovo millennio ha visto un significativo ritorno di interesse per la Cannabis. Nel 2013 l'Uruguay ha legalizzato la coltivazione e la vendita di marijuana, rendendola monopolio di Stato. Altre nazioni, come, per esempio, i Paesi Bassi, la Spagna e alcuni Stati degli Stati Uniti d'America, per quanto con alcune restrizioni e ambiguità, ne hanno legalizzato il consumo e la vendita. Ma, soprattutto, sono stati condotti importanti studi in campo farmacologico e medico che ne hanno riconosciuto le proprietà terapeutiche.

#### 4.3 UTILIZZI UMANI DELLA CANNABIS

Lo sfruttamento della Cannabis da parte dell'uomo è antichissimo e riguarda settori molto diversi tra loro che possono essere sintetizzati nel modo seguente:

- a) Tessile
- b) Carta
- c) Semi e oli
- d) Voluttuario
- e) Terapeutico

##### a) Tessile

La fibra della canapa è ottenuta dal floema o libro dei fusti delle piante di Cannabis sativa. Il tessuto ricavato è stato utilizzato per secoli sia per la produzione di abiti sia, soprattutto, di vele per le navi.

L'importanza che questa fibra ha avuto per l'umanità può essere compresa attraverso il richiamo di uno dei momenti più importanti della storia dell'uomo, vale a dire l'arrivo di Cristoforo Colombo sul continente americano nel 1492. Quella mirabile impresa avrebbe potuto avere esiti molto differenti se i venti che spinsero le celebri tre caravelle non avessero potuto gonfiare le resistenti vele realizzate con fibra di canapa, le quali permisero di affrontare, con successo, le violenti tempeste atlantiche.



Figura 3 - La Santa Maria nel quadro del pittore fiammingo Andries van Eertvelt (1590 – 1652), noto in Italia come Andrea Alfelt  
FONTE WIKIPEDIA COMMONS VOCE “ANDRIES VAN EERTVELT”

L'avvento delle navi a carbone così come l'industrializzazione del comparto tessile provocò una crisi che nel volgere di pochi anni decretò il declino della canapa tessile. Emblematico in tal senso fu il caso italiano dove la coltivazione della canapa scomparve, nonostante fosse molto sviluppata in Emilia, a Bologna e a Ferrara, e in Campania, nelle province di Napoli (Frattamaggiore) e Caserta (Aversa), e fosse considerata la migliore, per qualità, nel mondo<sup>18</sup>.

Attualmente, le fibre di canapa sono utilizzate in forma grezza come imbottitura e per assicurare la tenuta nei collegamenti di tubazioni idrauliche; in forma catramata per le operazioni di calafataggio; in forma cardata per la fabbricazione di tessuti grossolani per imballaggio, spaghi e cordami.

## b) Carta

Fino al 1883, il 75-90% della carta di tutto il mondo era prodotta dalla fibra della pianta di Cannabis, con cui venivano realizzati libri, mappe, banconote, obbligazioni, titoli azionari e quotidiani. Le fibre più comuni per la produzione della carta erano infatti quelle riciclate dai tessuti delle vele delle navi e dai cordami divenuti inutilizzabili o dagli abiti smessi, dalle lenzuola, dai pannolini, dalle tende e dagli stracci. Le fibre raccolte in questo modo erano per lo più canapa (ma anche lino e cotone) che permetteva di ottenere una carta molto più resistente ed economica rispetto al papiro. Tra i testi famosi che in quel periodo furono realizzati con carta di canapa possono essere ricordati la Bibbia di Gutenberg, la Dichiarazione di Indipendenza degli Stati Uniti d'America, le opere di Mark Twain, Victor Hugo, Alexandre Dumas e Lewis Carroll.

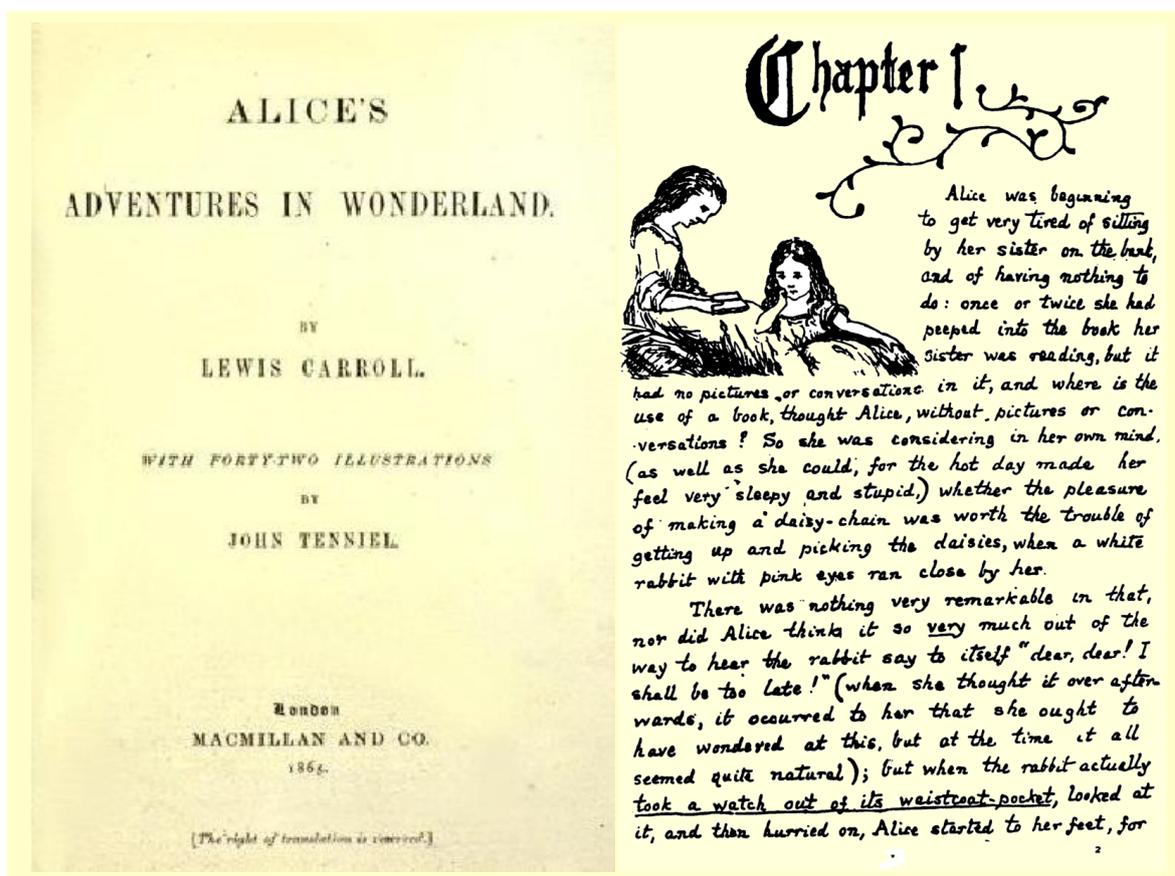


Figura 4 - Frontespizio e prima pagina della prima edizione di *Le avventure di Alice nel Paese delle Meraviglie* stampato su carta di canapa nel 1865

FONTE WIKIPEDIA COMMONS VOCE "LE AVVENTURE DI ALICE NEL PAESE DELLE MERAVIGLIE"

<sup>18</sup> Cfr., Saltini A., 2005. "Nell'area dell'antica canapicoltura emiliana tra Ottocento e Novecento: cedimenti, speranze, il tracollo", in *Una fibra versatile. La canapa in Italia*. Poni C., Fronzoni S. (a cura di) pp. 235-252. Bologna: Clueb.

### c) Semi e oli

Nelle cucine tradizionali di alcune zone dell'Asia e della Russia i semi di Cannabis costituiscono un ingrediente fondamentale. La composizione proteica di questo seme è ricchissima di acidi grassi polinsaturi, motivo per il quale ha rappresentato per lungo tempo una insostituibile forma di sostentamento durante i periodi di crisi o carestia, specie per le classi meno abbienti.



*Figura 5 - Semi di Cannabis sul fusto della pianta*

Fonte WIKIPEDIA COMMONS VOCE "CANNABIS SATIVA"

I semi di Cannabis, inoltre, contengono un olio molto ricco di acido linolenico che non induce nessun effetto psicoattivo. Quest'olio ha diversi tipi di utilizzazione, da quello alimentare, usato come olio speziato, a componente in molti prodotti cosmetici, fino quello di carburante per alcuni tipi di motore a scoppio.

Infine il sottoprodotto dei semi pressati per estrarre l'olio è un agglomerato, altamente proteico, che è stato adoperato come mangime per animali fino al secolo scorso.

### d) Voluttuario

La Cannabis è la sostanza più diffusa al mondo per ciò che concerne il consumo voluttuario illecito (per quanto, in alcuni paesi sia stata legalizzata). Il suo utilizzo voluttuario è molto antico, per quanto si è affermato in modo significativo solo a partire dalla seconda metà del Secolo Ventesimo. Tuttavia, se negli anni Sessanta il suo consumo era associato a una sorta di espressione di ribellione, soprattutto per le generazioni più giovani, negli ultimi tre decenni il consumo voluttuario di Cannabis ha perso questa valenza "eversiva", trasformandosi in un'attività con finalità sostanzialmente ricreative.

La Cannabis per uso voluttuario è ingerita o, più frequentemente fumata utilizzando sigarette: attraverso la combustione circa il 20% del  $\Delta^9$ -THC contenuto in una sigaretta viene assorbito dall'organismo del fumatore. Gli effetti indotti da questo tipo di consumo sono sensazione di benessere, ilarità, alterata percezione del tempo, intensificazione delle sensazioni e delle emozioni. La Cannabis induce tolleranza e dipendenza, sebbene in forme e modalità che possono variare da soggetto a soggetto.



Figura 6 - Il cosiddetto spinnello prima di essere rollato  
 FONTE WIKIPEDIA COMMONS VOCE “SPINELLO”

### e) Terapeutico

La Cannabis è stata per molti secoli un'importante pianta medicinale. Negli ultimi anni si è accumulato un notevole numero di ricerche sulle sue proprietà farmacologiche e le possibili applicazioni cliniche, per quanto queste ultime abbiano ancora riscontri piuttosto limitati sia per gli effetti collaterali di natura psichica, sia per la disponibilità di farmaci al momento più efficaci<sup>19</sup>. In particolare, la Cannabis è studiata soprattutto nella terapia del dolore con particolare riguardo per il dolore neuropatico associato alla sclerosi multipla. A questo proposito, si pensi al successo del Nabiximols (commercializzato come Sativex), un farmaco a base di  $\Delta 9$ -THC e di cannabidiolo (CBD).

## 4.4 ASPETTI FARMACOLOGICI DELLA CANNABIS

La Cannabis è una droga vegetale contenente più di 104 sostanze attive differenti<sup>20</sup>, tra cui le più importanti sono le seguenti:

- il **Cannabidiolo (CBD)**, che manca di psicoattività e può agire da antagonista sui recettori CB1;
- gli **isomeri del Tetraidrocannabinolo ( $\Delta 8$ -THC e  $\Delta 9$ -THC)**, composti lipofili e volatili, con proprietà psicoattive. Il THC è agonista parziale dei i recettori CB1 e CB2;
- il **Cannabinolo**, che si forma per degradazione spontanea del THC, manca di psicoattività perché sembra non legarsi ai recettori CB1 e CB2 ma su altri target, es. canali ionici.

Tali sostanze, insieme ad altri componenti, vanno a formare un complesso fitoterapico. In passato, al THC erano stati attribuiti gli effetti principali dei derivati della Cannabis. Il meccanismo d'azione della Cannabis non è stato ancora del tutto chiarito, sebbene sia stata dimostrata la presenza di recettori specifici cannabinoidi. Questi recettori appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati alla proteina G (i recettori GPCR), un'ampia famiglia della quale fa parte la maggioranza dei recettori più comuni. I

<sup>19</sup> Di Chiara G. *Op. cit.*, p. 455.

<sup>20</sup> Cfr. ElSohly M., Gul W. 2014. “Constituents of cannabis sativa.” *Handbook of Cannabis*. Oxford (UK): Oxford University Press, p. 20.

GPCR sono recettori di membrana che consistono in sette domini trans membrana con un terminale amminico extracellulare e un terminale carbonilico intracellulare<sup>21</sup>.

Fino a qualche anno fa si pensava che esistessero solo due tipi di recettori cannabinoidi, i CB1, scoperti nel 1990<sup>22</sup>, e i CB2, scoperti nel 1993<sup>23</sup>, ma diverse evidenze scientifiche hanno dimostrato l'esistenza di altri recettori cannabinoidi sia a livello centrale che periferico. Uno di questi potrebbe essere il recettore “orfano” accoppiato alla proteina G, denominato GPR55<sup>24</sup>.

I **recettori CB1** sono presinaptici ed espressi prevalentemente sulle cellule nervose del SNC e, in particolare, nei gangli della base (substantia nigra, globo pallido, nucleo entopeduncolare e caudato-putamen laterale), il cervelletto e la corteccia. I recettori CB1 sono rilevabili anche in aree limbiche quali l'accumbens e l'amigdala, nell'ippocampo, nel mesencefalo, nel midollo allungato e nel midollo spinale. Sono anche lievemente espressi nei tessuti periferici, mentre sono assenti nel tronco cerebrale dove sono localizzati i centri regolatori della funzione respiratoria e cardiaca da cui la bassa letalità legata all'overdose di cannabis. I CB1, essendo accoppiati alle proteine G di tipo inibitorio ( $G_{i/o}$ ), inibiscono l'adenilatociclastasi e i canali del calcio di tipo M e P/Q. Inoltre, i CB1 attivano i canali del potassio e stimolano le MAP chinasi (enzimi che catalizzano la fosforilazione degli amminoacidi serina o treonina di diverse proteine). In definitiva, tali recettori presentano un ruolo inibitorio nella modulazione della liberazione dei neurotrasmettitori.

I **recettori CB2** sono presenti in organi e strutture del sistema immunitario, come milza, linfonodi, linfociti B e T, monociti. Anche il recettore CB2 trasduce il segnale mediante proteine G, ma non è in grado di modulare i canali ionici. Esso influenza negativamente l'adenilato ciclastasi e può attivare le MAP chinasi.

I recettori CB1 e CB2 sono attivati da specifici ligandi endogeni detti endocannabinoidi, come l'Anandamide (N-arachidonil-etanolamina) e il 2-arachidonil-glicerolo, che biogeneticamente derivano da precursori lipidici che fanno parte della membrana cellulare.

#### 4.5 TIPOLOGIA DI CANNABINOIDI

I cannabinoidi possono essere classificati in tre macro categorie:

- a) **Cannabinoidi naturali o fitocannabinoidi**, sono composti chimici presenti nella Cannabis, come il  $\Delta^9$ -THC (agonista parziale per i due recettori cannabici) e il Cannabidiolo (CBD);
- b) **Cannabinoidi sintetici**, sono composti realizzati in laboratorio a scopo terapeutico e di ricerca (agonisti per i due recettori cannabici);
- c) **Cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi)**, sono una classe di messaggeri lipidici endogeni, accomunati dalla capacità di interagire con almeno uno dei recettori cannabinoidi a livello centrale o periferico, regolando alcune funzioni fisiologiche e comportamentali.

<sup>21</sup> Cfr., Howlett AC., Barth F., Bonner T.I., Cabral G., Casellas P., Devane WA., Felder C.C., Herkenham M., Mackie K., Martin BR., Mechoulam R., Pertwee RG. 2002. “International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors.” *Pharmacol Review*, n. 54(2): pp. 161-202.

<sup>22</sup> Cfr., Matsuda LA., Lolait SJ., Brownstein MJ., Young AC., Bonner TI. 1990. “Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA.” *Nature*, n. 346: pp. 561-564; Gerard CM., Mollereau C., Vassart G., Parmentier M. 1991. “Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis.” *Biochemical Journal*, n. 279 (gennaio): pp. 129-134.

<sup>23</sup> Cfr., Munro S., Thomas KL., Abu-Shaar M. 1993. “Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids.” *Nature* n. 365: pp. 61–65; Griffin G., Tao Q., Abood ME. 2000. “Cloning and pharmacological characterization of the rat CB<sub>2</sub> cannabinoid receptor” in *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, n. 292: pp. 886-894.

<sup>24</sup> Cfr., Lauckner JE., Jensen JB., Chen HY., Lu HC., Hille B., Mackie K. 2008. “GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, n. 105: pp. 2699-2704; Ryberg E., Larsson N., Sjogren S., Hjorth S., Hermansson N.O., Leonova J., Elebring T., Nilsson K., Drmota T., Greasley P.J. 2007. “The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor.” *British Journal of Pharmacology*, n. 152 (dicembre): pp. 984-986.

### a) Cannabinoidi naturali o fitocannabinoidi

Dei diversi fitocannabinoidi presenti nella pianta di Cannabis, l'isomero responsabile dei principali effetti psicoattivi è il  $\Delta^9$ -THC, che è stato preso a modello per la sintesi di analoghi potenzialmente attivi.

Il  $\Delta^9$ -THC è una sostanza psicotropa – isolata da Raphael Mechoulam, Yechiel Gaoni, e Habib Edery nell'istituto Weizmann, in Israele, nel 1964 – che può essere ingerita, fumata o inalata grazie a un vaporizzatore. Al  $\Delta^9$ -THC si attribuiscono proprietà antidolorifiche, euforizzanti, antinausea, antiemetiche, anticinetosico, antianoressizzante, mentre ne è riconosciuta la capacità di abbassare la pressione endoculare e di ridurre l'aggressività (figura 7).

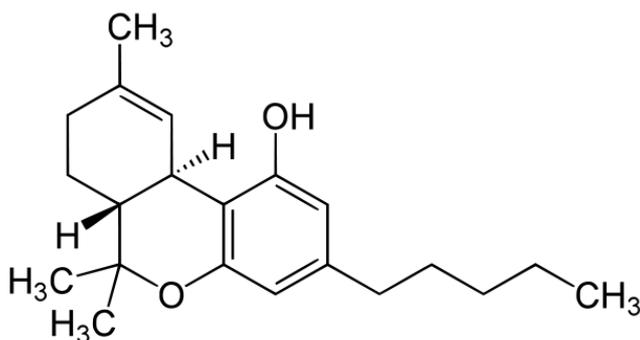


Figura 7 - Struttura chimica del  $\Delta^9$ -THC

Un altro fitocannabinoide è il Cannabidiolo (CBD), un metabolita non psicoattivo della Cannabis. Dotato di affinità minore per entrambi i recettori, può agire da antagonista sui recettori CB1 e, di conseguenza, sembra neutralizzare alcuni effetti indesiderati del THC<sup>25</sup> (figura 8).

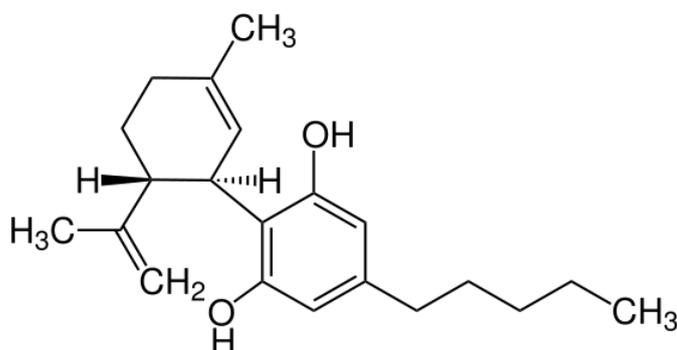


Figura 8 - Struttura chimica del Cannabidiolo

### b) Cannabinoidi sintetici

Negli anni Novanta, con la scoperta dei recettori cannabinici, la comunità scientifica si è concentrata nell'individuare molecole di sintesi in grado di mimare gli effetti dei cannabinoidi, svolgendo sia azione agonista sia antagonista. In particolare, i primi tentativi si sono orientati nella sintesi di molecole analoghe al THC quali l'HU-210, agonista non selettivo per i recettori CB1 e CB2; il Nabilone (Cesamet®) e il dronabinolo (Marinol®), agonisti parziali per i recettori cannabinici<sup>26</sup>.

<sup>25</sup> Cfr., Russo E., Guy GW. 2006. "A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol." *Medical Hypotheses*, n. 66: pp. 234-246; Perez J. 2006. "Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray." *Drugs of Today*, n. 42: pp. 495-501; Pertwee RG. 2008. "The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin." *British Journal of Pharmacology*, n. 153: pp. 153-215.

<sup>26</sup> Cfr., Pichini S., Pacifici R. (a cura di). 2011. *Smart Drugs. Terza edizione*. Roma: Dipartimento del Farmaco - Osservatorio Fumo Alcol e Droga Istituto Superiore di Sanità. <[http://www.iss.it/binary/drog4/cont/Smart\\_Drugs.pdf](http://www.iss.it/binary/drog4/cont/Smart_Drugs.pdf)>.

Tra gli antagonisti selettivi ad alta affinità per il recettore CB1 vi è il composto denominato SR141716A, più conosciuto con il nome Rimonabant. Il Rimonabant fu commercializzato nell'Unione Europea nel giugno 2006 con il nome di Acomplia per il trattamento di pazienti obesi o pazienti in sovrappeso in presenza di fattori di rischio, quali diabete di tipo 2 o dislipidemia. In Italia, questo farmaco è stato autorizzato a partire dal maggio 2008<sup>27</sup> ed è stato dispensato con presentazione di ricetta medica non ripetibile fino all'ottobre del 2008 quando l'EMA ha deciso di ritirarlo dal commercio<sup>28</sup>.

### c) Cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi)

Gli endocannabinoidi sono derivati di acidi grassi polinsaturi che si differenziano nella struttura chimica dai fitocannabinoidi. Attualmente, sono stati identificati 7 endocannabinoidi, di cui i più importanti sono l'Anandamide (N-arachidonoil etanolamide "AEA")<sup>29</sup> e il 2-Arachidonilglicerolo (2 AG)<sup>30</sup>.

L'**Anandamide (AEA)**, vale a dire l'etanolammide dell'acido arachidonico, è un ligando endogeno dei recettori CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> e presenta una certa somiglianza strutturale con il Δ<sup>9</sup>-THC, soprattutto per quanto riguarda la porzione farmacoforica (figura 9).

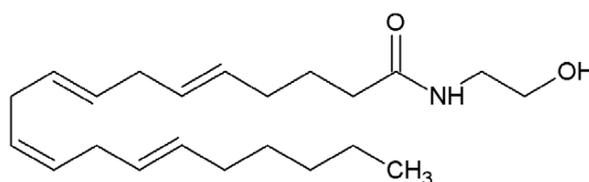


Figura 9 - Strutture chimiche dell'Anandamide

Il **2-Arachidonilglicerolo (2-AG)** è stato il secondo ligando endogeno a essere stato scoperto come recettore dei cannabinoidi (figura 10).

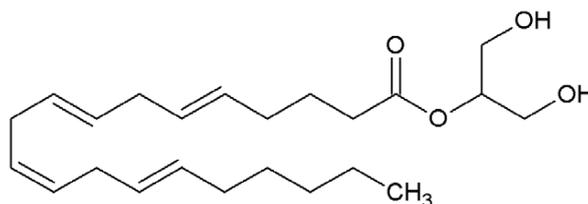


Figura 10 - Struttura chimica del 2-arachidonilglicerolo

A causa della loro natura lipidica, sia l'Anandamide, sia il 2-arachidonilglicerolo non sono immagazzinati nelle vescicole sinaptiche, ma sintetizzati all'occorrenza dai neuroni, in seguito alla depolarizzazione della membrana e all'aumento intracellulare dei livelli del calcio (Ca<sup>2+</sup>)<sup>31</sup>.

La sintesi avviene a partire da fosfolipidi di membrana – precursori che dopo l'idrolisi enzimatica a opera di due enzimi NAPE-PLD e DAGL α e β – che liberano gli endocannabinoidi AEA o 2-AG dalla membrana pre o post sinaptica, nello spazio intersinaptico (figura 11).

<sup>27</sup> Cfr., Gazzetta Ufficiale Italiana, n. 85, 10 aprile 2008. <<http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2008/04/10/85/sg/pdf>>.

<sup>28</sup> Autore non indicato. 2008. "Rimonabant. Il perché della sospensione." *Bollettino d'informazione sui Farmaci*, n. 5/08 (settembre-ottobre): pp. 193-238. <[http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/definitivobif5\\_2008.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/definitivobif5_2008.pdf)>.

<sup>29</sup> L'Anandamide deve il suo nome alla parola sanscrita "Ananda", che può essere tradotto con l'espressione "stato di grazia".

<sup>30</sup> Cfr., Mechoulam R. 1995. "Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptor." *Biochemical Pharmacology* n. 50: pp. 83-90; Piomelli D. 2003. "The molecular logic of endocannabinoid signaling." in *Nature Reviews Neuroscience*, n. 4: pp. 873-884.

<sup>31</sup> Freund, TF., Katona, I., Piomelli, D. 2003. "Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling." *Physiological Reviews*, n. 83: pp. 1017-1066; Piomelli D. 2003. *Op. cit.*

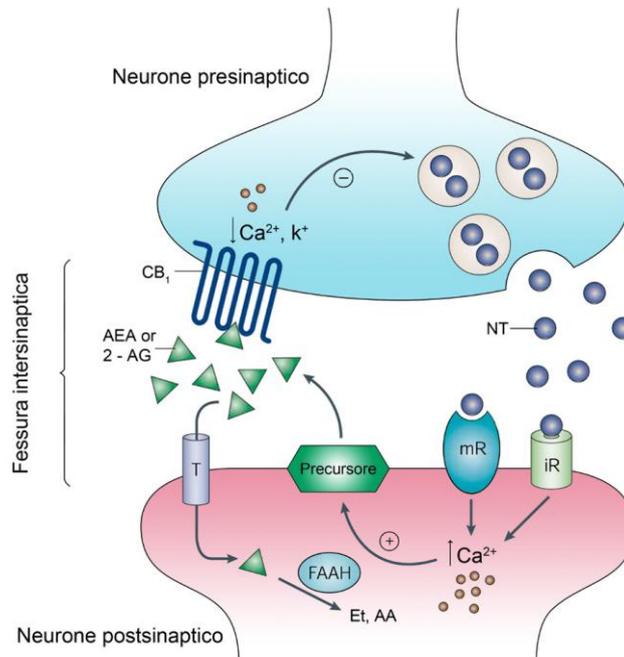


Figura 11 - Il sistema endocannabinoide endogeno<sup>32</sup> (Guzmán, 2003)

Come mostrato in figura 11, la sintesi e il rilascio dai fosfolipidi di membrana avviene in seguito all'aumento degli ioni calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) provocato dall'interazione di altri neurotrasmettitori (NT) con i rispettivi recettori che possono essere metabotropici (mR) o ionotropici (iR). Gli endocannabinoidi così liberati, possono funzionare da messaggeri retrogradi, legandosi ai recettori cannabinoidi  $\text{CB}_1$  presinaptici, i quali, a loro volta, inibiscono i canali del calcio voltaggio dipendente ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e attivano quelli del potassio ( $\text{K}^{+}$ ). Questo effetto sulla polarizzazione di membrana comporta un'inibizione del rilascio di altri neurotrasmettitori (quali il glutammato, la dopamina e il GABA).

Il processo neuromodulatorio degli endocannabinoidi termina per diffusione o per un meccanismo di ricaptazione all'interno dei neuroni, che coinvolge la presenza di un possibile trasportatore (T). Una volta all'interno del neurone, gli endocannabinoidi sono infatti degradati dal FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase, ossia Idrolasi delle Ammidi degli Acidi Grassi), che, nel caso dell'Anandamide, libera etanolamina e acido arachidonico<sup>33</sup>.

È interessante sottolineare che, per esempio, nella cioccolata fonda è presente un composto, l'etanolammide dell'acido oleico, molto simile all'Anandamide. Quando si mangia la cioccolata fonda, l'etanolammide dell'acido oleico si lega all'enzima FAAH ed è idrolizzata al posto dell'Anandamide. La cioccolata funziona così da agonista indiretto sui recettori  $\text{CB}_1$  e  $\text{CB}_2$  e induce un'intensa sensazione di piacere. Come si può notare nella figura 12, le strutture dell'Anandamide e dell'Etanolammide dell'acido oleico si sovrappongono quasi perfettamente.

<sup>32</sup> Guzmán M. 2003. "Cannabinoids: potential anticancer agents." *Nature Reviews Cancer*, n. 3: pp. 745-755.

<sup>33</sup> Cfr., *ibidem*.

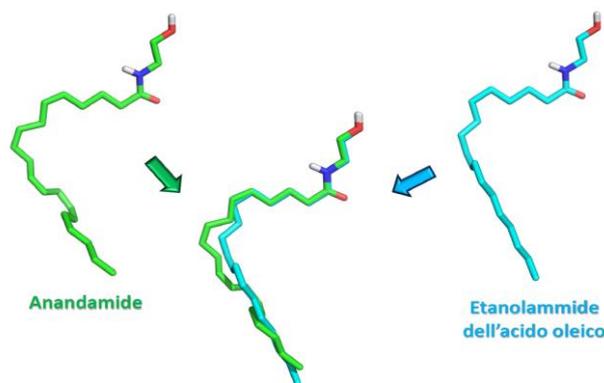


Figura 12 - Strutture chimiche dell'Anandamide e dell'Etanolamide dell'acido oleico

#### 4.6 EFFETTI DEI CANNABINOIDI NATURALI E SINTETICI

Gli effetti dei cannabinoidi naturali e sintetici sono molteplici e, pertanto, sono numerosi sia gli utilizzi sia i possibili effetti collaterali. In passato, al THC erano attribuiti gli effetti principali dei derivati della Cannabis. Oggi si ritiene, invece, che il CBD e il THC agiscano in sinergia, con conseguente riduzione degli effetti psicoattivi e sedativi e contemporaneo potenziamento degli effetti terapeutici (figura 13).

Le somministrazioni di THC o dei suoi derivati sintetici producono, essendo morfino-simili, un'intensa analgesia attraverso meccanismi che coinvolgono i recettori CB1 e CB2 a livello sovraspinale, spinale e periferico. In particolare, l'elevata presenza dei recettori CB1 nei gangli della base e nel cervelletto giustifica l'influenza della Cannabis nel controllo psicomotorio che si manifesta con un peggioramento significativo nelle attività che richiedono equilibrio e un fine controllo psicomotorio. Questo fenomeno si pensa sia connesso all'inibizione, da parte dei cannabinoidi, del rilascio di GABA e glutammato a livello delle giunzioni presinapriche presenti nei gangli della base e del cervelletto. Studi sperimentali hanno infatti dimostrato che, sia l'AEA, sia il THC e i suoi derivati sintetici, causano deficit nella memoria a breve termine per l'attivazione dei recettori CB1 nell'ippocampo, con conseguente riduzione del rilascio di glutammato e inibizione dell'LTP (Long Term Potentiation) e dell'LTD (Long Term Depression)<sup>34</sup>.

L'efficacia dei cannabinoidi nella gestione del dolore cronico, sia infiammatorio, sia neuropatico<sup>35</sup>, può essere spiegato dal fatto che le aree del SNC deputate al controllo del dolore sono molto ricche di recettori CB1, la cui stimolazione attiva un circuito che riduce il dolore<sup>36</sup>.

Un'altra importante caratteristica dei cannabinoidi è rappresentata dal fatto che il loro utilizzo riduce la necessità della morfina. In particolare, il THC è in grado di ridurre la dose minima efficace della morfina del 55%, del metadone del 75% e della codeina del 96%<sup>37</sup>. I recettori CB1 sono infatti dieci

<sup>34</sup> L'acronimo LTP sta per "Long Term Potentiation" espressione inglese che può essere tradotta con "potenziamento a lungo termine". In campo neurobiologico, l'LTP si riferisce a una forma di plasticità sinaptica che consiste in un aumento a lungo termine della trasmissione del segnale tra due neuroni (cfr., Kandel E.R, Schwartz JH., Jessel TM. 2003. *Principi di Neuroscienze*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana).

<sup>35</sup> Cfr., Tsou K. 1996. "Suppression of noxious stimulus-evoked expression of Fos protein-like immunoreactivity in rat spinal cord by a selective cannabinoid agonist." *Neuroscience* n. 70(3): pp. 791-798; Herzberg U. 1997. "The analgesic effects of mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain." *Neuroscience Letters* n. 221(2-3): pp. 157-160.

<sup>36</sup> Cfr., Crestani F. 2014. "Cannabinoidi e dolore neuropatico e centrale. Una rassegna." *Pathos*, vol. 21, n. 1: pp.11-34; Pacher P. 2006. "The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy." *Pharmacological Reviews*, n. 58(3): pp. 389-462.

<sup>37</sup> Cfr., Cichewicz DL. 1999. "Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* n. 289: pp. 859-867.

volte più frequenti nel SNC dei recettori oppioidi  $\mu^{38}$  e, a differenza di quest'ultimi, sono assenti nelle zone del cervello che controllano il respiro, per cui non vi è rischio di depressione respiratoria<sup>39</sup>.

Da un punto di visto immunitario vi sono poi numerose evidenze scientifiche che confermano che i cannabinoidi influiscono su alcuni meccanismi di neuroinfiammazione e neurodegenerazione alla base di patologie quali la sclerosi multipla o la sclerosi laterale amiotrofica<sup>40</sup> (si pensi a questo proposito al Sativex e al Dronabinolo). A livello cardiovascolare, invece, i composti cannabinici determinano un'azione vasodilatatoria e ipotensiva, mentre a livello del digerente riducono la motilità intestinale attraverso l'inibizione del rilascio di acetilcolina dalle terminazioni nervose del sistema nervoso autonomo.

La stimolazione dei recettori CB<sub>1</sub> provoca anche un aumento dell'assunzione di cibo, sfruttato per la cura del deperimento da AIDS<sup>41</sup>. Infine, la stimolazione dei recettori cannabinici CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> possono comportare effetti antiproliferativi dose-dipendenti in alcune linee tumorali.

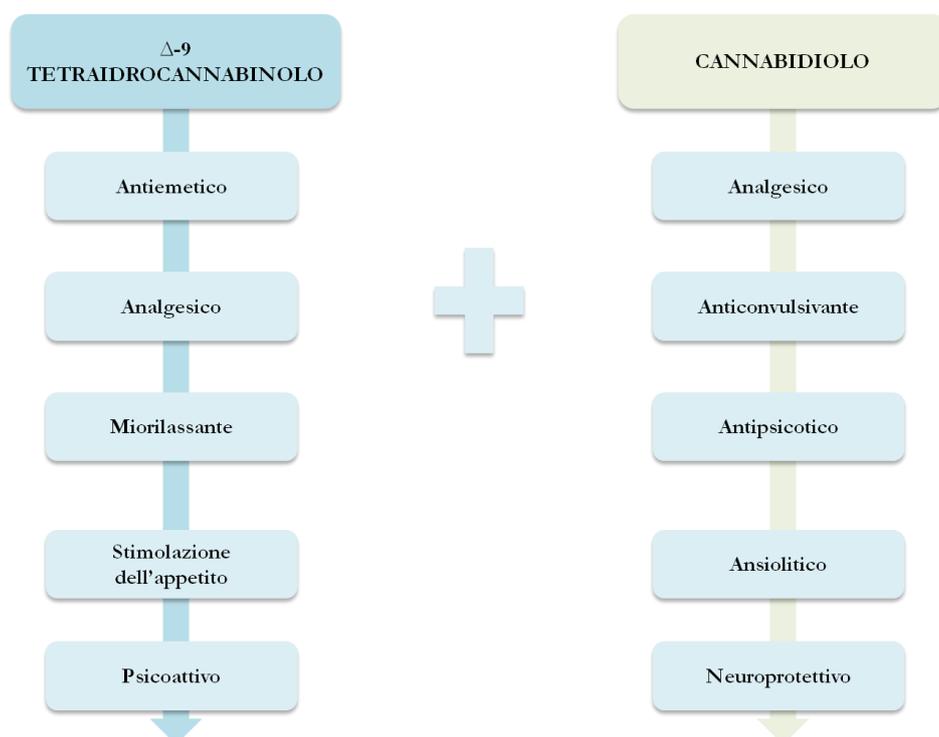


Figura 13 - THC e CBD: effetti sinergici

#### 4.7 EFFETTI DEGLI ENDOCANNABINOIDI

Il sistema endocannabinoide è coinvolto, in base alla localizzazione dei recettori, in un numero significativo di processi fisiologici<sup>42</sup> (figura 14), tra i quali:

<sup>38</sup> Cfr., Burns HD. 2007. "[18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 104, n. 23: pp. 9800-9805.

<sup>39</sup> Cfr., Herkenham M. 1990. "Cannabinoid receptor localization in brain." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, n. 87(5): pp. 1932-1936.

<sup>40</sup> Cfr., Baker D. 2007. "Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis." *British Journal of Pharmacology* n. 152(5), novembre: pp. 649-654; Rossi S. 2010. "The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis." *Experimental Neurology*, n. 224(1): pp. 92-102.

<sup>41</sup> Negli Stati Uniti d'America la Cannabis è utilizzata in modo ufficiale per le cure del deperimento da AIDS (cfr. Novellino E., Iadevaia V. 2005. *Nuova cultura della terapia del dolore presso gli operatori sanitari*, Guacci: Nola (Napoli), p. 68) e come trattamento preventivo di nausea e vomito a seguito di chemioterapia.

- il controllo motorio;
- la memoria e l'apprendimento;
- la percezione del dolore;
- la regolazione dell'equilibrio energetico;
- l'assunzione di cibo;
- il sistema immunitario;
- la neuroprotezione;
- il sistema cardiovascolare;
- la proliferazione cellulare.



Figura 14 - Effetti dei cannabinoidi

FONTE: BELLAMOLI E., SERI C., RIMONDO C., SERPELLONI G., SCHIFANO F. 2011. "IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE E LE SUE FUNZIONI"<sup>43</sup>.

<sup>42</sup> Cfr., Serpelloni G., Diana M., Gomma M., Rimondo C. 2011. *Cannabis e danni alla salute*. Roma: Dipartimento Politiche Antidroga Presidenza del Consiglio dei Ministri. <<http://www.spaziosociale.it/public/allegati/CSAA0073.pdf>>; Ameri A. 1999. "The effects of cannabinoids on the brain." *Progress in Neurobiology* n. 58: pp. 315-348; Correa F, Mestre L, Molina-Holgado E. 2005. "The role of cannabinoid system on immune modulation: therapeutic implications on CNS inflammation." *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, n. 5: pp. 671-675.

<sup>43</sup> Bellamoli E., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Schifano F. 2011. "Il sistema endocannabinoide e le sue funzioni" in *Cannabis e danni alla salute*, cit., p. 182.

Il sistema endocannabinoide ha inoltre un ruolo importante nei processi connessi allo sviluppo cerebrale<sup>44</sup>. Il rilascio dei cannabinoidi endogeni controlla, infatti, la plasticità sinaptica, vale a dire la capacità del sistema nervoso di modificare l'efficienza del funzionamento delle connessioni tra neuroni (sinapsi) in molte aree cerebrali (neocorteccia, ippocampo, cervelletto e gangli della base). Del resto, il sistema endocannabinoide è presente nel SNC fin dalle prime fasi di sviluppo cerebrale e svolge una funzione molto rilevante nel periodo sia prenatale, sia postnatale di un individuo<sup>45</sup>. In particolare, la densità dei recettori CB1 aumenta progressivamente durante lo sviluppo postnatale, con il picco poco prima dell'inizio della pubertà per poi, successivamente, diminuire fino a raggiungere i valori presenti negli adulti<sup>46</sup>.

Il sistema endocannabinoide è, per tali ragioni, coinvolto nel controllo della neurogenesi, nella proliferazione dei progenitori neurali, nella migrazione e nella specificazione fenotipica dei neuroni immaturi, influenzando così la formazione di complessi network neuronali<sup>47</sup>. A partire da questi presupposti, è stata avanzata la possibilità che «una eventuale perturbazione del sistema cannabinoide endogeno, per esempio attraverso l'utilizzo di fitocannabinoidi, possa influire in modo anche drammatico sul sistema nervoso durante lo sviluppo»<sup>48</sup>.

#### 4.8 CANNABIS, EVENTI AVVERSI E DIPENDENZA

L'utilizzo voluttuario della Cannabis può comportare alterazione dell'umore, insonnia, tachicardia, crisi paranoiche e di ansia, reazioni psicotiche e sindrome a-motivazionale<sup>49</sup>.

Tali effetti, naturalmente, non possono essere associati all'uso terapeutico di questa sostanza che sono, invece, «nel range di quelli tollerati per gli altri farmaci»<sup>50</sup>: nel 97% dei casi, gli effetti avversi legati all'uso terapeutico di Cannabis sono infatti di lieve entità<sup>51</sup>. In particolare, nel rapporto semestrale stilato dall'Istituto Superiore di Sanità che monitora la sicurezza delle somministrazioni di Cannabis terapeutica si può rilevare che al 30 giugno 2017 sono state registrate 42 segnalazioni di sospette reazioni avverse associate a uso medico di cannabis, di cui 16 pervenute nel periodo tra il 1 gennaio 2017 e il 30 giugno 2017. L'età mediana dei pazienti è di 61 anni, le donne rappresentano il 74% del totale delle segnalazioni. La maggior parte delle segnalazioni (70%) proviene da operatori sanitari della regione Toscana. I prodotti utilizzati sono il Bedrocan, il Bediol e la cannabis FM2. Il motivo d'uso prevalente è il dolore neuropatico, seguito dalla terapia di supporto e palliativa, dall'inappetenza, dal

<sup>44</sup> Cfr., *ibidem*, p. 189.

<sup>45</sup> Cfr., Fernández-Ruiz J., Berrendero F., Hernández ML., Ramos JA. 2000. "The endogenous cannabinoid system and brain development." *Trends in Neurosciences* 23 (gennaio), pp. 14-20; Frideri E. 2004. "The endocannabinoid-CB(1) receptor system in pre- and postnatal life." *The European Journal of Pharmacology* 500 (ottobre): pp. 289-297.

<sup>46</sup> Cfr., Rodríguez de Fonseca F., Ramos JA., Bonnini A., Fernández-Ruiz JJ. 1993 "Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages." *Neuroreport* 4, n. 2 (febbraio): pp. 135-138; McLaughlin CR., Abood ME. 1993. Developmental expression of cannabinoid receptor mRNA." *Brain Research. Developmental Brain Research Journal* 19, (novembre): pp. 75-78.

<sup>47</sup> Cfr., Hartkany T., Keimpema E., Barabás K., Mulder J. 2008. "Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development." *Molecular and Cellular Endocrinology* 286S (aprile): pp. S84-S90. <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720708000889>>.

<sup>48</sup> Bellamoli E., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Schifano F. 2011. "Il sistema endocannabinoide e le sue funzioni" in *Cannabis e danni alla salute*, cit., p. 190.

<sup>49</sup> La sindrome a-motivazionale si caratterizza per una serie di sintomi quali apatia, mancanza di motivazioni, letargia, stato di giudizio alterato, peggioramento della memoria e della concentrazione. Questi sintomi possono essere intensificati dall'utilizzo di bevande alcoliche.

<sup>50</sup> Cfr. Joy JE. 1999. *Marijuana and medicine: assessing the science base*. Washington: National Academy of Science, Institute of Medicine.

<sup>51</sup> Il 3% di eventi avversi di entità grave più frequenti sono la riacutizzazione della sclerosi multipla, il vomito e le infezioni urinarie (cfr., Lynch ME., Cesar-Rittenberg P., Hohmann AG. 2014. "A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial with Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract for Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain." *Journal of Pain and Symptom Management*, n. 47 (gennaio): pp. 166-73. In questo interessante lavoro tra gli effetti collaterali è riportata la frattura di una gamba a causa di una caduta presumibilmente dovuta alle vertigini avvertite da un paziente trattato con Nabilone).

dolore oncologico e dalla cefalea. In 29 casi (69%) è indicato l'uso concomitante di farmaci. Sono state riportate reazioni di tipo psichiatrico (disforia, crisi di panico, allucinazioni visive, stordimento, sopore, depressione maggiore, confusione mentale, ecc.); sintomi dermatologici e/o allergici (prurito, rossore e gonfiore delle palpebre e del volto, laringospasmo); inefficacia. In tre casi è stata assunta per errore una dose di cannabis superiore alla posologia prescritta<sup>52</sup>.

Gli eventi avversi connessi all'uso di Cannabis si manifestano soprattutto in soggetti già sofferenti di altre patologie. In particolare:

- nei soggetti con disturbi cardiopolmonari severi, l'uso di Cannabis può provocare sia ipotensione sia ipertensione, sincope e tachicardia;
- nei soggetti con grave insufficienza epatica, renale o affetti da epatite C cronica, l'uso di Cannabis può aumentare il rischio di sviluppare o peggiorare una steatosi epatica;
- nei soggetti affetti da disturbi psichiatrici, maniaco depressivi e/o una storia familiare di schizofrenia, l'uso di Cannabis può provocare crisi psicotiche;
- nei soggetti in terapia con farmaci ipnotico sedativi o antidepressivi, l'uso di Cannabis può generare effetti additivi o sinergici.

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

La Cannabis, essendo in grado di modulare il sistema cerebrale della gratificazione<sup>53</sup>, può indurre dipendenza complessa. La dipendenza insorge a causa di abuso reiterato nel tempo ed è associata a crisi di astinenze caratterizzate da craving<sup>54</sup>, irritabilità, aggressività, disforia, umore depresso, anoressia, disturbi del sonno e agitazione motoria. Ciononostante, la Cannabis produce minore dipendenza rispetto a quella al fumo e all'alcool. Uno studio epidemiologico condotto nel 1994 sull'uso voluttuario di Cannabis indica infatti che circa il 10% dei consumatori abituali diventa dipendente, contro il 15% dei consumatori di alcool, il 23% dei consumatori di oppiacei e il 32% dei consumatori di nicotina<sup>55</sup>.

Il rischio di **dipendenza complessa** si riduce significativamente quando si impiega la Cannabis per uso medico, alle dosi terapeutiche raccomandate, solitamente inferiori a quelle per uso ricreativo, e non si utilizzano dosaggi sub terapeutici<sup>56</sup>. È pertanto opportuno che il medico prescrittore valuti attentamente in ogni soggetto l'eleggibilità al trattamento, il dosaggio della sostanza, tenendo conto anche delle aree problematiche correlabili a un eventuale rischio di dipendenza complessa da Cannabis del soggetto. I soggetti in terapia con Cannabis, inoltre, 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.

<sup>52</sup> Cfr., Istituto Superiore di Sanità. 2017. *Relazione semestrale gennaio-giugno 2017*. <<http://www.epicentro.iss.it/farmaci/pdf/RelSemADRCannabis3.pdf>>.

<sup>53</sup> Wise RA., Koob G.F. 2014. "The Development and Maintenance of Drug Addiction." *Neuropsychopharmacology*, 39 (gennaio): pp. 254-262.

<sup>54</sup> Il craving definisce quell'intenso e irrefrenabile desiderio di assumere sostanze psicotrope già assunte in precedenza.

<sup>55</sup> Cfr., Anthony JC., Warner LA., Kessler R. C. 1994. "Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey." *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2: pp. 244-268.

<sup>56</sup> Niikura K., Narita M., Butelman ER., Kreek MJ., Suzuki T. 2010. "Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central  $\mu$ -opioid and dopaminergic transmission." *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol. 31, n. 7 (luglio): pp. 299-305. <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614710000623>>.



# Capitolo Quinto

## La Cannabis in terapia: riferimenti normativi di carattere generale

### 5.1 IL CODICE COMUNITARIO PER MEDICINALI A USO UMANO

Per comprendere tutti gli attuali aspetti tecnico normativi che regolano le preparazioni magistrali per l'impiego in terapia della Cannabis è necessario fare riferimento, innanzitutto, ai testi normativi comunitari relativi ai farmaci a uso umano che sono stati tra loro integrati e consolidati in un'unica direttiva, conosciuta come "Codice Comunitario", recepita in Italia con il Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006<sup>1</sup>.

In particolare, il Codice Comunitario regola i seguenti aspetti:

- la ricerca e la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano;
- le procedure per l'immissione in commercio di nuovi farmaci nei paesi membri;
- i preparati farmaceutici industriali o nella cui produzione interviene un processo industriale, destinati a essere immessi in commercio (AIC: Autorizzazione Immissione in Commercio) sul territorio nazionale.

Il Codice Comunitario riconosce, inoltre, un ruolo significativo all'**Agenzia Italiana del Farmaco** (AIFA), quale organismo di riferimento per promuovere la conoscenza e la cultura sul farmaco, la raccolta e le valutazioni delle cosiddette "best practices" internazionali<sup>2</sup>. L'AIFA deve anche assicurare l'innovazione, l'efficienza e la semplificazione delle procedure di registrazione e un accesso rapido ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le malattie rare.

Il Codice Comunitario, infine, stabilisce che la classificazione dei medicinali ai fini della fornitura preveda che all'atto del rilascio dell'AIC o previa nuova valutazione dell'AIFA, anche su istanza del richiedente, i medicinali siano classificati in una o più delle seguenti categorie<sup>3</sup>:

- 1) medicinali soggetti a prescrizione medica;
- 2) medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (RNR);
- 3) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale (RMR);
- 4) medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, comprendenti:
  - medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti;
  - medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente a esso assimilabile; medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista;

<sup>1</sup> Cfr., Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, con il titolo "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa a un Codice Comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE".

<sup>2</sup> L'AIFA è stata istituita con l'art. 48, c. 2 del Decreto legislativo n. 269 del 30 settembre 2003, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 326 del 24 novembre 2003.

<sup>3</sup> Cfr., art. 87 del Codice Comunitario.

- 5) medicinali non soggetti a prescrizione medica comprendenti:
- medicinali da banco o di automedicazione;
  - restanti medicinali non soggetti a prescrizione medica.

Per ciò che concerne, invece, i farmaci a base di Cannabis l'art. 90 precisa che «i medicinali soggetti a prescrizione medica speciale sono i medicinali per i quali il testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, approvato con Decreto del Presidente della Repubblica n. 309 del 9 ottobre 1990, e successive modificazioni, prevede specifiche modalità di distribuzione e prescrizione»<sup>4</sup>.

## 5.2 PREPARATI GALENICI MAGISTRALI E OFFICINALI

Le preparazioni galeniche sono medicinali allestiti dal farmacista nella propria farmacia e si distinguono nelle seguenti due tipologie:

- a) **Preparazioni galeniche magistrali o formulazioni magistrali**
- b) **Preparazioni galeniche officinali o formulazioni officinali**

Queste preparazioni possono essere allestite anche nella farmacia ospedaliera su richiesta del medico ospedaliero e, sotto la sua personale responsabilità, impiegate su pazienti ricoverati.

I preparati magistrali e officinali non sono considerati “specialità medicinali”. Infatti, l'art. 3 del Codice comunitario afferma che le indicazioni presenti nel Dispositivo relative ai medicinali per uso umano non si applicano:

- ai medicinali preparati in farmacia in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente, detti “formule magistrali”, che restano disciplinati dall'articolo 5 del Decreto legislativo n. 23 del 17 febbraio 1998, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 94 dell'8 aprile 1998 (vedi figura 2);
- ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri dell'Unione europea, detti “formule officinali”, e destinati a essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia;
- ai medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo, fatte salve le disposizioni di cui all'art. 53, c. 13 e c. 14, e quelle del capo II del titolo IV (produzione e importazione) del presente Decreto e fermo restando quanto previsto dal Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, relativo all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano;

<sup>4</sup> Art. 90 del Codice Comunitario.

**DECRETO LEGISLATIVO DEL 24 APRILE 2006, N. 219****Articolo 1  
Definizioni**

Il Codice Comunitario definisce medicinale per uso umano o prodotto medicinale o “**medicinale**” «ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane»; «ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica» (art. 1, del Decreto legge n. 219 del 24 aprile 2006). Per “sostanza” s'intende «ogni materia, indipendentemente dall'origine» (*ibidem*); tale origine può essere:

- a) **umana**, come il sangue umano e suoi derivati;
- b) **animale**, come microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;
- c) **vegetale**, come microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;
- d) **chimica**, come elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi; in particolare questa categoria può essere ulteriormente suddivisa nel modo seguente:
  1. **medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale**: medicinale che risponde ai requisiti di cui all'articolo 21, comma 1;
  2. **medicinale di origine vegetale o fitoterapico**: ogni medicinale che contiene esclusivamente come sostanze attive una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali;
  3. **sostanze vegetali**: tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata, ma talvolta anche allo stato fresco. Sono altresì **considerati sostanze vegetali** taluni essudati non sottoposti ad un trattamento specifico. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore);
  4. **preparazioni vegetali**: preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione. In tale definizione rientrano anche sostanze vegetali triturate o polverizzate, tinture, estratti, oli essenziali, succhi ottenuti per spremitura ed essudati lavorati.

*Figura 1 - Articolo 1, Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006*

**a) Preparazioni galeniche magistrali o formulazioni magistrali**

Il **preparato magistrale** o **formula magistrale** è un medicinale preparato estemporaneamente in farmacia in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente: la dose, le modalità di somministrazione e la durata della terapia sono personalizzate al paziente a cui è destinato il medicinale<sup>5</sup>. Tutte le miscele, le diluizioni e le ripartizioni sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali eseguiti per il singolo paziente su indicazione medica.

Le procedure di allestimento delle preparazioni magistrali devono essere condotte nel rispetto delle **Norme di Buona Preparazione (N.B.P.)** nonché delle prescrizioni riportate nelle Note della Tabella 4 della F.U. vigente. Nell'art. 3 c. 1 del Codice Comunitario si precisa che la prescrizione medica deve tener conto di quanto previsto dall'art. 5 del Decreto legge n. 3 del 17 febbraio 1998, convertito con modificazioni in Legge n. 94 l'8 aprile 1998.

Le preparazioni magistrali non devono avere caratteri formali delle specialità medicinali, per esempio, non devono avere nomi di fantasia, non devono avere confezioni sigillate o indicazioni terapeutiche e foglietto illustrativo e non devono essere pubblicizzate. In etichetta dev'essere riportato quanto prescritto dall'art. 37 del Regolamento farmaceutico n. 1706/38.

<sup>5</sup> Cfr., Sentenza del Consiglio di Stato, Sez. IV, n. 688 del 28 ottobre 1986.

Per quanto concerne, invece, il dosaggio dei componenti della ricetta magistrale, nell'art. 34 del regolamento farmaceutico n. 1706/38 sono indicate le dosi dei medicinali per l'adulto, oltre le quali il farmacista non può fare la spedizione, salvo casi di dichiarazione speciale del medico regolamentati dall'art. 40 del sopracitato regolamento:

qualora il farmacista nello spedire veleni sopra ordinazione di un medico chirurgo o di veterinario riconosca in una ricetta la prescrizione di sostanze velenose a dosi non medicamentose o pericolose, deve esigere che il medico, il chirurgo o il veterinario dichiarino per iscritto, nella ricetta stessa, che la somministrazione è sotto la sua responsabilità ed a quale uso deve servire<sup>6</sup>.

Il medico può quindi prescrivere preparazioni magistrali contenenti principi attivi presenti in medicinali autorizzati in Italia o in altro Paese dell'Unione Europea o descritti in una Farmacopea Europea. Il farmacista che allestisce preparati estemporanei deve inoltre tener conto della **tutela brevettuale delle sostanze impiegate** come indicato dall'art. 68 del Decreto legislativo n. 30 del febbraio 2005.

Il farmacista è dunque legittimato all'utilizzazione di sostanze coperte da brevetto, esclusivamente per l'allestimento di medicinali estemporanei prescritti con ricetta medica (in qualunque dosaggio, purché in dose e forma di medicamento). In seguito a richiesta scritta del farmacista (a cui deve essere allegata fotocopia della ricetta medica) nel rispetto della normativa vigente, la sostanza impiegata coperta da brevetto sarà fornita dal titolare del brevetto o da un suo distributore autorizzato, accompagnata da idonea documentazione comprovante la lecita provenienza della sostanza.

Alcune società di commercializzazione avevano l'errata convinzione di poter fornire alle farmacie un principio attivo (per esempio, il Sildenafil citrato) coperto da brevetto, come il preparato medicinale che lo contiene (Viagra specialità del commercio). Ciò perché si riteneva che la ditta proprietaria del brevetto fosse autorizzata a commercializzare solo il farmaco ma non il principio attivo e che quindi i farmacisti non avrebbero in concreto la possibilità di ottemperare a eventuali prescrizioni di preparati galenici, pur essendo per legge obbligati a farlo.

L'eccezione galenica è considerata dalla legge nei confronti dei soli farmacisti che possono preparare principi attivi coperti da brevetto, senza incorrere in alcuna responsabilità (di carattere civile o penale); tuttavia, non consente neppure a essi di utilizzare principi attivi prodotti da altri, in violazione dei diritti di brevetto:

salva l'applicazione degli artt. 473 C.P. (contraffazione, alterazione o uso di segni distintivi di opere dell'ingegno o di prodotti industriali), 474 (introduzione nello Stato e commercio di prodotti con segni falsi) e 517 (vendita di prodotti industriali con segni mendaci) del C.P., chiunque fabbrica, vende, espone, adopera industrialmente, introduce nello Stato oggetti in violazione di un titolo di proprietà industriale valido ai sensi delle norme del presente codice, è punito, a querela di parte, con la multa fino a 1.032,91 euro. In relazione, altresì, all'art. 648 C.P. (ricettazione), la cui sanzione prevista è la reclusione da due anni ad otto anni e multa da € 516 a € 10.329<sup>7</sup>.

È consentita, inoltre, la prescrizione di un principio attivo già contenuto in una specialità medicinale la cui AIC sia stata revocata o non confermata **per motivi non attinenti ai rischi di impiego del principio attivo**.

Infine, in caso di prescrizione per indicazioni terapeutiche diverse da quelle dei medicinali industriali autorizzati (off-label) a base dello stesso principio attivo, il medico deve ottenere il consenso informato del paziente al trattamento e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea<sup>8</sup>.

Le disposizioni previste dall'art. 5, c. 3 e c. 4 della Legge 94/98 (relativi al consenso informato del paziente ed invio mensile della suddetta ricetta alla ASL) non si applicano quando il medicinale è

<sup>6</sup> Art. 40, Regolamento Farmaceutico n. 1706/38.

<sup>7</sup> Art. 127, Decreto legislativo n. 30 del /2005.

<sup>8</sup> Cfr., art. 3, c. 2, e art. 5, Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

prescritto per indicazioni terapeutiche corrispondenti a quella dei medicinali industriali autorizzati a base dello stesso principio attivo.

LEGGE N. 94 DELL'8 APRILE 1998,

Articolo 5

*Prescrizione di preparazioni magistrali*

1. Fatto salvo il disposto del comma 2, i medici possono prescrivere **preparazioni magistrali esclusivamente a base di principi attivi descritti nelle farmacopee dei Paesi dell'Unione europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente** di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione europea.

La prescrizione di preparazioni magistrali per uso orale può includere principi attivi diversi da quelli previsti dal primo periodo del presente comma, qualora questi siano contenuti in prodotti non farmaceutici per uso orale, regolarmente in commercio nei Paesi dell'Unione europea; parimenti, la prescrizione di preparazioni magistrali per uso esterno può includere principi attivi diversi da quelli previsti dal primo periodo del presente comma, qualora questi siano contenuti in prodotti cosmetici regolarmente in commercio in detti Paesi. Sono fatti in ogni caso salvi i divieti e le limitazioni stabiliti dal Ministero della sanità per esigenze di tutela della salute pubblica.

2. È consentita la prescrizione di preparazioni magistrali a base di principi attivi già contenuti in specialità medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confermata per motivi non attinenti ai rischi di impiego del principio attivo.

3. Il medico deve ottenere il **consenso del paziente al trattamento medico** e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea. Nella ricetta il medico dovrà trascrivere, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato.

4. Le ricette di cui al comma 3, in originale o in copia, sono trasmesse mensilmente dal farmacista all'azienda unità sanitaria locale o all'azienda ospedaliera, che le inoltrano al Ministero della sanità per le opportune verifiche, anche ai fini dell'eventuale applicazione dell'*articolo 25, comma 8, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178*.

5. **Le disposizioni dei commi 3 e 4 non si applicano quando il medicinale è prescritto per indicazioni terapeutiche corrispondenti a quelle dei medicinali industriali autorizzati a base dello stesso principio attivo.**

6. La violazione, da parte del medico o del farmacista, delle disposizioni del presente articolo è oggetto di procedimento disciplinare ai sensi del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233.

Figura 2 - Art. 5 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998

## b) Preparato officinale o formula officinale

Il **preparato officinale** o **formula officinale** è il medicinale preparato in farmacia in base alle indicazioni di una Farmacopea dell'U.E. e destinato a essere fornito direttamente ai pazienti che si servono di tale farmacia. Le preparazioni vengono allestite nel rispetto delle N.B.P. dei medicinali in farmacia (per esempio contenitori, materie prime, etichettatura, conservazione della documentazione, eccetera).

I preparati officinali possono essere allestiti dal farmacista in quantitativi definiti a "scala ridotta": la consistenza numerica, compatibilmente con la stabilità del preparato stesso, è quella ottenibile da una massa non più grande di **3000 grammi di formulato**. Il farmacista può procedere a una successiva preparazione di una formula officinale purché la scorta non superi comunque la consistenza numerica prevista dalla "scala ridotta".

Per i preparati soggetti a presentazione di ricetta medica la consistenza numerica deve essere documentata sulla base delle ricette mediche (copie o originali) presentate dai pazienti.

Il galenico officinale, già riportato nel Formulario Nazionale e attualmente incluso nella F.U. vigente<sup>9</sup>, può essere preparato e detenuto in farmacia anche in quantità superiore all'unità (multipli), allestito secondo le disposizioni di B.N.P. integrate dal Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003 e dal Decreto Ministeriale del 22 giugno 2005.

Infine, viene raccomandato al farmacista di assolvere rigorosamente agli “**adempimenti successivi all’allestimento della preparazione**”, alla “**etichettatura**” e alla “**conservazione della documentazione**” come prescritto dalle N.B.P. della F.U. in quanto, per l’allestimento dei “**preparati magistrali**” e “**officinali**” la responsabilità è totalmente del farmacista.

<b>FOGLIO DI LAVORAZIONE</b>	
<i>Titolo della preparazione</i>	
Data	Numero progressivo
<i>Quantità totale allestita</i>	
Sostanze	Quantità
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____
4. _____	_____
5. _____	_____
Periodo di validità _____	
Firma del preparatore	
_____	

Figura 3 - Fac-simile foglio lavorazione allegato al Decreto del 18 gennaio 2004

<sup>9</sup> Cfr., Capitolo dal titolo *Preparazioni farmaceutiche specifiche*, F.U. vigente, pp. 1015-1325.

**ESEMPIO DI FOGLIO DI LAVORO MAGISTRALE ALLEGATO AL MANUALE N.B.P.**

Data preparazione ..... N. progressivo/anno .....

Nome medico ..... Data di redazione della ricetta .....

Nome paziente (se nota) .....

Forma farmaceutica ..... Posologia (se indicata) .....

È stata verificata la pulizia dei locali?	<b>Si</b>	<b>No</b>	Verifica pulizia attrezzatura, utensili, confezionamento, Puliti	<b>Si</b>	<b>No</b>
---	-----------	-----------	--	-----------	-----------

Riferimento di preparazione N ..... o titolo (*forma farmaceutica*)

Eventuali integrazioni alla procedura (per es. nel caso di più incapsulatrici si indica il numero dell'incapsulatrice utilizzata) .....

Componenti	Quantità (peso o volume)	Rif. Interno / n. Lotto / Fornitore	Barrare se impiego per motivi tecnici
1. sostanza			
2. sostanza			
3. sostanza			x
4. sostanza			x
5. sostanza			x
6. sostanza			

**AVVERTENZE DA RIPORTARE IN ETICHETTA, SE NECESSARIO, OPPURE COPIA ETICHETTA**

- Tenere fuori dalla portata dei bambini
- Conservare al riparo dalla luce, tenere lontano da fonti di calore
- Non disperdere nell'ambiente

*Se necessario integrare con altre oppure applicare copia dell'etichetta*

Prezzo praticato ..... (anche in cifra unica) - Contenitore .....

Data limite di utilizzazione..... Sigla del preparatore .....

Risultato controlli di qualità effettuati	<b>CONFORME</b>	<b>NON CONFORME</b>
---	-----------------	-------------------------

È stata effettuata la pulizia del piano di lavoro?	<b>Si</b>	<b>No</b>	Verificata pulizia attrezzatura, utensili, confezionamento, sono puliti?	<b>Si</b>	<b>No</b>
--	-----------	-----------	--	-----------	-----------

ACCETTAZIONE PREPARAZIONE	<b>SI</b>	<b>NO</b>	
---------------------------	-----------	-----------	--

Firma  
Farmacista Resp. Laboratorio  
.....

Figura 4 - Esempio di foglio di lavoro magistrale allegato al manuale NBP

### 5.3 FORMULARIO GALENICO OSPEDALIERO

Il Formulario Galenico Ospedaliero è la raccolta dei preparati galenici magistrali ed officinali, di uso consolidato nell'ospedale, approvati dalla Commissione Terapeutica e allestiti nel laboratorio della farmacia su prescrizione medica.

Lo scopo è quello di assicurare l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali, officinali sterili e non sterili per soddisfare le esigenze cliniche di pazienti che necessitano di medicinali non più reperibili in commercio, di dosaggi e/o forme farmaceutiche personalizzate, di formulazioni con adeguate eccipienti per pazienti allergici o intolleranti, di medicinali non commercializzati perché molto instabili e di associazioni con principi attivi compatibili.

Il Codice Comunitario, inoltre, nell'art. 5, stabilisce i casi di non applicazione del titolo III:

Le disposizioni del titolo III, che riguardano l'autorizzazione alla immissione in commercio (AIC) delle specialità medicinali, non si applicano ai medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a ciò ritenuto idoneo dalle norme in vigore, il quale si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità; a tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni previste per le preparazioni magistrali dall'articolo 5 del Decreto legge n. 23 del 17 febbraio 1998, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 94 l'8 aprile 1998<sup>10</sup>.

### 5.4 IL LABORATORIO GALENICO

Il laboratorio galenico è una struttura che riveste grande importanza all'interno di una farmacia. Il laboratorio galenico deve avere dei requisiti strutturali presenti in un'area autonoma riservata alle preparazioni magistrali ed il suo dimensionamento è in funzione dell'entità e del volume di preparazioni eseguibili.

Le caratteristiche strutturali del laboratorio galenico in farmacia, riportate nella F.U. vigente e nel Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003<sup>11</sup>, possono essere così sintetizzate:

- **Principi generali**<sup>12</sup>

La buona pratica di preparazione dei medicinali in farmacia è basata sui seguenti principi generali:

- adeguatezza delle risorse strutturali, strumentali, umane, organizzative e gestionali alla tipologia e al carico di lavoro svolto dalla farmacia;
- identificazione delle responsabilità;
- qualità delle materie prime;
- controllo costante e documentato sulle fasi di lavoro;
- manutenzione, calibrazione e aggiornamento della strumentazione;
- aggiornamento continuo e specifico del personale.

- **Laboratorio e attrezzature**<sup>13</sup>

- Il laboratorio della farmacia deve essere adeguato ad assicurare le corrette operazioni di preparazione, confezionamento, etichettatura e controllo dei medicinali. La zona destinata alla preparazione deve essere separata o deve avere la possibilità di essere isolata mediante una funzionale compartimentazione che ne impedisca l'attraversamento; in ogni caso, durante

<sup>10</sup> Art. 5 del Codice Comunitario.

<sup>11</sup> Il riferimento al complesso di disposizioni e di suggerimenti pratici relativi al laboratorio galenico descritti nelle "Norme per la Buona Preparazione (N.B.P.) dei medicinali in farmacia" (riportate nel F.U. vigente) e nel D.M. del 18 novembre 2003 sono trascritti integralmente nel settimo capitolo.

<sup>12</sup> Cfr., F.U. vigente, p. 1417

<sup>13</sup> Cfr., *ibidem*, p. 1418.

L'attività di preparazione dei medicinali l'accesso alla zona di lavoro deve essere controllato e riservato al personale addetto a quel preciso compito.

Il laboratorio deve avere le pareti, il soffitto e il pavimento di materiale non poroso, preferibilmente liscio, resistente e non sgretolabile, privo di parti che perdono il rivestimento, capace di sopportare l'acqua calda e i detergenti; la pulizia deve avvenire regolarmente secondo procedure appropriate, che garantiscano la massima igiene e, se le circostanze lo richiedono, la sanitizzazione dell'ambiente. Il laboratorio deve avere un piano di lavoro di materiale inerte, resistente, di facile pulizia e disinfezione, se necessario.

Le condizioni ambientali come la luce solare, l'illuminazione, la temperatura, l'umidità e la ventilazione, devono essere appropriate e tali da non esercitare effetti negativi, direttamente o indirettamente, sulla preparazione dei medicinali e sul corretto funzionamento delle apparecchiature; se necessario, le condizioni ambientali devono poter essere controllate per adattarle alle varie esigenze.

Il laboratorio deve essere mantenuto sempre libero da qualunque infestazione mediante adeguate misure preventive.

Il laboratorio deve essere soggetto a un adeguato programma di manutenzione periodica.

- Le strutture presenti devono essere conformi alla vigente normativa sotto il profilo della sicurezza e devono rispondere ai requisiti richiesti dal sistema di assicurazione della qualità sotto il profilo del controllo, del funzionamento e della gestione delle emergenze derivanti da rotture o interruzioni di corrente. Il laboratorio dovrebbe poter disporre di gruppi di continuità elettrica allo scopo di assicurare in condizioni di emergenza il continuo funzionamento di apparecchi che hanno un impatto sulla qualità della preparazione; tali gruppi di continuità devono essere soggetti a manutenzione e controllo.
- Le apparecchiature, gli utensili, il corredo di vetreria e la strumentazione, oltre quello minimo previsto dalla Tabella n. 6 della F.U. vigente, devono essere adeguati al numero ed alla natura delle preparazioni abitualmente eseguite.

Le apparecchiature non devono alterare le sostanze con cui vengono a contatto, né contaminarle con prodotti, come i lubrificanti, necessari al loro funzionamento; esse dovrebbero essere facilmente smontabili per consentirne una regolare pulizia. La vetreria e la strumentazione devono essere accuratamente pulite dopo ogni utilizzo e, se necessario, disinfettate e sterilizzate; la vetreria, gli utensili e le apparecchiature devono essere conservati adeguatamente in apposita zona.

Nella preparazione di medicinali sterili si deve usare solo vetreria sterile e parti sterili monouso oppure sterilizzate mediante trattamento convalidato periodicamente.

Tutte le apparecchiature, in particolare quelle che generano movimento o riscaldamento, devono essere utilizzate da personale all'uopo addestrato secondo procedure scritte.

Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente controllati e calibrati secondo dei programmi di uso e di manutenzione che prevedano anche semplici procedure di verifica dello strumento prima di ogni utilizzazione.

- **Igiene del laboratorio<sup>14</sup>**

Il titolare di farmacia, ovvero il direttore responsabile, qualora si avvalga di personale dipendente, redige e consegna adeguate istruzioni per la pulizia del laboratorio e delle attrezzature utilizzate sia per quanto riguarda le modalità operative che la frequenza di intervento.

<sup>14</sup> Cfr., art. 3, Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003.

- **Area destinata al laboratorio**<sup>15</sup>

- 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 od anche può essere 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 a laboratorio deve avere pareti e soffitti lavabili. Non sono indispensabili rivestimenti particolari ma è sufficiente l'utilizzo di pitture che sopportino il lavaggio.

- **Apparecchi e utensili**<sup>16</sup>

- Gli apparecchi, gli utensili e gli altri materiali devono essere quelli obbligatori previsti dalla Tabella n. 6 della F. U. vigente.
- Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente verificati ai sensi del Decreto legge n. 517 del 29 dicembre 1992 e successive modificazioni.
- Il frigorifero deve essere adeguatamente pulito.

- **Contenitori**<sup>17</sup>

Il titolare della farmacia, ovvero il direttore responsabile, deve ottenere dal fornitore il certificato comprovante la conformità alla F.U. vigente dei contenitori primari utilizzati per le preparazioni.

## 5.5 PROCEDURE DI ALLESTIMENTO DEI PREPARATI MAGISTRALI E OFFICINALI

Le procedure di allestimento dei preparati magistrali ed officinali sono riportate nel Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003, i cui punti principali sono i seguenti:

- **Adempimenti preliminari all'allestimento della preparazione**

Il farmacista in farmacia riceve la ricetta medica e verifica che sulla medesima risultino le seguenti indicazioni:

- a) nome del medico;
- b) nome del paziente o codice alfa numerico, se richiesto dalla normativa;
- c) data di redazione della ricetta;
- d) eventuali formalismi conformi al tipo di ricetta.

- **Contestualmente agli adempimenti precedenti, il farmacista deve verificare l'assenza di:**

- a) iperdosaggi secondo quanto riportato nella Tabella n. 8 della F.U. vigente o, in tale eventualità, la dichiarazione di responsabilità da parte del medico<sup>18</sup>;
- b) eventuali incompatibilità chimico-fisiche. In casi particolari il farmacista può utilmente chiedere il recapito telefonico del paziente/acquirente. Il farmacista, inoltre, deve verificare preliminarmente in laboratorio la possibilità di allestire la preparazione.

<sup>15</sup> Cfr., art. 4, Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003.

<sup>16</sup> Cfr., art. 5, Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003.

<sup>17</sup> Cfr., art. 6, Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003.

<sup>18</sup> Cfr., Regolamento RD 1706/38, artt. 34-40 e Tabella n. 8 F.U. vigente.

- **Adempimenti successivi all'allestimento della preparazione**

Il farmacista in farmacia deve riportare sulla copia della ricetta, se ripetibile, o sull'originale, se non ripetibile, quanto segue:

- a) il numero progressivo della preparazione;
- b) la data di preparazione;
- c) la data limite di utilizzazione;
- d) gli eventuali eccipienti aggiunti per la corretta esecuzione della preparazione;
- e) il prezzo praticato secondo le norme contenute nella Tariffa Nazionale dei medicinali;
- f) le avvertenze d'uso e le eventuali precauzioni.

Il farmacista ha facoltà, in alternativa all'obbligo di indicare i predetti elementi, di apporre sulla copia della ricetta, se ripetibile, o sull'originale, se non ripetibile, una copia dell'etichetta. Per quanto riguarda le preparazioni officinali, il farmacista deve utilizzare e compilare in ogni sua parte il foglio di lavorazione di cui all'Allegato I del Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003. Il farmacista preparatore deve apporre la propria firma sulla ricetta o sul foglio di lavorazione.

- **L'etichetta** del preparato magistrale od officinale, deve indicare<sup>19</sup>:

- a) il numero progressivo della preparazione (quello apposto sulla ricetta);
- b) il nome del medico (non obbligatorio nel caso di preparazione officinale);
- c) il nome del paziente se previsto (non obbligatorio nel caso di preparazione officinale);
- d) la data di preparazione;
- e) la composizione quali-quantitativa della preparazione;
- f) la data limite di utilizzazione;
- g) il prezzo praticato secondo Tariffa Nazionale scorporato nell'importo complessivo delle sostanze, degli onorari professionali ed eventualmente del recipiente;
- h) il tipo di uso a cui è destinato il preparato ed eventuali avvertenze previste o istruzioni e precauzioni per il corretto uso, conservazione ed eliminazione (anche facendo ricorso all'uso di pittogrammi; queste indicazioni in mancanza di spazio possono essere riportate su un'etichetta aggiuntiva oppure, se non è possibile applicare l'etichetta aggiuntiva, su un foglio allegato).

Tutta la documentazione per la Cannabis, così come per tutti gli stupefacenti, deve essere conservata per due anni (per esempio, le ricette e i fogli di lavorazione).

La documentazione relativa alle sostanze impiegate (che devono essere numerate progressivamente) consiste nella fattura d'acquisto, nel certificato di analisi, nella dichiarazione di conformità alle norme brevettuali e nella annotazione sulla confezione della data di prima ed ultima utilizzazione. Tutta la documentazione, (compreso il contenitore vuoto), va conservata per sei mesi. La conservazione dei contenitori vuoti dev'essere effettuata solo qualora si seguono le procedure previste dal Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003 anziché le NBP.

## 5.6 RICETTA MEDICA PER MEDICINALI A USO UMANO

Il farmaco, dalla fabbricazione alla dispensazione per l'utilizzazione in terapia, è assoggettato alle leggi dello Stato che ne esercita il permanentemente controllo per garantire la tutela della salute pubblica. Secondo le norme comunitarie, all'atto del rilascio dell'AIC e previa nuova valutazione dell'AIFA,

<sup>19</sup> Cfr., Regolamento RD 1706/38, art. 37 delle Norme di Buona Preparazione della F.U. vigente e del Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003.

anche su istanza del richiedente, i medicinali sono classificati in una o più categorie che, a eccezione dei farmaci di automedicazione, sono assoggettate a prescrizione medica ovvero a dispensazione con ricetta medica<sup>20</sup>.

La dispensazione, può avvenire secondo due modalità ovvero con due tipologie di ricette mediche con diversa valenza amministrativa:

1) **Ricetta con oneri completamente a carico del paziente (regime privatistico).**

In questo caso si tratta di una transazione in farmacia tra farmacista e cittadino per l'acquisizione dei medicinali occorrenti, con l'autorizzazione scritta del medico.

2) **Ricetta con oneri a carico del Servizio Sanitario Nazionale (regime convenzionale).**

In questo caso si tratta di una transazione in farmacia tra farmacista e cittadino per l'acquisizione dei medicinali occorrenti, con l'autorizzazione scritta del medico convenzionato su Ricettario del Servizio Sanitario Nazionale.

La ricetta medica rappresenta un documento indispensabile al rapporto interprofessionale tra medico e farmacista e consente l'accesso al farmaco da parte del cittadino in farmacia. Del resto, **la ricetta medica ha una valenza sia di natura tecnico-scientifica, sia di natura giuridica.**

Da un punto di vista tecnico scientifico, la ricetta rappresenta l'espressione finale del momento diagnostico e, quindi, terapeutico dell'atto medico per curare l'ammalato.

Per comprendere, invece, gli aspetti giuridici è necessario richiamare la sentenza n. 3214 della Corte Suprema di Cassazione del 27 novembre 1962 che definisce la ricetta medica «un'autorizzazione scritta del medico, destinata a disporre la consegna all'acquirente del medicinale da parte del farmacista, il quale, in deroga alla disciplina ordinaria sul commercio, è l'unico autorizzato ad effettuarla»<sup>21</sup>. In altre parole, la ricetta medica ha un valore autorizzativo e non di precetto del medico in quanto la spedibilità in farmacia è regolata dalla conformità della ricetta stessa alle disposizioni amministrative e ai regolamentari che ne disciplinano la compilazione<sup>22</sup>. Per tali ragioni, in caso di errore da parte del medico o del farmacista, la ricetta può costituire elemento probatorio in sede processuale al fine di stabilire eventuali responsabilità di tipo amministrativo, civile, penale e disciplinare.

La ricetta medica, infine, costituisce, per il farmacista, titolo contabile valido per richiedere alla Azienda Sanitaria Locale il rimborso alla farmacia che ha erogato la prestazione.

***Per saperne di più***

**LA RICETTA MEDICA**

La ricetta medica racchiude tutte le nozioni terapeutiche, generali e particolari che il medico possiede in rapporto a un particolare stato di malattia. La ricetta, nella sua stesura, consta delle seguenti parti:

- a) l'intestazione, in cui sono presenti i dati del medico prescrittore, la data di compilazione, e, a volte, il nome e cognome del paziente con, se occorre, diagnosi;
- b) la prescrizione, in cui sono presenti il simbolo "R" o "Rp" (recipe), il simbolo "Pr" (prendi) o "Sp" (spedisci), e riporta il nome del/dei medicinale/i, la forma farmaceutica, il dosaggio del farmaco e la posologia;
- c) le istruzioni al farmacista (se preparazione magistrale);
- d) le istruzioni per il malato o per chi se ne occupa. Generalmente sono indicate col simbolo "S" (somministra) e riguardano la posologia/quantità del/dei medicinale/i che l'ammalato deve prendere pro-dose, quante volte al giorno, modo e tempo di somministrazione (per esempio, prima, durante, dopo i pasti), via di somministrazione (per esempio per i.m., e.v., locale, eccetera);
- e) la firma del medico chiude la ricetta.

La ricetta, pertanto, è spedibile in farmacia soltanto se la compilazione è conforme alle disposizioni amministrative e regolamentari. La ricetta può essere "ordinaria" o "magistrale".

La ricetta si chiama "semplice" se la prescrizione è limitata a un solo medicinale; se riporta nomi di più medicinali, è detta "composta".

La ricetta medica può essere redatta dal medico su ricettario personale (cosiddetta ricetta bianca) o su ricettario del SSN se convenzionato (MMG o PLS).

## 5.7 RICETTA NON RIPETIBILE

I medicinali soggetti a prescrizione medica non ripetibile (RNR) sono farmaci che possono determinare, se impiegati in maniera indiscriminata, stati tossici fino a provocare gravi rischi per la salute del paziente.

I medicinali, la cui vendita è subordinata a presentazione di RNR, sono riportati nella Tabella n. 5 della F.U. vigente. La RNR è indispensabile anche per i preparati allestiti in farmacia contenenti sostanze soggette alla Legge 376/2000 sul doping, nonché ricette magistrali contenenti veleni o sostanze stupefacenti di cui al T.U. Stupefacenti (in particolare con riferimento alla Tabella dei Medicinali, Sezione B). La RNR ha una validità di trenta giorni dalla data di redazione e sarà trattenuta dal farmacista.

## 5.8 PRESCRIZIONI MEDICINALI OFF-LABEL

L'espressione off-label (dall'inglese "al di fuori dell'etichetta") definisce un uso non convenzionale dei medicinali, cioè un impiego diverso dalle indicazioni di legge, così come riportato nelle schede tecniche e nei foglietti illustrativi, che può variare per quantità, qualità o metodo di conduzione della terapia<sup>23</sup>. Si tratta di una pratica ampiamente diffusa tra la classe medica, particolarmente in aree terapeutiche critiche quali quella psichiatrica o oncologica, oppure per molecole ampiamente conosciute per le quali nuove evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo, cioè non approvate da un punto di vista regolatorio.

Il medico può prescrivere un farmaco off-label rispettando i seguenti requisiti:

- mancanza di valida alternativa terapeutica da dati documentabili;
- consenso informato del paziente;
- assunzione di responsabilità del medico;
- presenza di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale;
- non disponibilità alla cessione per "uso compassionevole" da parte della ditta produttrice.

Tali requisiti evidenziano il carattere di eccezionalità di una prescrizione off-label, per cui la scelta da parte del medico di scegliere questo tipo di prescrizione non può essere generalizzata e adottata come prassi, ma deve essere circoscritta in relazione a ipotesi specifiche.

Da un punto di vista normativo la prescrizione off-label di un farmaco è regolato dalla Legge n. 94 dell'8 aprile 1998, conosciuta anche come "Legge Di Bella"<sup>24</sup>, in quanto nasce come conversione di un Decreto maturato in un momento particolarmente. L'art. 3 c. 1 di questa legge sancisce il principio generale secondo il quale l'attività curativa del medico è reputata pienamente legittima soltanto se «nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie ed alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità»<sup>25</sup>. Questa normativa definisce anche i casi in cui può essere effettuata la prescrizione di un farmaco off-label, circoscrivendone ambiti e limiti di applicazione:

in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per

<sup>23</sup> Su questo argomento e su tutti quelli trattati in questo paragrafo si rinvia a Novellino E., Iadevaia V. 2012. *La gestione Tecnico-Professionale della Farmacia*. Milano: Puntoeffe edizioni, vol. I, cap. 17, pp. 745-772.

<sup>24</sup> La Legge n. 94 dell'8 aprile 1998 è conosciuta come "Legge Di Bella" poiché fu approvata durante il caso mediatico sollevatosi intorno al "Multitratamento" teorizzato da Luigi Di Bella, con l'obiettivo di razionalizzare e contenere la spinta emotiva a prescrizioni dall'efficacia non ufficialmente riconosciute.

<sup>25</sup> Art. 3 c. 1 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del D.L. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale<sup>26</sup>.

È bene precisare in proposito che, qualora si prescriva al di fuori delle regole fissate nella scheda tecnica, in caso di contenzioso insorto tra medico e paziente, è onere del proscrittore dimostrare terapeuticità e sicurezza d'impiego di un medicinale; in tali casi non si possono riversare sull'autorità regolatoria né sulla casa produttrice del medicinale eventuali responsabilità civili o penali.

L'art. 5 c. 1 stabilisce che il medico può prescrivere anche preparati magistrali a base di principi attivi descritti nella Farmacopea dei Paesi dell'Unione Europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione Europea. Tuttavia, permangono i divieti e le limitazioni stabiliti dal Ministero della Salute per esigenze di tutela della salute pubblica.

È consentita la prescrizione di preparazioni magistrali a base di principi attivi già contenuti in specialità medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confermata per motivi non attinenti ai rischi di impiego del principio attivo<sup>27</sup>.

Altro aspetto molto importante fissato da questa legge è quello relativo al consenso informato, per il quale

il medico deve ottenere il consenso del paziente al trattamento medico e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea. Nella ricetta il medico dovrà trascrivere, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato<sup>28</sup>.

Infine, è previsto che questo tipo di ricette devono essere trasmesse mensilmente in originale o in copia dal farmacista all'ASL o all'azienda ospedaliera, che le inoltrano al Ministero della sanità per le opportune verifiche<sup>29</sup>.

<sup>26</sup> Art. 3 c. 2 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

<sup>27</sup> Art. 5 c. 2 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

<sup>28</sup> Art. 5 c. 3 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

<sup>29</sup> Cfr., art. 5 c. 4 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

# Capitolo Sesto

## Cannabis terapeutica, percorso normativo e prescrizioni magistrali del medico

### 6.1 INQUADRAMENTO NORMATIVO SULL'USO MEDICO DELLA CANNABIS

Nel lungo percorso legislativo che ha definito l'attuale quadro normativo sulle sostanze stupefacenti, la Cannabis ha avuto collocazioni tabellari alterne e, per tale ragione, sono state diverse anche le valutazioni per il suo uso in terapia.

Le infiorescenze di Cannabis sono, infatti, tabellate come stupefacenti e il loro utilizzo in terapia è soggetto ad autorizzazione preventiva, come previsto sia dalla Convenzione Unica sugli Stupefacenti dell'Organizzazione delle Nazioni Unite sia dalla normativa italiana vigente raccolta nel T.U. Stupefacenti<sup>1</sup>. In particolare, con il **Decreto Ministeriale del 18 aprile 2007**, il Ministro della Salute ha provveduto a inserire nella Tabella II (oggi Tabella dei Medicinali), Sezione B, i seguenti cannabinoidi di sintesi: il  $\Delta^9$ -THC, il Trans- $\Delta^9$ -THC (Dronabinol) e il Nabilone<sup>2</sup>. Questo orientamento è stato successivamente integrato con il decreto del 23 gennaio 2013<sup>3</sup> che ha inserito nella Tabella II (oggi Tabella dei Medicinali), Sezione B, «i medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture)»<sup>4</sup>.

Il Decreto Ministeriale del 18 aprile 2007 ha rappresentato un'importante innovazione sul piano legislativo poiché ha permesso di utilizzare nella terapia farmacologica (terapia del dolore, Sclerosi Multipla) i medicinali a base di Cannabis riportati nel decreto, il cui approvvigionamento avveniva, così come oggi, con la procedura d'importazione da quei Paesi in cui tale prodotto di sintesi è regolarmente in commercio (figura 1).

<sup>1</sup> Cfr., artt. 13 e 14 T.U. Stupefacenti.

<sup>2</sup> Il  $\Delta^9$ -THC, il Dronabinol e il Nabilone sono alla base di medicinali utilizzati come adiuvanti nella terapia del dolore, anche al fine di contenere i dosaggi dei farmaci oppiacei e nel trattamento di patologie neurodegenerative quali la Sclerosi Multipla.

<sup>3</sup> Nell'iter preparativo di questo decreto è stato tenuto in grande considerazione l'art. 1 del Codice Comunitario in cui vengono ripartite le definizioni di medicinale di origine vegetale, di sostanze vegetali e di preparazioni vegetali (si veda § 5.2).

<sup>4</sup> Art. 1, Decreto del Ministero della Salute del 23 gennaio 2013. È interessante sottolineare che il Ministero della Salute nel redigere questo articolo ha tenuto in considerazione la cinquantesima edizione della "Yellow list", vale a dire «la lista delle sostanze stupefacenti sotto controllo internazionale, predisposta dalla International Narcotics Control Board, in conformità a quanto previsto dalla Single Convention on Narcotics Drugs, adottata a New York il 30 marzo 1961, come emendata con protocollo adottato a Ginevra il 25 marzo 1972, che ha introdotto nella descrizione della Cannabis le preparazioni vegetali impiegate nei medicinali a base di estratti di Cannabis preparati industrialmente» (*ibidem*).

**MODELLO DI RICHIESTA DI PERMESSO DI IMPORTAZIONE DI MEDICINALI STUPEFACENTI  
NON REGISTRATI IN ITALIA O CARENTI SUL MERCATO NAZIONALE**

(D.M. 11/02/1997 e successive modificazioni ed integrazioni)

**COMPILARE TUTTI I CAMPI E INVIARE AL**

Ministero della Salute  
Direzione Generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure  
Ufficio Centrale Stupefacenti  
Via Giorgio Ribotta 5 – 00144 Roma    PEC: [dgdmdm@postacert.sanita.it](mailto:dgdmdm@postacert.sanita.it)  
FAX 06 59943226

**INDIRIZZO COMPLETO DELLA  
STRUTTURA SANITARIA RICHIEDENTE:** .....

(farmacia ospedaliera/ farmacia territoriale/casa di cura \*)

Indirizzo a cui inviare il permesso (se diverso da quello del richiedente)

**FARMACISTA REFERENTE PER LA RICHIESTA:** Dott.....

Tel: ..... e-mail .....

Fax: ..... PEC .....

**DENOMINAZIONE E INDIRIZZO COMPLETO DELLA DITTA ESTERA ESPORTATRICE:**

**DOGANA DI INGRESSO NEL TERRITORIO ITALIANO:** .....

**MEDICO RICHIEDENTE:** Dott.....

**INFORMAZIONI SUL MEDICINALE**

- NOME COMMERCIALE: .....
- DENOMINAZIONE PRINCIPIO ATTIVO: .....
- FORMA FARMACEUTICA: .....
- DOSAGGIO: .....
- CONFEZIONI DA (numero di unità per confezione) .....
- NUMERO CONFEZIONI RICHIESTE: .....
- POSOLOGIA PRESCRITTA (escluso per la ketamina) .....

**DICHIARAZIONE A CURA DEL MEDICO RICHIEDENTE**

Il sottoscritto.....

Dichiara che il medicinale:

- è posto regolarmente in vendita nel paese di provenienza;
- non è sostituibile con altri medicinali registrati in Italia e non sono disponibili al momento alternative terapeutiche;
- verrà impiegato sotto la sua diretta responsabilità, per n. .... pazienti già individuati, dopo aver ottenuto il consenso informato scritto dei pazienti stessi o, in caso di minori o incapaci, di chi esercita la patria potestà e che le generalità dei pazienti e i documenti relativi al consenso informato saranno in possesso dello scrivente medico curante;
- il quantitativo richiesto è necessario per una cura non superiore a 90 giorni, per ogni singolo paziente.

**IL MEDICO  
(firma e timbro personale)**

**IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO DI FARMACIA (\*)  
(firma e timbro personale)**

(\*) Se la struttura sanitaria richiedente è una Casa di Cura priva della farmacia interna la firma deve essere del Direttore Sanitario.

Figura 1 – Modello di permesso di importazione di medicinali stupefacenti non registrati in Italia o carenti sul mercato nazionale

Con il Decreto Ministeriale del 23 gennaio 2013, il Ministero della salute ha disposto l’inserimento nella Tabella II, Sezione B (oggi Tabella dei Medicinali), dei medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte), confermando la possibilità di utilizzare in terapia, non solo il  $\Delta$ 9-tetraidrocannabinolo (THC) e il Cannabidiolo (CBD), ma anche i composti vegetali che lo contengono. L’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con la Determina n. 387 del 9 aprile 2013 ha inoltre autorizzato l’immissione in commercio del medicinale per uso umano, il Sativex, a base di due estratti di Cannabis, contenenti  $\Delta$ 9-tetraidrocannabinolo (THC) e Cannabidiolo (CBD).

Con la **Legge n. 79 del 2014** è stato riconfermato l'art. 14 del T.U. Stupefacenti e la Cannabis è così presente sia nella Tabella II (quella delle droghe cosiddette leggere), sia nella Tabella dei Medicinali, Sezione B<sup>5</sup>. In questa norma sono stati tuttavia imposti alcuni veti:

- Il **divieto di coltivazione** di piante del genere Cannabis e delle piante comprese nelle Tabelle I e II di cui all'art. 14, a uso farmaceutico, per tutti i soggetti non autorizzati (art. 26 del T.U.) a eccezione della canapa coltivata esclusivamente per la produzione di fibre o per altri usi industriali, diversi da quelli di cui all'art. 27 del T.U., consentiti dalla normativa dell'Unione Europea. Ai trasgressori vengono applicate sanzioni penali previste dall'art. 73 del T.U. Stupefacenti.
- Il **divieto di propaganda pubblicitaria** di sostanze e preparazioni comprese nelle tabelle previste dall'art. 14 anche se effettuata in modo indiretto (art. 84).

Con il decreto del 9 novembre 2015 è stato, infine, avviato un progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis. In tal modo è stata autorizzata la coltivazione delle piante di Cannabis per la produzione di medicinali<sup>6</sup> (figura 2).

---

30-11-15 GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA *Serie generale* - n. 279

---

### Decreto del Ministero della Salute del 9 novembre 2015

#### Art. 1

1. Il Ministero della Salute, Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio centrale stupefacenti, nel rispetto delle attribuzioni ad esso conferite dal decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, di approvazione del Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, e successive modificazioni, svolge, anche in qualità di organismo statale per la Cannabis ai sensi degli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti adottata a New York il 30 marzo 1961, come emendata dal Protocollo di Ginevra del 25 marzo 1972, ratificata e resa esecutiva in Italia in base alla Legge 5 giugno 1974, n. 412, le seguenti funzioni:

- a) **autorizza la coltivazione delle piante di Cannabis da utilizzare per la produzione di medicinali di origine vegetale a base di Cannabis, sostanze e preparazioni vegetali;**
- b) individua le aree da destinare alla coltivazione di piante di cannabis per la produzione delle relative sostanze e preparazioni di origine vegetale e la superficie dei terreni su cui la coltivazione è consentita;
- c) importa, esporta e distribuisce sul territorio nazionale, ovvero autorizza l'importazione, l'esportazione, la distribuzione all'ingrosso e il mantenimento di scorte delle piante e materiale vegetale a base di Cannabis, ad eccezione delle giacenze in possesso dei fabbricanti di medicinali autorizzati;
- d) provvede alla determinazione delle quote di fabbricazione di sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis sulla base delle richieste delle Regioni e delle Province autonome e ne informa l'International Narcotics Control Boards (INCB) presso le Nazioni Unite.

2. I coltivatori autorizzati ai sensi del comma 1, lettera a), consegnano il materiale vegetale a base di cannabis, nei tempi e modi definiti nel provvedimento di autorizzazione alla coltivazione, al Ministero della Salute, Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio centrale stupefacenti, che provvede alla destinazione del materiale stesso alle officine farmaceutiche autorizzate per la successiva trasformazione in sostanza attiva o preparazione vegetale, entro quattro mesi dalla raccolta.

*Figura 2 - Art. 1, Decreto del Ministero della Salute del 9 novembre 2015*

<sup>5</sup> Su tale questione si riveda il secondo capitolo di questo libro dove questa norma è analizzata in maniera più approfondita.

<sup>6</sup> Cfr., art. 1, Decreto del Ministero della Salute del 9 novembre 2015 (il testo completo di questa norma è consultabile anche in appendice di questo volume).

## 6.2 IL PROGETTO CANNABIS FM2

Con il Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015 è stato, dunque, **avviato un progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis** prodotta nello stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (SCFM).

Il progetto ha l'obiettivo di garantire ai pazienti a cui vengono prescritte preparazioni magistrali di origine vegetale a base di Cannabis un accesso unitario su tutto il territorio nazionale a tali cure ed evitare il ricorso a prodotti non autorizzati, contraffatti o illegali, nonché di consentire l'accesso a tali terapie a costi adeguati, rendendone meno onerosa l'erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale e/o del cittadino.

La scelta di affidare la produzione all'SCFM è motivata dal fatto che lo stabilimento rientra fra gli impianti facenti capo all'Agenzia Industrie Difesa che opera sotto la vigilanza del Ministero della Difesa e coniuga le capacità chimico-farmaceutiche di officina di produzione alle garanzie di affidabilità e sicurezza militare.



*Figura 3 - Confezione di Cannabis FM2*

Il Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015 disciplina pertanto l'intera materia relativa alla Cannabis per uso medico, dalle prescrizioni alle garanzie necessarie per la produzione nazionale di Cannabis, dalla coltivazione alle quote di fabbricazione di sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis con obbligo di informazione all'International Narcotics Control Board (INCB) presso le Nazioni Unite. Nel "disciplinare tecnico", rivolto ai medici e ai farmacisti per consentire l'uso medico della Cannabis in maniera omogenea in Italia, sono pertanto definite le disposizioni relative:

- al sito di produzione della sostanza attiva;
- la stima della produzione di Cannabis e controlli sulla coltivazione;
- l'appropriatezza prescrittiva e modalità di dispensazione;
- l'uso medico della Cannabis (proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche, effetti collaterali e avvertenze, posologia e istruzioni per l'uso);
- sistema di fitosorveglianza;
- il costo di produzione della sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis.

La produzione farmaceutica di Cannabis per uso medico è realizzata esclusivamente utilizzando piante riprodotte mediante sistemi di riproduzione agamica, per garantire la massima uniformità e standardizzazione dei prodotti ottenuti. Esistono, infatti, «diverse linee genetiche di Cannabis che contengono concentrazioni differenti dei principi farmacologicamente attivi e, conseguentemente, producono effetti diversi; pertanto, gli impieghi ad uso medico verranno specificati dal Ministero della salute, sentiti l'Istituto superiore di sanità e l'AIFA per ciascuna linea genetica di Cannabis»<sup>7</sup>. Il nome di questa sostanza impiegata per le preparazioni magistrali è **Cannabis FM2** che la nota ministeriale del 22 febbraio del 2017 precisa essere «costituita da infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate, con granulometria inferiore a 4 mm, contenenti precursori acidi del  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo (THC) corrispondenti a una **percentuale di THC compresa tra il 5 e l'8%** e ad una **percentuale di cannabidiolo (CBD) compresa tra il 7,5 e il 12%**. Inoltre, sono presenti, in percentuale inferiore all'1%, cannabigerolo, cannabicromene e tetraidrocannabivarina»<sup>8</sup>.

Il Ministero della Salute, sempre in questa nota, evidenzia, infine, che la disponibilità in commercio della Cannabis FM2 consente non solo al medico la prescrizione di questa sostanza, ma garantisce anche ai pazienti che devono assumerla la sicurezza necessaria di qualità, a un costo inferiore rispetto ai prodotti di importazione<sup>9</sup>.

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.

### 6.3 POSSIBILI IMPIEGHI DI CANNABIS A USO MEDICO

I numerosi studi che negli ultimi hanno dimostrato l'efficacia dell'uso medico della Cannabis e dei suoi componenti sono stati alla base della sperimentazione che ha condotto alla produzione di Cannabis FM2. A questo proposito, nel già citato decreto del 9 novembre 2015 si afferma:

Gli impieghi di Cannabis ad uso medico sono presenti in studi clinici controllati, studi osservazionali, nelle revisioni sistematiche e nelle metanalisi della letteratura internazionale indicizzata. I risultati di questi studi **non sono conclusivi** sull'efficacia dell'uso medico della Cannabis (...), le evidenze scientifiche sono di qualità moderata o scarsa, con risultati contraddittori e non conclusivi, mancano, inoltre dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio per la cannabis, **tuttavia vi è l'indicazione a proseguire nelle ricerche per ottenere evidenze definitive**. (...) Sarà quindi necessario, dopo un tempo adeguato di uso della Cannabis nelle patologie di seguito indicate, riconsiderare gli impieghi suddetti alla luce di trials clinici che in maniera rigorosa evidenzino su un numero significativo di soggetti trattati la reale efficacia della cannabis ad uso medico. In considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, che dovranno essere 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<sup>10</sup>.

<sup>7</sup> Disciplinare tecnico del Decreto del Ministero della Salute del 9 novembre 2015.

<sup>8</sup> Nota del Ministero della Salute del 22 febbraio 2017, <[http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=mik6CKMMml3IxByBpJa9Ew\\_\\_.sgc4-prd-sal?anno=2017&codLeg=58262&parte=1%20&serie=null](http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=mik6CKMMml3IxByBpJa9Ew__.sgc4-prd-sal?anno=2017&codLeg=58262&parte=1%20&serie=null)>.

<sup>9</sup> Cfr., *ibidem*.

<sup>10</sup> Decreto del Ministero della Salute del 9 novembre 2015.

Nel disciplinare tecnico di questo decreto sono riportati i possibili impieghi di Cannabis a uso medico, in particolare:

- **Panalgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore** (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali;
- **Panalgesia 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 e 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<sup>11</sup>.

#### 6.4 TABELLAZIONE DEI MEDICINALI DI ORIGINE VEGETALE E DI SINTESI A BASE DI CANNABIS

Per semplificare la comprensione della numerosa e complessa serie di leggi che nel tempo si sono susseguite, si può, euristicamente, distinguere l'evoluzione della normativa per le preparazioni magistrali di Cannabis vegetale e dei THC di sintesi in due fasi:

- fase ante applicazione Decreto ministeriale del 9 novembre 2015;
- fase post applicazione Decreto ministeriale del 9 novembre 2015.

NORMATIVA ANTE 2015	NORMATIVA POST 2015
- Decreto Ministeriale dell'11 febbraio 1997; - Decreto Ministero Salute del 20 aprile 2005; - Decreto Ministeriale del 31 gennaio 2006 (*)	- Circolare del 23 marzo 2017 istruzioni operative in merito all'applicazione del Decreto Ministeriale del 11 febbraio 1997 (*); - Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015 (*1)
(*) Queste norme regolano l'importazione di materie prime registrate all'estero (si veda tabella 2). (*1) Nelle more della messa a regime della produzione statale di Cannabis FM2 il Ministero della Salute conferma che l'Ufficio Centrale Stupefacenti continuerà ad autorizzare l'importazione di Cannabis a uso medico non disponibile sul territorio nazionale.	

Tabella 1 - Evoluzione normativa sulla cannabis a uso medico

I principi attivi attualmente presenti nella Tabella dei Medicinali sezione B sono dunque stati inseriti nel corso degli anni, con atti normativi differenti. Nella tabella 2 sono elencati i suddetti principi attivi, distinguendo quelli di sintesi da quelli naturali estrattivi da inflorescenze, a cui si aggiunge il Sativex, unico medicinale con AIC a base di estratti vegetali di Cannabis di questo elenco a essere in commercio in Italia dall'aprile del 2013.

<sup>11</sup> Disciplinare tecnico del Decreto del Ministero della Salute del 9 novembre 2015.

<b>MEDICINALI DI ORIGINE VEGETALE E DI SINTESI A BASE DI CANNABIS ATTUALMENTE PRESENTI NELLA TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE B</b>	
<b>A. Medicinali di origine vegetale</b>	<b>B. Medicinali di sintesi</b>
<b>A.1. PRODOTTI D'IMPORTAZIONE</b> - Bedrocan - Bedrobinol - Bediol - Bedica - Bedrolite	- Δ9-THC - Trans-Δ9-THC (Dronabinol), commercializzato negli Stati Uniti d'America come Marinol - Nabilone (Cesamet)
<b>A.2. PRODUZIONE ITALIANA</b> - Cannabis FM2	
<b>A.3. MEDICINALE CON AIC COMMERCIALIZZATO IN ITALIA</b> - Sativex (*)	
(*) È necessario ricordare che il Sativex è l'unica preparazione vegetale (costituita da una miscela di due estratti della Cannabis Sativa, il cannabidiolo (CBD) e Δ9-tetraidrocannabinolo (THC) a essere in commercio in Italia dall'aprile del 2013 con AIC rilasciato dall'AIFA (codice ATC: N 02 BG 10).	

Tabella 2 - Medicinali di origine vegetale e di sintesi attualmente presenti nella Tabella dei Medicinali, Sezione B

### A.1. Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis - prodotti d'importazione

Fino al dicembre 2016, gli unici prodotti vegetali derivati dalle infiorescenze essiccate della Cannabis che potevano essere impiegati per l'allestimento di preparazioni magistrali erano importati in Italia (secondo le procedure del Decreto Ministeriale dell'11 febbraio 1997, aggiornate con la Circolare del 23 marzo 2017) dall'Office for Medicinal Cannabis del Ministero della Salute, del Welfare e dello Sport olandese (tabella 3).

<b>TIPOLOGIE DI SOSTANZE VEGETALI ESPORTATE DALL'OFFICE FOR MEDICINAL CANNABIS DEL MINISTERO DELLA SALUTE, DEL WELFARE E DELLO SPORT OLANDESE</b>			
<b>Cannabis</b>	<b>THC</b>	<b>CBD</b>	<b>Profilo Terpenico</b>
BEDROCAN	≈ 19/22	< 1 %	SATIVA
BEDROBINOL	≈ 12 %	< 1 %	SATIVA
BEDIOL	≈ 6,5 %	≈ 8 %	SATIVA
BEDICA	≈ 14 %	< 1 %	INDICA
BEDROLITE	< 1 %	≈ 9 %	SATIVA

Tabella 3 - Varietà di cannabis terapeutica esportate dall'Office for Medicinal Cannabis del Ministero della Salute, del Welfare e dello sport olandese

Le varietà di Cannabis terapeutica differiscono tra loro per le percentuali di THC e di CBD contenute:

- **Bedrocan**, commercializzato con il nome di Cannabis Flos var. Bedrocan, è una varietà di Sativa con THC tra il 19 e il 22% e CBD minore dell'1%. Il prodotto è sottoforma di infiorescenze essiccate.
- **Bedrobinol**, nome commerciale Cannabis Flos var. Bedrobinol, è una varietà di Sativa con THC tra l'11 e il 13% e CBD minore dell'1%. Il prodotto è sottoforma di infiorescenze essiccate.
- **Bediol**, commercializzato col nome di Cannabis Flos, è una varietà di Bediol granuli costituito da fiori secchi triturati finemente nella dimensione massima di 5 millimetri, con percentuale di THC tra il 5 e il 7% e di CBD al 7,5%, in quantità pari in modo da renderla non psicoattiva.
- **Bedica**, è una varietà di Indica, con THC al 14% e CBD minore dell'1%, commercializzata in granuli triturati, ricca di mircene, un terpene che dona un effetto calmante. Il prodotto è stato immesso sul mercato con il nome di Cannabis Flos Var. Bedica.
- **Bedrolite**, è una varietà non psicoattiva in fase di standardizzazione, con percentuale di THC inferiore all'1% e di CBD di circa il 9%, presente sul mercato con il nome di Cannabis Flos Var. Bedrolite.

Tali prodotti sono sprovvisti di AIC e, dunque, l'approvvigionamento può avvenire solo attraverso due modalità:

- importazione dall'estero secondo le direttive del Decreto Ministeriale dell'11 febbraio 1997 e s.m.i., aggiornato con Circolare Ministeriale del 23 marzo 2017, che consentono l'acquisto di un quantitativo per un trattamento terapeutico **non superiore a novanta giorni**;
- acquisto in Italia tramite i normali canali di distribuzione autorizzati.

Tali prodotti, regolarmente in commercio secondo quanto previsto dalle convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti, risultano tuttavia sprovvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e, pertanto, i medici per la prescrizione devono attenersi agli artt. 3 e 5 della Legge n. 94 del 1998 che regola le prescrizioni off label<sup>12</sup>.

## A.2. Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis – produzione italiana

La Cannabis FM2 Nazionale è prodotta presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze secondo le Good Manufacturing practices (GMP) dell'Unione Europea, in ottemperanza al Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015.

La Cannabis FM2 è costituita da infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate con granulometria inferiore a 4 mm. contenenti precursori acidi del  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo (THC) corrispondenti a una percentuale di THC compresa tra il 5 e l'8% e a una percentuale di Cannabidiolo (CBD) compresa tra il 7,5 e 12%. Inoltre, sono presenti, in percentuale inferiore all'1%, Cannabigerolo, Cannabicromene e Tetraidrocannabivarina. Questo medicinale è disponibile dal dicembre 2016 per prescrizione medica di preparazioni magistrali, che, come per tutte le prescrizioni magistrali a base di Cannabis, essendo off-label, richiede una ricetta non ripetibile la cui validità è di trenta giorni e l'osservanza delle norme della già citata Legge n. 94 del 1998.

## A.3. Medicinali di origine vegetale con AIC commercializzato in Italia

Il Sativex, in commercio in Italia dall'aprile del 2013 con AIC rilasciato dall'AIFA (Codice ATC: N 02 BG 10), è una preparazione vegetale costituita da una miscela di due estratti molli di Cannabis, foglie e fiori, equivalenti a 27 mg/ml di  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo (THC) e 25 mg/ml di Cannabidiolo (CBD).

<sup>12</sup> Su questo argomento di veda anche il § 5.6 di questo libro.

Il Sativex è confezionato in flaconi spray (vetro bruno di tipo I) provvisti di dosatore a pompa che eroga 100 microlitri per spruzzo, contenenti 2,7 mg di THC e 2,5 mg di CBD. È impiegato in terapia per ridurre gli spasmi dolorosi nella sclerosi multipla per somministrazione oromucosale. Ai fini della fornitura è stato classificato come medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (classe H), da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti neurologi.

## B. Medicinali di sintesi a base di Cannabis

I Cannabinoidi di sintesi sono il  $\Delta^9$ -THC, il Trans- $\Delta^9$ -THC e il Nabilone.

Il **Trans- $\Delta^9$ -THC** o **Dronabinol** possiede lo stesso principio attivo del **Marinol** (p.a. in Tabella dei Medicinali, Sezione B), un medicinale commercializzato negli Stati Uniti d'America, dove non è classificato dall'INCB tra le sostanze stupefacenti (Yellow List) ma tra le sostanze psicotrope (Green List). È utilizzato nei casi di perdita di appetito e di peso nei pazienti con AIDS e deve essere prescritto con ricetta non ripetibile.

Il **Nabilone** è il principio attivo del **Cesamet** (p.a. in Tabella dei Medicinali, Sezione B), medicinale commercializzato negli Stati Uniti d'America con indicazioni di antiemetico in corso di chemioterapia.

## 6.5 USO MEDICO DELLA CANNABIS: PRESCRIZIONI MAGISTRALI

La prescrizione di preparazioni magistrali a base di Cannabis per uso terapeutico in campo umano dev'essere effettuata con ricetta da rinnovarsi volta per volta (Ricetta Non Ripetibile) con validità di trenta giorni<sup>13</sup>, redatta in conformità alla normativa nazionale vigente in materia<sup>14</sup>.

Il medico curante indica al paziente le modalità e i tempi di somministrazione del preparato prescritto (che può essere un decotto o un olio per via orale oppure una polvere che può essere inalata con vaporizzatore). Con la sola esclusione del Sativex, non essendo in commercio altri medicinali autorizzati di produzione industriale, la prescrizione deve essere ritenuta off-label e, in questi casi, «il medico deve ottenere il **consenso del paziente** al trattamento medico e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea»<sup>15</sup>.

Le normative relative alle tipologie di ricetta off label e alle modalità per ottenere il consenso informato del paziente sono regolate, come detto in precedenza<sup>16</sup>, dalla Legge n. 94 dell'8 aprile 1998<sup>17</sup>.

<sup>13</sup> Cfr., T.U. Stupefacenti, Tabella dei Medicinali, Sezione B.

<sup>14</sup> Cfr., art. 5, c. 3 e c. 4 della Legge n. 94 dell'aprile 1998 e art. 43, c. 9 del T.U. Stupefacenti.

<sup>15</sup> Art. 5, c. 3, Legge n. 94 dell'aprile 1998.

<sup>16</sup> A questo proposito si veda il § 5.6

<sup>17</sup> In questa legge la parte relativa alla richiesta del consenso al paziente è stata redatta sulle direttrici indicate dall'art. 32 della Costituzione Italiana, il quale garantisce l'inviolabilità della libertà personale anche in relazione alla salvaguardia della propria salute e della propria integrità fisica. Inoltre, la questione del consenso del paziente è presente anche nel Codice di Deontologia Medica in cui «l'acquisizione del consenso o del dissenso è un atto di specifica competenza del medico, non delegabile. Il medico non intraprende né prosegue in procedure diagnostiche e/o interventi terapeutici senza la preliminare acquisizione del consenso informato o in presenza di dissenso informato. Il medico acquisisce in forma scritta e sottoscritta o con altre modalità di pari efficacia documentale, il consenso o il dissenso del paziente, nei casi previsti dall'ordinamento e dal Codice e in quelli prevedibilmente gravati da elevato rischio di mortalità o di esiti che incidano in modo permanente sull'integrità psico-fisica. Il medico tiene in adeguata considerazione le opinioni espresse dal minore in tutti i processi decisionali che lo riguardano» (art. 35, Codice di Deontologia Medica 2014. <<https://portale.fnomceo.it/fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=115184>>).

REQUISITI DEL CONSENSO E DELL'INFORMAZIONE	
<p>Il consenso che il medico acquisisce dal paziente deve rispondere ai seguenti requisiti essenziali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- informato;</li> <li>- consapevole (soggetto capace);</li> <li>- personale (dato dall'interessato);</li> <li>- manifesto (cioè non equivoco),</li> <li>- specifico (relativo all'atto sanitario);</li> <li>- preventivo e attuale;</li> <li>- revocabile (in qualsiasi momento).</li> </ul>	<p>L'informazione che il medico dà al paziente dev'essere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chiara,</li> <li>- comprensibile,</li> <li>- veritiera,</li> <li>- obiettiva,</li> <li>- esaustiva,</li> <li>- bidirezionale,</li> <li>- non imposta.</li> </ul>
<p>Per la validità del consenso è necessario che l'esposizione delle informazioni da parte del sanitario deve essere onesta ma non necessariamente esauriente in ordine ad ogni aspetto di ordine medico-scientifico, in ossequio al diritto del paziente a rifiutare maggiori chiarimenti. Il medico deve farsi, infatti, latore di una "verità semplificata" e commisurata al livello di comprensione che il paziente può avere maturato nello specifico momento storico, ambientale o psicologico, avendo cura di descrivere ogni aspetto significativo della cura prospettata, con particolare riguardo al rapporto rischio-beneficio. Nondimeno alla luce dell'asimmetria conoscitiva esistente tra il medico ed il paziente, ed in ragione della relazione di dipendenza che potrebbe instaurarsi tra i due, occorre rilevare che, la formalizzazione del consenso quand'anche scritto non può comunque comportare una riduzione del livello di responsabilità qualificata che è richiesta al medico, né l'accettazione di un trattamento inadeguato o privo di giustificazione terapeutica</p>	

Figura 4 - Requisiti del consenso e dell'informazione

A titolo di esempio nelle figure 5, 6, 7 e 8 sono riportati dei facsimili delle ricette magistrali relative alle prescrizioni dei prodotti a base di Cannabis.

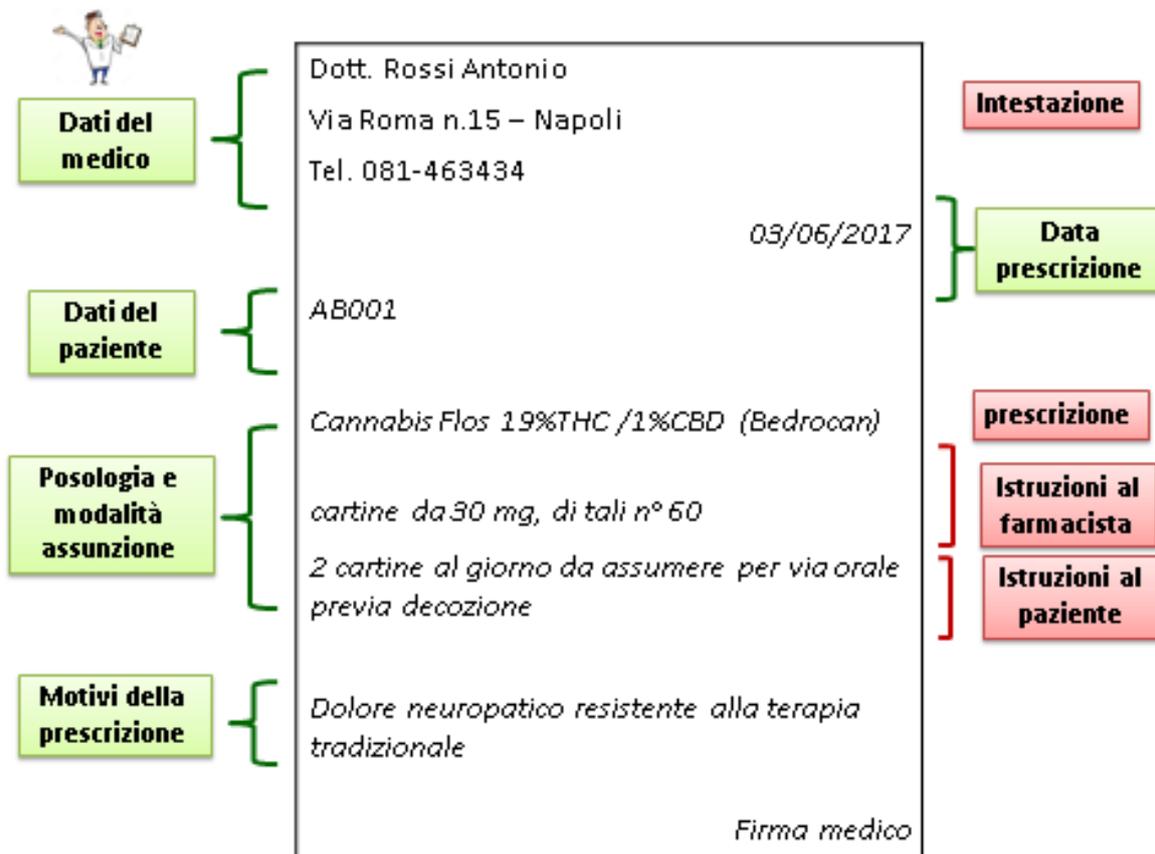


Figura 5 - Facsimile ricetta medica Bedrocan

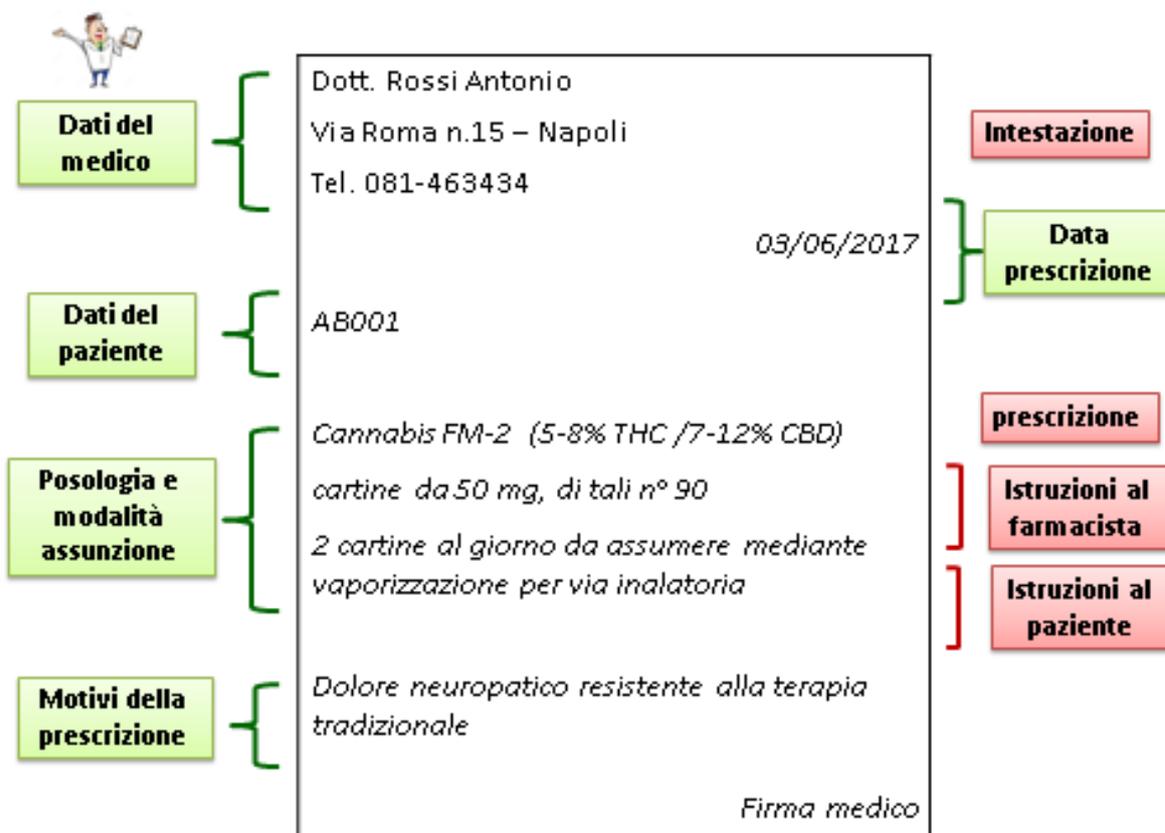


Figura 6 - Facsimile ricetta medica Cannabis FM2

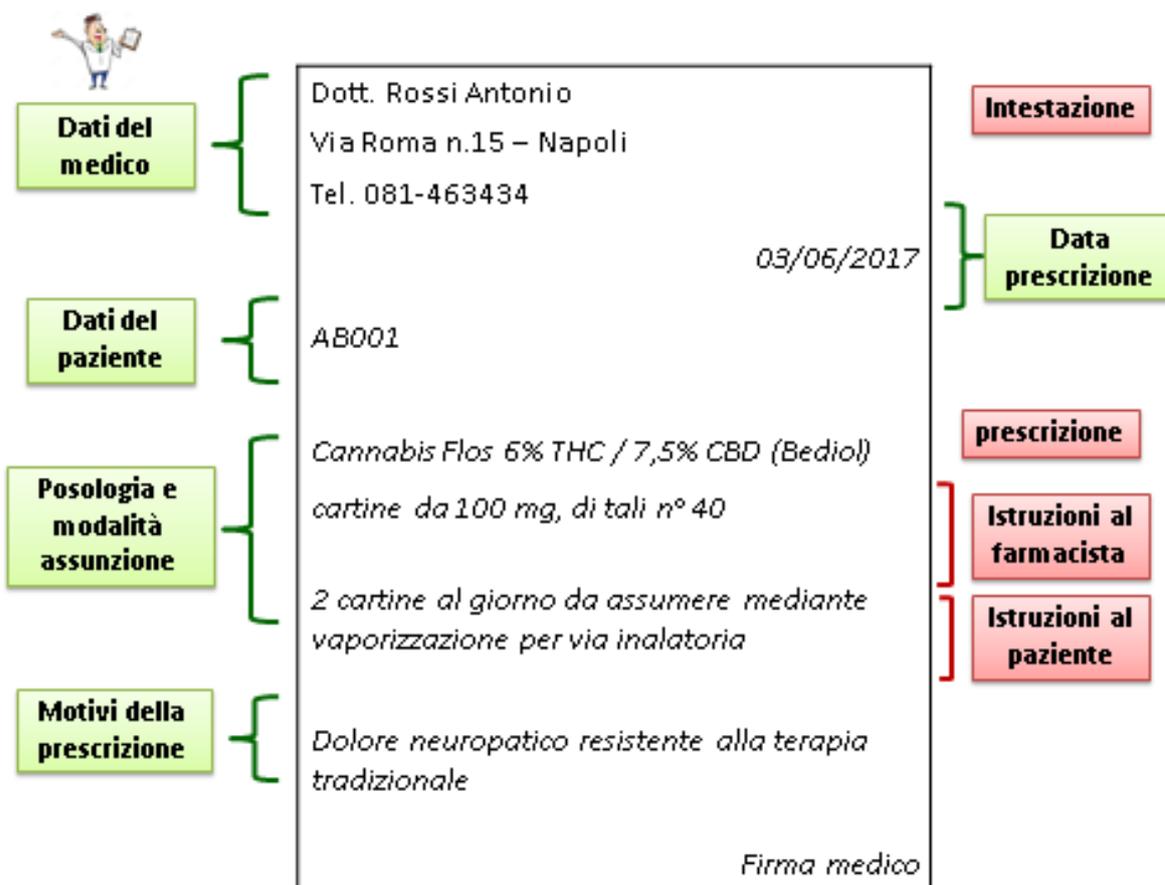


Figura 7 - Facsimile ricetta medica Bediol

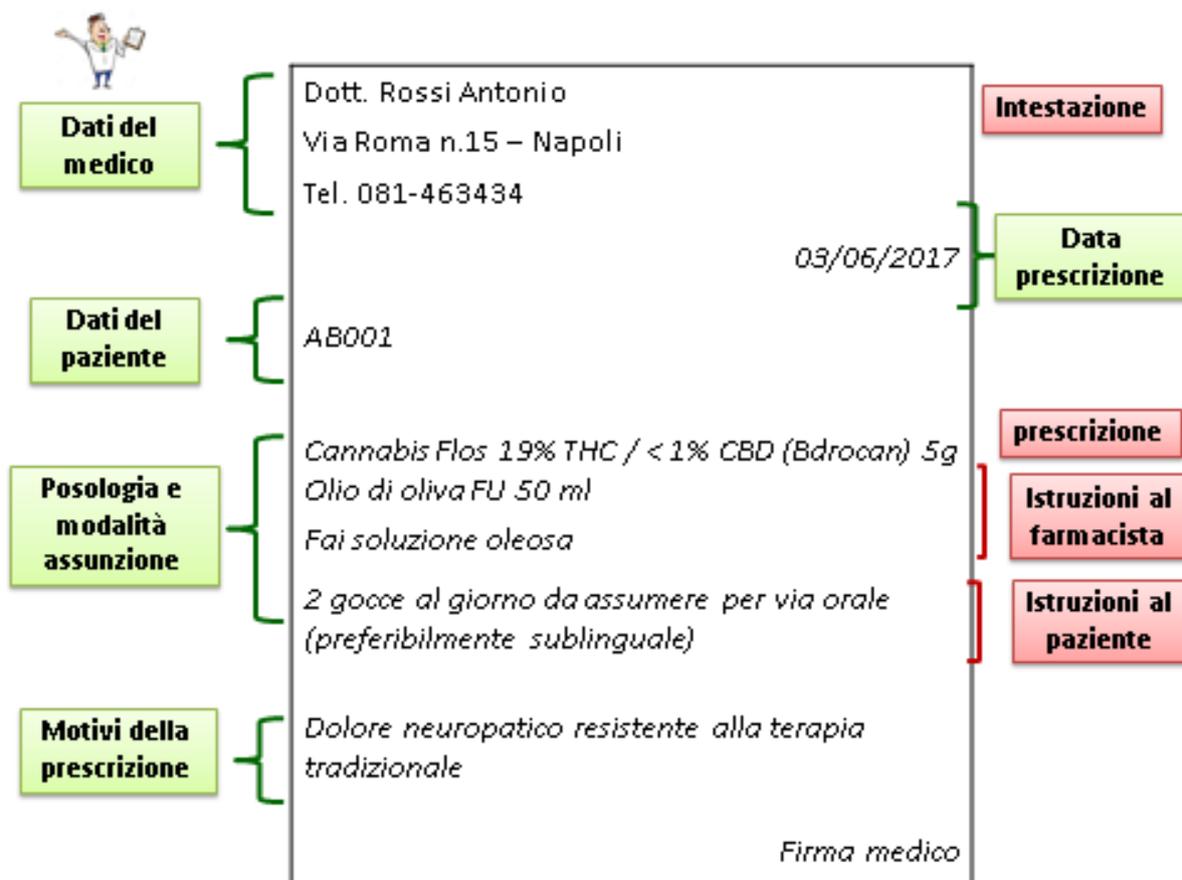


Figura 8 - Facsimile ricetta medica Bedrocan

## 6.6 MONITORAGGIO ED EPIDEMIOLOGIA DELLE PRESCRIZIONI DI CANNABIS

Come previsto nel Progetto Pilota avviato con il Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015, la prescrizione medica di preparazioni magistrali a base di Cannabis deve essere accompagnata da una **scheda raccolta dati** dei pazienti per fini statistici epidemiologici e di monitoraggio. In particolare, nella predetta scheda raccolta dati il medico dovrà riportare il codice anonimo alfanumerico del paziente, l'età, il genere, la posologia espressa in peso della Cannabis, le specifiche esigenze terapeutiche riportate sulla ricetta e gli esiti del trattamento nella patologia trattata (figure 9 e 10).



## Progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di *cannabis*

### Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con *cannabis*

Regione \_\_\_\_\_ ASL \_\_\_\_\_

#### MEDICO PRESCRITTORE

Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_

Recapito telefonico \_\_\_\_\_ Indirizzo mail \_\_\_\_\_

medico ospedaliero/specialista  MMG  
 specializzazione (specificare) \_\_\_\_\_

#### PAZIENTE

Codice alfanumerico \_\_\_\_\_ Et  (anni)   sesso  M  F  
(ai sensi art. 5 comma 3 legge 24/98)

#### PRESCRIZIONE

Cannabis FM2  Cannabis FM19  Importazione (specificare) \_\_\_\_\_

Data inizio terapia           Durata terapia (giorni)

#### Posologia in peso di cannabis

Dose die \_\_\_\_\_

N. somministrazioni / die \_\_\_\_\_

#### Modalit  di assunzione

orale  inalatoria  
 altro (specificare titolo e dosaggio) \_\_\_\_\_

#### Esigenza di trattamento

- analgesia in patologie che implicano spasticit  associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali
- 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
- effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non pu  essere ottenuto con trattamenti tradizionali
- effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDB e nell'anoressia nervosa, che non pu  essere ottenuto con trattamenti standard
- effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali
- riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non pu  essere ottenuta con trattamenti standard
- altro (specificare) \_\_\_\_\_

#### TERAPIA Prima prescrizione prosecuzione terapia sospensione terapia

Proseguimento della terapia  sintomatologia migliorata  sintomatologia stabile

Sospensione della terapia  sintomatologia peggiorata  comparsi effetti indesiderati  sintomatologia stabile

Data sospensione terapia

Impiego attuale della cannabis  sostituisce terapia convenzionale  integra terapia convenzionale

Figura 9 - Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con Cannabis (fronte del documento)

**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/herb/tito/sorveglianza.asp](http://www.epicentro.iss.it/focus/herb/tito/sorveglianza.asp)

osservazioni del medico prescrittore \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Timbro SSN (se convenzionale)

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.

Figura 10 - Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con Cannabis (retro del documento)

Le Regioni e le Province autonome dovranno fornire all'Istituto Superiore di Sanità ogni anno (trimestralmente per i primi ventiquattro mesi) i dati aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di Cannabis. La trasmissione dei dati all'Istituto Superiore di Sanità, 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 medico prescrittore previa registrazione sulla piattaforma web.

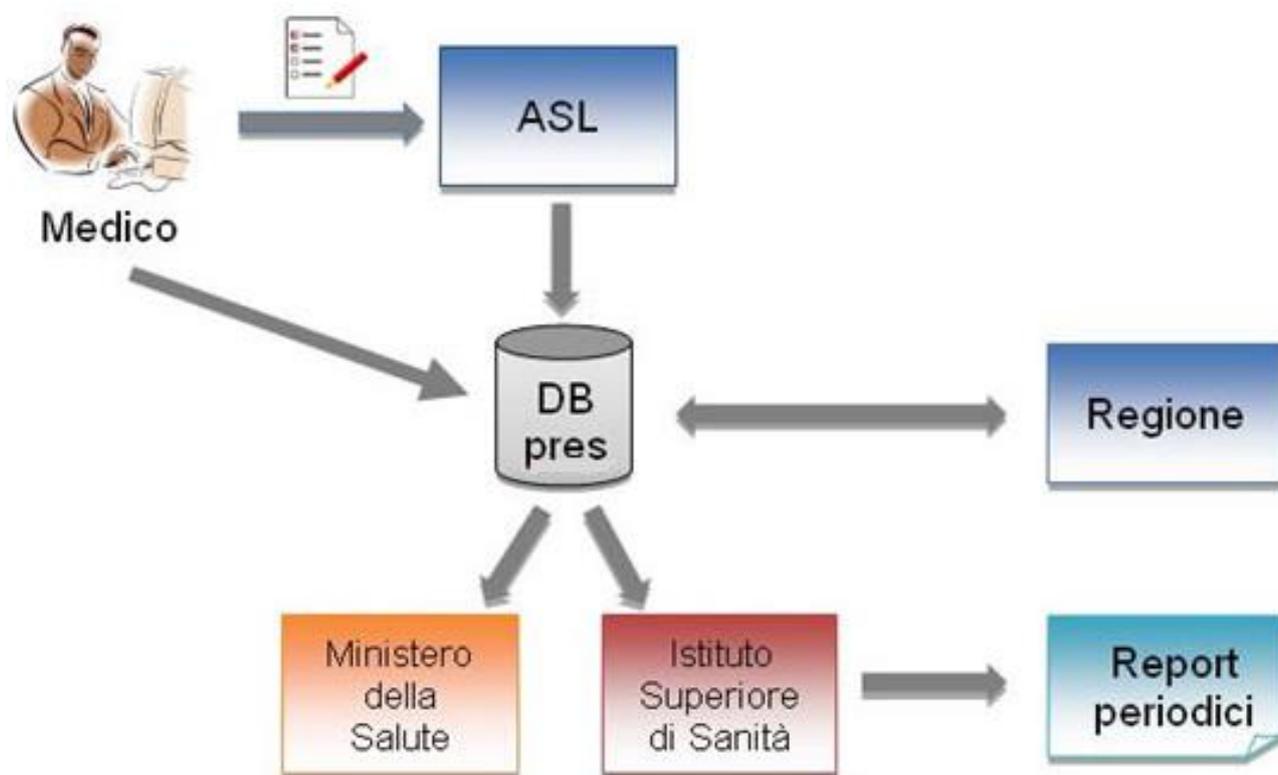


Figura 11 - Flusso informativo per il monitoraggio delle prescrizioni di Cannabis per uso medico

FONTE: PROGETTO PILOTA PER LA PRODUZIONE NAZIONALE DI SOSTANZE E PREPARAZIONI DI ORIGINE VEGETALE A BASE DI CANNABIS. SISTEMI DI MONITORAGGIO DELLE PRESCRIZIONI E DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE<sup>18</sup>

La raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa associate alla somministrazione delle preparazioni magistrali a base di Cannabis sarà effettuata nell'ambito delle attività del Sistema di sorveglianza coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Gli operatori sanitari che osservino una sospetta reazione avversa forniscono dunque tempestiva comunicazione all'Istituto Superiore di Sanità (entro due giorni lavorativi) della reazione attraverso la scheda di segnalazione (allegato B) (figura 12).

<sup>18</sup> Progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis. Sistemi di monitoraggio delle prescrizioni e delle sospette reazioni avverse, in <<http://www.epicentro.iss.it/farmaci/CannabisUsoMedico.asp>>.



Ministero della Salute



Istituto Superiore di Sanità



Agenzia Italiana del Farmaco

<b>SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI</b>				
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI	2. ETÀ*	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI _____ settimana		7. DATA INSORGENZA REAZIONE		
ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI		12. È 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 <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> MORTE	14. ESITO <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 <i>(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>				
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO <input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____		15-b PRODUTTORE		
16. DOSAGGIO / DIE	17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO RICOMPARSA DEI SINTOMI <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 <i>(specificare)</i> _____				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI				
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE				
24. QUALIFICA <input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA		25. DATI DEL SEGNALATORE NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA		

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

Figura 12 - Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa

**RIEPILOGO DEGLI OBBLIGHI DEL MEDICO  
PER LE PRESCRIZIONI DI PREPARAZIONI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS  
(L. 94/98 e D. M. 09.11.2015)**

- Consenso informato scritto del paziente al trattamento medico
- Riferimento numerico o alfanumerico del paziente
- Età e genere del paziente
- Data di redazione
- Timbro e firma
- Prescrizione della sostanza, incluso il titolo dei preparativi attivi
- Forma farmaceutica
- Numero di dosi
- Posologia
- Motivazione della prescrizione o esigenza di trattamento
- Trasmissione scheda dell'ISS della prescrizione alla ASL di appartenenza

*Figura 13 - Riepilogo degli obblighi del medico per le prescrizioni di preparazioni magistrali a base di Cannabis*



# Capitolo Settimo

## Cannabis terapeutica, preparazioni magistrali in farmacia

### 7.1 PREPARAZIONI MAGISTRALI DI CANNABIS IN FARMACIA

Il prodotto vegetale a base di Cannabis, così come tutti gli altri farmaci, deve essere allestito nella forma farmaceutica idonea e appropriata per la somministrazione al paziente; allo stesso modo l'allestimento delle preparazioni magistrali realizzato in farmacia deve avvenire applicando scrupolosamente le "Norme della Buona Preparazione" (NBP) riportate nella F.U.

Nella tabella 1 sono sintetizzati gli obblighi del farmacista per le preparazioni magistrali a base di Cannabis.

<b>OBBLIGHI DEL FARMACISTA PER L'ALLESTIMENTO DI PREPARAZIONI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Verifica dei formalismi della ricetta;</li><li>• Verifica dell'organizzazione del laboratorio galenico della farmacia;</li><li>• Approvvigionamento della materia prima (Cannabis), utilizzando il modello buono acquisto ministeriale;</li><li>• Registrare il quantitativo di prodotto acquistato nel registro di entrata-uscita degli stupefacenti in farmacia (artt. 60 e 62 T.U. Stupefacenti );</li><li>• Allestimento della preparazione magistrale nel rispetto delle N.B.P.;</li><li>• Controllo di qualità del preparato: per esempio, titolazione per l'estratto oleoso (D.M. 9.11.2015), uniformità di massa per le cartine;</li><li>• Inserire nel registro di entrata-uscita stupefacenti, il residuo di lavorazione dell'infiorescenza della Cannabis, accantonarlo, smaltirlo come i medicinali stupefacenti inutilizzati e inviarlo alla distruzione (D.M. 9.11.2015);</li><li>• Confezionamento, etichettatura e tariffazione;</li><li>• Dispensazione in conformità a quanto previsto dagli artt. 44 e 45 (c. 4 e 5) del T.U. Stupefacenti;</li><li>• Annotare data della dispensazione e fornire copia della ricetta al paziente con timbro e firma;</li><li>• Conservare la ricetta per due anni dalla ultima registrazione sul registro entrata-uscita;</li><li>• Trasmettere ogni mese all'ASL di appartenenza copia delle ricette;</li><li>• Fornire al paziente nota tecnica di informazione per la preparazione del decotto secondo istruzioni del Ministero della Salute.</li></ul>

Tabella 1 - Obblighi del farmacista per l'allestimento di preparazioni magistrali a base di Cannabis

## 7.2 APPROVVIGIONAMENTO SOSTANZE DI ORIGINE VEGETALE A BASE DI CANNABIS

L'approvvigionamento di una sostanza di origine vegetale a base di Cannabis inserita nella Tabella dei Medicinali, Sezione B, da parte del farmacista in farmacia avviene, dopo aver acquisito la prescrizione medica, utilizzando il buono acquisto ministeriale, così come abitualmente accade per altri prodotti delle sezioni A, B e C della stessa Tabella<sup>1</sup>.

La Cannabis FM2 prodotta in Italia è acquistabile secondo le modalità riportate in figura 1.

**MODALITÀ DI ACQUISTO DI CANNABIS FM2**  
*Cannabis infiorescenze macinato flacone 5 g*

Per l'acquisto di una determinata quantità di Cannabis FM2 è necessario inviare, all'indirizzo Via Reginaldo Giuliani, 201, 50141, Firenze, i seguenti documenti:

- 1) **Buono acquisto stupefacenti** di cui al Decreto Ministeriale del 18 Dicembre 2006. Sul buono acquisto bisogna riportare la dicitura "Cannabis FM2 (Cannabis infiorescenze macinato, granulometria  $\leq$  4 mm) flacone da 5 g".
- 2) **Ordine di acquisto del farmaco da parte dell'Ente richiedente**. Tale ordine deve obbligatoriamente contenere l'indirizzo di posta elettronica della struttura richiedente, a cui sarà inviata la fattura ed eventuali comunicazioni.

**Nota bene:** ordini d'acquisto senza indirizzo e-mail dell'ente/Ufficio ordinante non verranno evasi.

*Figura 1 - Modalità di acquisto di Cannabis FM2 Nazionale*

Per ciò che concerne i prodotti a base di Cannabis d'importazione, come già ricordato in precedenza, essendo sprovvisti di AIC, per poterne entrare in possesso esistono due modalità:

- importazione dall'estero secondo le direttive del Decreto Ministeriale dell'11 febbraio 1997 e s.m.i. che consentono l'acquisto di un quantitativo per un trattamento terapeutico **non superiore a novanta giorni**;
- acquisto in Italia tramite i normali canali di distribuzione autorizzati.

**DECRETO MINISTERIALE DEL 9 NOVEMBRE 2015**  
*Allegato tecnico rivolto a medici e farmacisti*

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E MODALITÀ DI DISPENSAZIONE

3. Il farmacista acquista la sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis mediante il modello di buono acquisto previsto dal Decreto Ministeriale del 18 dicembre 2006 (art. 38 T.U. Stupefacenti) e ne registra la movimentazione sul registro di entrata uscita degli stupefacenti in farmacia (artt. 60 e 62 del T.U. Stupefacenti). I prodotti in commercio sono:

- **Bedrocan**
- **Bedrobinol**
- **Bedica**
- **Bediol**
- **Bedrolite**

*Figura 2 - Appropriata prescrivibile e modalità di dispensazione delle sostanze di origine vegetale a base di Cannabis*

<sup>1</sup> Su questo argomento si veda anche il § 3.2 di questo libro.

Il farmacista, pertanto, che intende acquistare prodotti a base di Cannabis d'importazione in forma diretta dall'estero dovrà necessariamente attenersi alle norme indicate dal Decreto Ministeriale dell'11 febbraio 1997. Tale decreto stabilisce le regole per l'importazione sul territorio nazionale di farmaci autorizzati in un Paese estero ma non in Italia. L'importazione può avvenire se il medico prescrittore certifica esigenze particolari tali da giustificare il ricorso al medicinale non autorizzato o la mancanza di una valida alternativa terapeutica. Per assicurare la continuità del trattamento terapeutico nei pazienti affetti da patologie croniche, l'articolo 2 del Decreto ministeriale dell'11 febbraio 1997 è stato modificato e pertanto **il periodo del trattamento terapeutico è stato prolungato da trenta a novanta giorni.**

Il Decreto ministeriale del 31 gennaio 2006 apporta la seguente integrazione all'art. 2 del precedente Decreto dell'11 febbraio 1997:

L'importazione di cui al comma 1 è giustificata da oggettivi caratteri di eccezionalità e l'impiego del farmaco deve avvenire nel rispetto, oltre che della normativa in vigore in Italia delle condizioni di uso autorizzate nel paese di provenienza. Nel caso in cui le richieste dello stesso medicinale risultino eccessive rispetto a periodi precedenti, il competente ufficio di sanità marittima, aerea e di frontiera – Ministero della salute, in fase istruttoria, ai fini degli adempimenti di cui agli artt. 3 e 4, è tenuto, ad eccezione dei farmaci orfani e dei farmaci innovativi, a chiedere alla struttura sanitaria e al medico, oltre alla documentazione prevista dal comma 1, ulteriori delucidazioni in merito alla motivazione clinica ed epidemiologica idonea a giustificare nel caso concreto la richiesta<sup>2</sup>.

Il Ministero della Salute il 23 marzo 2017 ha diramato Circolare di istruzioni operative in merito alle applicazioni del Decreto Ministeriale dell'11 febbraio 1997. In premessa, nel suddetto documento è ribadito:

- che secondo i principi generali e le disposizioni vigenti in materia, nessun medicinale può essere commercializzato in Italia senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione a livello comunitario<sup>3</sup>;
- che il ricorso al medicinale **non autorizzato in Italia è consentito soltanto in mancanza di una valida alternativa terapeutica** e la richiesta dev'essere corredata dal consenso informato del paziente e la dichiarazione di utilizzazione del medicinale sotto la diretta responsabilità del medico richiedente.

Per garantire un'uniforme procedura operativa sull'intero territorio nazionale, la Circolare ha stabilito che per l'importazione di medicinali registrati all'estero dovrà farsi esclusivo riferimento a un modello di domanda predisposto dal Ministero, domanda che dovrà essere debitamente compilata, in tutte le parti, dal medico curante (figura 3).

<sup>2</sup> Decreto Ministeriale del 31 gennaio 2006. In particolare, questo Decreto aggiunge al c. 1 dell'art. 2 del Decreto del 1997, un c. 1 bis.

<sup>3</sup> Cfr., art. 6, Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

Allegato

**AL MINISTERO DELLA SALUTE**

USMAF-SASN .....

UNITA' TERRITORIALE .....

**Richiesta di importazione di medicinali ai sensi del D.M. 11/02/1997.**

Il sottoscritto Dr. .... Residente in

..... via ..... tel.

.....

iscritto nell'Albo dell'Ordine dei Medici-Chirurghi di ..... al n.

..... cod. regionale .....

chiede di importare il medicinale (contenente il seguente/i principio/i attivo/i):

.....

nome commerciale: ..... forma

farmaceutica .....

nella quantità di numero ..... confezioni contenenti ..... di farmaco  
cadauna.

prodotto dalla ditta: ..... (specificare il nome dell'azienda)

Precisa che tale medicinale è regolarmente registrato nel Paese di provenienza: .....

per il trattamento di .....

Tale medicinale è indispensabile per la cura del Sig. (iniziali o codice) .....

affetto da: .....

Dichiara altresì che il farmaco:

- non ha valida alternativa terapeutica con altri medicinali registrati in Italia;
- non contiene sostanze stupefacenti o psicotrope;
- non è un emoderivato;
- verrà impiegato sotto la propria diretta responsabilità, dopo aver ottenuto il consenso informato scritto del paziente;
- che le generalità del paziente ed i documenti relativi al consenso informato sono custoditi presso il medico curante per la durata prevista dalla normativa vigente.

Particolari condizioni di conservazione del medicinale:

Temperatura (es. -20°C, da 2 a 8°C, < 25°, <30°, nessuna indicazione): .....

Altro: .....

Luogo e data \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Timbro e firma leggibile del medico

Figura 3 - Domanda per la richiesta di medicinali ai sensi del D.M. 11 febbraio 1997<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Questo modello di domanda è presente anche come allegato n. 10 nel Dispositivo del Ministero della Salute del 12 Dicembre 2005, *Processo operativo rilascio di autorizzazione all'importazione di specialità medicinali*, consultabile in <[http://www.congiocchituoil.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_3111\\_listaFile\\_itemName\\_16\\_file.pdf](http://www.congiocchituoil.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3111_listaFile_itemName_16_file.pdf)> (settembre 2017).

A questo proposito è stato predisposto uno strumento informatico disponibile in Rete, denominato NSIS USMAF<sup>5</sup>. Questo strumento – emanato il 12 dicembre del 2005 dal Ministero della Salute con un documento dal titolo “Processo operativo per il rilascio di autorizzazione all’importazione di specialità medicinali” – consente di sviluppare il processo in maniera obbligata, a cominciare dall’inserimento dei dati riguardanti le richieste di autorizzazione all’importazione delle specialità medicinali, fino all’emissione dell’atto conclusivo (NOS) di autorizzazione all’importazione.

Il sistema NSIS USMAF consente di richiedere l’importazione di specialità medicinali ai sensi del Decreto Ministeriale dell’11 febbraio 1997; di specialità medicinali ai sensi del Decreto Ministeriale dell’8 maggio 2003; di specialità medicinali inserite nella lista di cui all’art. 1, c. 4 della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996; nonché, casi particolari di richieste effettuate da strutture ospedaliere. A tale sistema hanno accesso, tramite accreditamento di sicurezza, oltre al personale dell’USMAF-SASN che esegue il processo, i soggetti esterni richiedenti e gli Uffici dell’Amministrazione centrale e dell’AIFA coinvolti nelle attività a fini di coordinamento o di reportistica. Gli accessi sono rigorosamente limitati agli aspetti di propria competenza, per motivi di riservatezza.

Per effettuare la richiesta online mediante il sistema NSIS USMAF è necessario compilare in modo corretto i fogli notizie informatizzati relativi al presentatore della domanda di importazione (Allegato 1), all’importatore (Allegato 2), al produttore (Allegato 3), allo spedite della merce (Allegato 4), al/ai destinatario/i della merce (Allegato 5). Deve, inoltre, essere riempito il foglio con la specifica descrizione del farmaco e della spedizione (Allegato 6).

La richiesta, infine, nel caso di impossibilità di effettuazione online mediante l’applicativo NSIS USMAF, può essere inviata direttamente alla sede USMAF SASN competente per il punto di ingresso attraverso cui avverrà l’importazione.

### **7.3 REGISTRAZIONE DELLA MOVIMENTAZIONE DEI PRODOTTI DI ORIGINE VEGETALE A BASE DI CANNABIS**

Nell’allegato tecnico del Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015 è precisato che il farmacista acquista la sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis mediante il buono acquisto e, all’arrivo, ne registra la movimentazione sul registro di entrata uscita degli stupefacenti della farmacia, intestando una specifica pagina per ogni varietà di prodotto acquistato<sup>6</sup>. La copia del buono acquisto e relativa fattura sono documenti giustificativi e, pertanto, vanno custoditi e archiviati insieme per un rapido reperimento durante le visite ispettive delle autorità preposte (per esempio, ASL, NAS, Guardia di Finanza).

È necessario ricordare che la materia prima non può essere ceduta dal farmacista come tale (per esempio in contenitori sigillati da 5 grammi di Cannabis FM2) ma deve essere allestita in dose e forma di medicamento e ripartita nelle dosi indicate dal medico proscrittore in ricetta<sup>7</sup>.

### **7.4 ALLESTIMENTO DEL PREPARATO MAGISTRALE A BASE DI CANNABIS**

Il farmacista, rispettando le NBP, può realizzare preparati di origine vegetale a base di Cannabis in più forme farmaceutiche da impiegare in terapia con somministrazione orale o inalatoria (figura 4).

<sup>5</sup> L’acronimo NSIS sta per “Nuovo Sistema Informativo Sanitario” mentre USMAF per “Ufficio di sanità marittima, Aerea e di Frontiera”. SASN sta invece per “Servizi territoriali di Assistenza Sanitaria al Personale Navigante marittimo e dell’aviazione civile” in Italia, mentre NOS sta per “Nulla Osta Sanitario” all’importazione. Gli indirizzi degli USMAF SASN sono consultabili al link [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_4.jsp?lingua=italiano&tema=Prevenzione&area=usmaf](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&tema=Prevenzione&area=usmaf) (settembre 2017).

<sup>6</sup> Cfr., artt. 60 e 62 del T.U. Stupefacenti.

<sup>7</sup> Cfr. art. 14, c. 2 del T.U. Stupefacenti e il Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015, punto 3 dell’allegato tecnico. Si veda, inoltre, su questo argomento anche il § 2.14 di questo libro.

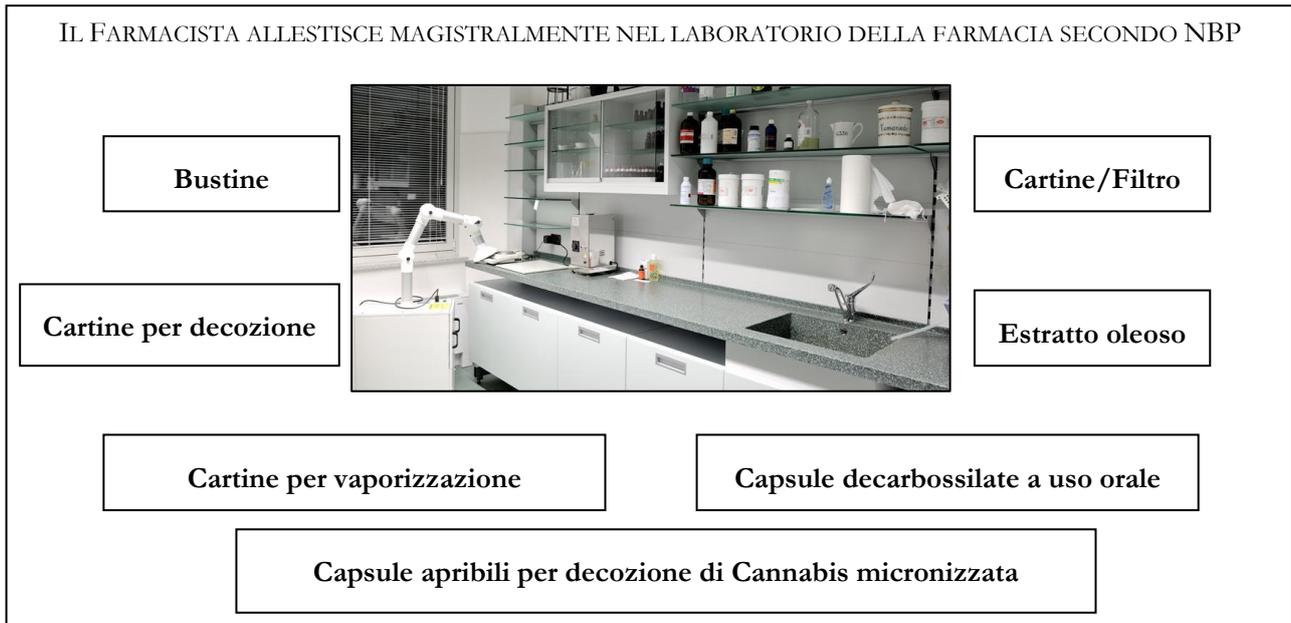


Figura 4 allestimento del preparato magistrale a base di Cannabis

L'adempimento successivo all'allestimento delle suddette preparazioni è il controllo di qualità del prodotto finito. In particolare, deve essere controllata l'uniformità di massa del preparato presente nelle cartine e la titolazione dell'estratto oleoso.

Il Decreto del 9 novembre 2015 richiede, tuttavia, per questo controllo di qualità la dichiarazione di un centro di analisi riconosciuto che attesti le concentrazioni di principi attivi di THC e CBD, in quanto «al momento non esistono studi su eventuali effetti collaterali o tossicità acuta di preparazioni vegetali definite come “olio” o “soluzione oleosa” di Cannabis, che consistono in non meglio specificati estratti di Cannabis in olio e/o altri solventi. Pertanto per assicurare la qualità del prodotto, la titolazione del/i principio/i attivo/i deve essere effettuata per ciascuna preparazione magistrale con metodologie sensibili e specifiche quali la cromatografia liquida o gassosa accoppiate alla spettrometria di massa ovvero il metodo di estrazione deve essere autorizzato ai sensi della normativa vigente»<sup>8</sup>.

Il Governo ha poi delegato le Regioni a legiferare in proprio le specifiche sull'argomento. In figura 4 è riportato, a titolo di esempio, l'art. 2, c. 4, della Legge della Regione Campania dell'8 agosto 2016 n. 27, che si occupa della titolazione degli estratti oleosi di Cannabis.

**Titolazione Estratti Oleosi di Cannabis**  
*Regione Campania*  
*Legge Regionale 8 agosto 2016, n. 27*

“Disposizioni organizzative per l'erogazione dei farmaci e dei preparati galenici a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche nell'ambito del servizio sanitario regionale e promozione della ricerca e di azioni sperimentali prodromiche alla produzione da parte di soggetti autorizzati”.

**Art. 2**

4. In applicazione di quanto stabilito nell'allegato tecnico al decreto del Ministero della salute 9 novembre 2015, al fine di garantire la qualità delle preparazioni magistrali a base di Cannabis, in particolare gli estratti in olio e in altri solventi, la Giunta Regionale, acquisito il parere della Commissione consiliare competente in materia, sottoscrive accordi, nel rispetto del principio di economicità, con i dipartimenti di farmacia delle Università campane o con altri soggetti adeguatamente qualificati, per la titolazione dei principi attivi da effettuarsi per ciascuna delle suddette preparazioni magistrali.

Figura 5 - Art. 2, c. 4, Legge Regionale dell'8 agosto 2016 n. 27

<sup>8</sup> Decreto del 9 novembre 2015, allegato disciplinare, punto 3.

Gli obblighi a cui il farmacista deve attenersi per inviare l'estratto di Cannabis al centro di analisi riconosciuto sono, invece, i seguenti:

- prelevamento di un campione di 1 ml dell'estratto oleoso di Cannabis da inviare al laboratorio di analisi per la titolazione;
- riportare sul registro stupefacenti alla voce “annotazione” della pagina relativa all'infiorescenza, la dicitura “campione da 1 ml in uscita utilizzato per la titolazione”;
- per il trasferimento del campione da titolare dalla farmacia ospedaliera al laboratorio autorizzato della medesima struttura sanitaria, utilizzare i “buoni di movimentazione interna”;
- per il trasferimento del campione da titolare dalla farmacia di comunità al laboratorio esterno autorizzato, utilizzare il “buono acquisto”.

Altro aspetto da evidenziare per la preparazione dell'estratto oleoso di Cannabis è l'obbligo della distruzione del materiale residuo di lavorazione delle infiorescenze di Cannabis, la cui procedura è riportata in figura 6.

#### **PROGETTO PILOTA STATALE PER LA CANNABIS A USO MEDICO**

La sostanza attiva vegetale dopo l'estrazione, deve essere distrutta a seguito delle procedure di constatazione da parte della ASL competenti per territorio, come per i medicinali scaduti e inutilizzabili.

**Questa procedura richiede l'apertura di una nuova pagina del registro di entrata e uscita degli stupefacenti intestata “residuo di lavorazione infiorescenze di Cannabis”.**

La pagina del Ministero della salute relativa alla Cannabis ha subito la seguente modifica :

*La sostanza attiva vegetale, dopo l'estrazione, deve essere accantonata e smaltita come i medicinali inutilizzabili, ritenendo che la pianta esausta possa ancora contenere una certa percentuale di THC si consiglia, qualora si intenda non ricaricarla sul registro stupefacenti nella pagina dedicata, un'opportuna inattivazione del residuo derivante dall'estrazione in olio, prima di smaltirlo secondo le normali procedure previste per i medicinali inutilizzabili.*

*Figura 6 - Progetto pilota statale per la Cannabis a uso medico*

Sebbene l'oleolito di Cannabis costituisca una forma farmaceutica che si è rivelata di estrema praticità per la somministrazione al paziente, le articolate procedure da seguire per la sua realizzazione (quali l'obbligo della titolazione, le difficoltà logistiche e i costi elevati della titolazione) potrebbero, tuttavia, ostacolare l'allestimento di questa formulazione da parte di molte farmacie.

## **7.5 CONFEZIONAMENTO, ETICHETTATURA E TARIFFAZIONE**

Il **confezionamento** di una preparazione magistrale a base di Cannabis richiede che il contenitore primario debba essere scelto tra quelli previsti dalla F.U. vigente, debitamente certificato dal fabbricante, idoneo alle caratteristiche della preparazione e in grado di garantire la qualità del preparato per tutto il suo periodo di validità.

Il contenitore primario dovrà, inoltre, avere le seguenti caratteristiche:

- a) dovrà essere sigillato, qualora le esigenze tecniche lo rendano consigliabile;
- b) dovrà poter essere utilizzato con facilità dal paziente;
- c) dovrà consentire agevolmente e razionalmente il prelievo del medicinale, proporzionato al contenuto;
- d) dovrà avere, se necessario, una chiusura a prova di bambino.

Il farmacista, successivamente all'allestimento della preparazione a base di Cannabis, deve, come previsto dalle norme di BP, riportare sulla ricetta originale (RNR) quanto segue:

- 1) il numero progressivo della preparazione;
- 2) la data di preparazione;
- 3) la data limite di utilizzazione;
- 4) gli eventuali eccipienti aggiunti per la corretta esecuzione della preparazione;
- 5) il prezzo praticato secondo le norme contenute nella Tariffa Nazionale dei medicinali;
- 6) le avvertenze d'uso e le eventuali precauzioni.

Il farmacista ha facoltà, in alternativa all'obbligo di indicare i predetti elementi, di apporre sull'originale della ricetta una copia dell'etichetta. Il farmacista preparatore deve, inoltre, apporre la propria firma sulla ricetta o sul foglio di lavorazione.

Per ciò che concerne l'**etichettatura del preparato magistrale od officinale**, a norma dell'art. 37 del Regolamento RD 1706/38, delle Norme di BP della FU e del Decreto Ministeriale del 18 novembre 2003, il farmacista deve preparare l'etichetta su cui indicare:

- a. il numero progressivo della preparazione (quello apposto sulla ricetta);
- b. il nome del medico proscrittore;
- c. il nome del paziente o il suo codice alfanumerico;
- d. la data di preparazione;
- e. la composizione quali-quantitativa della preparazione;
- f. la data limite di utilizzazione;
- g. il prezzo praticato secondo Tariffa Nazionale scorporato nell'importo complessivo delle sostanze, degli onorari professionali ed eventualmente del recipiente;
- h. il tipo di uso a cui è destinato il preparato ed eventuali avvertenze previste o istruzioni e precauzioni per il corretto uso, conservazione ed eliminazione (anche facendo ricorso all'uso di pittogrammi; queste indicazioni in mancanza di spazio possono essere riportate su un'etichetta aggiuntiva oppure, se non è possibile applicare l'etichetta aggiuntiva, su un foglio allegato).

Tutta la documentazione per la Cannabis, così come per tutti gli stupefacenti, deve essere conservata dal farmacista per due anni (per esempio le ricette e i fogli di lavorazione).

<b>Farmacia del Dipartimento di Farmacia</b> <b>Via D. Montesano, 49 – Napoli (80131)</b> <b>Tel. 081-12356 E-mail .....</b>		
Data 019/09/2017  Dott. Rossi Antonio Sig. AB001  <p style="text-align: center;"><b>Cannabis Flos 19% THC (Bedrocan)</b>  <b>cartine da 30 mg, di tali n. 60</b></p> <p><b>S.</b> 2 cartine al giorno da assumere per via orale previa decozione. Leggere attentamente le avvertenze e le indicazioni nel foglio allegato. Tenere fuori dalla portata dei bambini. Non disperdere nell'ambiente. Soggetto alla disciplina del DPR 309/90 e s.m.i. Tab. Medicinali sez. B. Contiene sostanze dopanti L. 376/00 - S8 - cannabinoidi.</p> <p><b>Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può dare positività ai test antidoping».</b>  <b>“Controindicato per la guida di veicoli”</b></p> Utilizzare entro il 19/11/2017	N. preparazione .....  S..... O. P..... D. A..... R. ....  Totale: .....	
		S = Sostanze O. P. = Onorario Professionale D. A. = Diritti Addizionali R = Recipiente

Figura 7 - Esempio di etichetta di preparazione magistrale a base di Cannabis

<p><b>Etichetta di preparazioni magistrali a base di Cannabis secondo le NBP FUI XII ed., L. 94/98</b></p> <p>Oltre alle normali indicazioni si ricorda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Codice numerico/alfanumerico;</li> <li>✓ Componenti indicati con la DCI in FU e titolo (Cannabis Flos Bedrocan 19% di THC);</li> <li>✓ Posologia e modalità somministrazione;</li> <li>✓ Avvertenze, istruzioni e precauzioni per il corretto uso e conservazione;</li> <li>✓ Diciture da riportare in etichetta:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• «Soggetto alla disciplina del T.U. Stupefacenti»;</li> <li>• «Contiene sostanze dopanti L. 376/00 -S8- cannabinoidi»;</li> <li>• In analogia con il medicinale di origine industriale Sativex e secondo quanto previsto dal disciplinare tecnico in etichettatura riportare anche: “controindicato per la guida di veicoli” o analoga dicitura.</li> </ul> </li> </ul>
---

Figura 8 - Integrazione all' etichetta di preparazione magistrale a base di Cannabis

Con Decreto del 23 marzo 2017 è stata aggiornata la Tariffa Nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali: per la Cannabis infiorescenze il costo fissato è di euro 9,00 per un grammo di granulato.

## 7.6 PREPARAZIONI MAGISTRALI DELLA CANNABIS: APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E TECNICHE DI PREPARAZIONE

Il Ministero della salute indica le linee guida sulla prescrizione e l'impiego della Cannabis, sulla preparazione dei medicinali magistrali a base di Cannabis e sulla preparazione del decotto nel disciplinare tecnico del Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015 e nella Circolare Ministeriale del 22 febbraio 2017.

La Circolare Ministeriale del 22 febbraio 2017 chiarisce l’appropriatezza prescrittiva e la buona tecnica di preparazione del prodotto magistrale di Cannabis. Tale Circolare fornisce, inoltre, precise istruzioni per la posologia e la somministrazione per via orale o inalatoria di suddetti preparati.

	Insorgenza di azione	Effetto massimo	Durata di azione
Somministrazione per via orale	30-90 minuti	2-3 ore	4-8 ore
Somministrazione per via inalatoria	5 minuti	15 minuti	3-4 ore

#### SOMMINISTRAZIONE PER VIA 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 da effettuare nella giornata. Tali indicazioni saranno incluse nella confezione preparata e messa in commercio.

Sulla base dell’esperienza clinica, è consigliabile iniziare il trattamento da 100 ml di soluzione. 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 è necessario introdurre in un recipiente 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 fino a ebollizione e lasciar sobbollire il preparato, 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 poi 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 e 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 a seguire una 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

(\*) I dati riportati in questa tabella sono stati forniti dal laboratorio farmacodipendenze, tossicodipendenze e doping del Dipartimento del farmaco dell’Istituto Superiore di Sanità

#### SOMMINISTRAZIONE PER VIA INALATORIA

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. La temperatura di utilizzo consigliata è 210°C, temperatura alla quale tutti i cannabinoidi passano allo stato di vapore. 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 e il numero di inalazioni da effettuare nella giornata.

#### Modalità d’uso del vaporizzatore

Per il corretto uso del vaporizzatore è necessario infilare il palloncino sulla camera di carico e accendere il compressore, attendere fino al riempimento del palloncino, quindi spegnere il compressore ed estrarre il palloncino; portare alla bocca e inalare. Una volta fatta l’estrazione, raccogliere il fumo in un apposito pallone e inspirare profondamente 1-2 volte attendendo 3-5 minuti tra un’inspirazione e l’altra. Da una quantità di Cannabis pari a 100-150 mg è possibile effettuare 2 estrazioni, mentre con quantità di Cannabis superiori a 100-150 mg è possibile effettuare 3 estrazioni.



Esemplio di vaporizzatore

Figura 9 - Somministrazione per via orale e per via inalatoria della preparazione magistrale a base di Cannabis (Circolare Ministeriale del 22 febbraio 2017)

Per ciò che concerne invece la prescrizione di preparazioni magistrali a base di Cannabis, è doveroso ricordare che tale prescrizione è individuale e non può essere ceduta ad altri. Il medico prescrittore deve valutare, per ogni soggetto eleggibile al trattamento, il dosaggio della sostanza utile al caso specifico.

Nella Circolare del 22 febbraio 2017 è consigliato di iniziare da dosaggi minimi, per poi eventualmente regolare tali dosaggi in funzione sia dell'effetto farmacologico sia di eventuali effetti collaterali avversi. L'eventuale incremento delle dosi giornaliere deve, dunque, essere effettuato solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

## 7.7 SOLUZIONE OLEOSA DI CANNABIS O ESTRATTI DI CANNABIS IN OLIO

L'estratto oleoso a base di Cannabis è una forma farmaceutica ottenuta sciogliendo la polvere di Cannabis nell'olio di oliva in modo da ottenere un oleolito o olio medicato realizzato per "spostamento". Il valore terapeutico di questo oleolito è legato alla lipofilia dei principi attivi, i cannabinoidi, presenti nella Cannabis. Ciò consente di realizzare un prodotto finito con concentrazioni elevate di THC e CBD rispetto agli idroliti come il decotto, anche se questo limite estrattivo si cerca di superarlo aggiungendo "latte intero" alla decozione. È importante specificare che, con le NBP, si può realizzare un collirio sterile da impiegare nelle forme di glaucoma come previsto nella disamina degli impieghi di Cannabis per uso medico.

## 7.8 DISPENSAZIONE DELLA PREPARAZIONE MAGISTRALE

La dispensazione della preparazione magistrale a base di Cannabis da parte del farmacista deve avvenire in conformità a quanto previsto dagli artt. 44 e 45 (c. 4 e c. 5) del T.U. Stupefacenti.

In particolare il farmacista deve attenersi ai seguenti obblighi:

- Deve annotare sulla ricetta la data di dispensazione e il prezzo praticato, apponendo il timbro della Farmacia e la propria firma.
- Deve dispensare il medicinale solo a persona maggiorenne o non manifestamente inferma di mente<sup>9</sup>.
- Deve conservare la ricetta per due anni a partire dall'ultima registrazione sul registro di carico e scarico.
- Deve inviare al Ministero della salute, attraverso modalità telematica, i dati sull'utilizzo di sostanze dopanti entro il 31 gennaio, con riferimento all'anno precedente<sup>10</sup>.
- Deve inviare mensilmente copia delle ricette all'ASL o all'Azienda Ospedaliera di appartenenza, che a loro volta le inoltreranno al Ministero della salute.
- Al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di Cannabis per uso medico, la 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, fermo restando il divieto previsto dall'art. 44 del T.U. Stupefacenti<sup>11</sup>.

La **rimborsabilità** della prescrizione è stabilita a livello di ciascuna Regione e Provincia autonoma, mediante leggi e delibere regionali o provinciali. Attualmente, diciassette regioni hanno regolamentato l'erogazione gratuita di medicinali a base di Cannabis attraverso farmacie ospedaliere o territoriali delle

<sup>9</sup> Cfr., art. 44, T.U. Stupefacenti.

<sup>10</sup> I riferimenti telematici sono, a oggi (settembre 2017), i seguenti, web: <[http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_4.jsp?area=antiDoping](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?area=antiDoping)>; e-mail: <[rildoping@postacert.sanita.it](mailto:rildoping@postacert.sanita.it)>.

<sup>11</sup> L'art. 44 del T.U. Stupefacenti vieta la consegna di «sostanze e di preparazioni di cui alle Tabelle previste dall'art. 14 a persona minore o manifestamente inferma di mente» (art. 44, T.U. Stupefacenti).

aziende. Il prezzo della sostanza attiva di origine vegetale, come già detto in precedenza, è stato stabilito con il Decreto Legislativo del 23 marzo 2017 al costo di 9 euro al grammo.

### ESTRATTO OLEOSO DI CANNABIS

L'estratto oleoso a base di Cannabis è un preparato ottenuto a partire dalla quantità di infiorescenza femminile di Cannabis prescritta in ricetta (5g /50 ml olio oliva).

La preparazione prevede le seguenti fasi:

1. Pesare 5 g di Cannabis a uso medico (o mantenere il rapporto 1 g a 10 ml).
2. Misurare 50 ml di olio di oliva FU (o mantenere il rapporto 1 g a 10 ml). In considerazione del sistema filtrante che sarà successivamente utilizzato si può separare un'aliquota, pari al 10% per il lavaggio finale di becher e filtro utilizzati per l'estrazione a caldo. Trasferire in un becher.
3. Sminuzzare finemente le infiorescenze con l'aiuto di spatola metallica o bacchetta di vetro o a mano con guanti in lattice non talcati, senza setacciare.
4. Distribuire uniformemente le infiorescenze in un unico strato (altezza massima di 1 cm) all'interno di un contenitore di vetro pirex opportunamente chiuso.
5. Inserire in stufa a secco, non ventilata, con sensibilità +/- 1° C e con possibilità di lettura dall'esterno, alla temperatura di 115° C per quaranta minuti.
6. Estrarre il contenitore e lasciare raffreddare per almeno dieci minuti, mantenendo il contenitore chiuso.
7. Trasferire le infiorescenze di Cannabis nell'olio di oliva FU a temperatura ambiente e frantumare finemente mediante un turboemulsore o miscelatore meccanico, con rotore da taglio idoneo secondo le indicazioni del manuale d'uso, per almeno tre minuti; verificare che la testa del miscelatore non presenti alcun residuo dopo averla lasciata "gocciolare" per almeno dieci minuti o comunque fino completo gocciolamento.
8. **ESTRAZIONE.** Porre il becher, sotto agitazione continua, a bagnomaria preriscaldato alla temperatura di 100° C. Il becher deve essere immerso nel liquido di riscaldamento almeno 2 cm sopra il livello dell'olio contenuto, mantenendo costanti il livello e la temperatura del liquido di riscaldamento (100° C) per tutto il periodo di estrazione, pari a quaranta minuti.
9. **FILTRAZIONE.** Recuperare immediatamente l'olio fino a 50 ml +/- 10% nel contenitore finale graduato ed ambrato. Impiegare possibilmente un torchio meccanico, in mancanza filtrare mediante: a) colino e 2 garze di cotone incrociate (sottoporre a 2/3 lavaggi successivi con l'aliquota di olio precedentemente separata e portata alla stessa temperatura); b) siringa e filtro Sartorius® per oli (sottoporre a 2/3 lavaggi successivi con l'aliquota di olio precedentemente separata e portata alla stessa temperatura); c) pompa a vuoto; d) centrifuga e filtrazione. Per migliorare la resa della filtrazione si sottolinea l'importanza di filtrare senza lasciar raffreddare la sospensione oleosa e di spremere il residuo rimasto della droga a frazioni successive.
10. Aggiungere  $\alpha$ -tocoferolo 0,05% V/V e agitare con una bacchetta di vetro.
11. Prelevare un campione da 0,5 ml e inviare in siringhe da insulina al laboratorio di analisi.
12. Etichettare secondo FU; Sostanza soggetta DPR 309/90 tabella dei medicinali sez. B; Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping; controindicato per la guida di veicoli; tenere lontano dalla portata dei bambini, non disperdere nell'ambiente.
13. Data limite di utilizzazione: trenta giorni.
14. Conservare al riparo dalla luce, in frigorifero. Sul registro Stupefacenti riportare in nota contestualmente all'operazione di scarico: "campione 0,5 ml inviato per analisi". 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, come per i medicinali scaduti ed inutilizzabili.

Il Ministero della Salute ha previsto la possibilità di non ricaricare il residuo di lavorazione: "La sostanza attiva vegetale, dopo l'estrazione, deve essere accantonata e smaltita come i medicinali inutilizzabili" ([http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo) Tale pratica è possibile solo dopo aver opportunamente degradato il THC residuo).

Gli estratti oleosi di Cannabis devono essere distribuiti con la dichiarazione della concentrazione dei principi attivi THC e CBD.

Figura 10 - Preparazione dell'estratto oleoso di Cannabis proposta dal formulario Sifo-Sifap (cfr. Bollettino SIFO, "Linee di indirizzo per l'utilizzo dei medicinali a base di cannabinoidi a carico del SSR" volume 63, suppl. 1 del n. 5, 2017, p. 22)

## GLOSSARIO



## **ADIUVANTI**

Gli adiuvanti sono neuropsicofarmaci che non hanno un effetto analgesico diretto, ma modulano il dolore per mezzo del loro meccanismo d'azione multifattoriale. Sono impiegati in associazione agli analgesici nei pazienti con dolore cronico. Essi, pertanto, aiutano a ottimizzare il controllo del dolore e a ridurre le dosi di analgesico

## **AFFINITÀ RECETTORIALE**

È la capacità di un farmaco di legarsi a un recettore. Quantitativamente è rappresentata dal logaritmo negativo della concentrazione di farmaco necessaria per legare il 50% dei siti di legami presenti. Maggiore è l'affinità, minore è la concentrazione di farmaco necessaria affinché tale valore venga raggiunto.

## **AGONISTA**

Un farmaco che, legandosi a un recettore, aumenta la probabilità di essere presente in stato attivo, generando una risposta biologica.

## **AGONISTA ALLOSTERICO**

Farmaco che si lega a un recettore su un sito diverso (allosterico) da quello dell'agonista, aumentandone l'efficacia e/o la potenza.

## **AGONISTA INVERSO**

Farmaco che, legandosi a un recettore, riduce la probabilità che esso sia presente in stato attivo in assenza del ligando. Gli agonisti inversi, pertanto, hanno azione opposta a quella degli agonisti e sono gli unici farmaci in grado di diminuire l'attività basale del sistema.

## **AGONISTA PARZIALE**

Farmaco in grado di attivare solo in parte un recettore.

## **ANTAGONISTA**

Farmaco che, legandosi a un recettore, impedisce l'interazione con l'agonista, riducendone così l'effetto.

## **ANTAGONISTA COMPETITIVO**

Sostanza che compete con un sub-strato o con un enzima che attacca il sub-strato, interferendo pertanto con la normale attività metabolica. L'antagonista è di solito un analogo del sub-strato.

## **ANTAGONISMO FUNZIONALE**

Antagonismo generato da due farmaci attivi su recettori diversi (per esempio, l'effetto di un farmaco attivo sull'ortosimpatico è contrastabile funzionalmente da un altro farmaco attivo sul sistema parasimpatico).

## **CANNABIS**

La Cannabis assume diverse forme e denominazioni: il residuo resinoso è chiamato Hashish; le foglie e i gambi della pianta, seccati e trinciati costituiscono la Marijuana.

## **DESENSITIZZAZIONE**

Riduzione della capacità di un sistema recettoriale di generare una risposta al farmaco.

## **DIPENDENZA**

Uso ripetuto e continuo di un farmaco con attività psicoattiva. La sospensione brusca del farmaco provoca una risposta psichica e fisica molto intensa e spiacevole nella quale si inseriscono effetti di stimolazione del sistema nervoso autonomo, neuromuscolare ed effetti opposti a quelli normalmente esplicati dal farmaco. Può associarsi a tolleranza.

## **DOLORE NEUROPATICO (SECONDO IASP)**

Il dolore iniziato o causato da una lesione primitiva o distruzione del sistema nervoso, oppure dolore secondario a una lesione primitiva del Sistema Nervoso Periferico o del Sistema Nervoso Centrale.

## **DOLORE NOCICETTIVO**

Reazione fisiologica a uno stimolo potenzialmente lesivo per i tessuti.

## **FARMACOFORO**

Il farmacoforo, termine definito da Paul Ehrlich nel 1909, è la più piccola unità strutturale della molecola di un farmaco responsabile della sua attività biologica. È costituita da un insieme di gruppi funzionali (detti anche elementi farmacoforici) disposti opportunamente nelle tre dimensioni spaziali che interagiscono specificatamente con un recettore o un bersaglio biologico dando origine a una risposta biologica.

### **GATE CONTROL (TEORIA DI MELZACK E WALL)**

Cancello (gate) in grado di controllare l'afflusso delle informazioni nervose dalla periferia al cervello. Secondo questa teoria la trasmissione nervosa sarebbe correlata a un equilibrio di informazioni che provengono attraverso fibre di diametro più ampio (non nocicettive) o di diametro piccolo (nocicettive). Se prevale l'attività nelle fibre larghe il dolore sarà lieve o assente, perché saranno inibite le fibre nocicettive (cancello chiuso), se invece prevale la trasmissione lungo le fibre sottili il dolore sarà percepito (cancello aperto).

### **GLUTAMMATO**

Neurotrasmettitore presente nella maggior parte dei sistemi eccitatori del SNC. Il glutammato interagisce con recettori-canale (ionotropi) e recettori legati alle proteine G (metabotropi). I recettori canale del glutammato, in base al loro agonista selettivo, sono: AMPA, Kainato e NMDA.

### **GREEN LIST**

La Green list è un elenco contenente tutte le sostanze psicotrope e i loro sali sottoposte al controllo internazionale. Tale elenco è stato istituito dall'*International Narcotics Control Board* per aiutare i governi a effettuare statistiche annuali e trimestrali sulle importazioni ed esportazioni di tali sostanze. Per facilitare la rapida identificazione delle sostanze, è riportato per ciascuna di queste il numero di registrazione CAS (Chemical Abstracts Service). Quest'ultimo è un identificativo numerico che individua in maniera univoca una sostanza chimica. Il *Chemical Abstracts Service*, una divisione dell'*American Chemical Society*, assegna questi identificativi a ogni sostanza chimica descritta in letteratura. La Green list è suddivisa in quattro parti:

- La Prima parte riporta le sostanze presenti nelle tabelle I, II, III e IV della Convenzione sulle sostanze psicotrope del 1971 (per esempio, amfetamina, dronabinol, metamfetamina, amobarbital, flunitrazepam, barbital con i relativi numeri CAS eccetera);
- La Seconda parte riporta i nomi, sinonimi e nomi commerciali di sostanze psicotrope, loro sali e preparati contenenti sostanze psicotrope sottoposte a controllo internazionale;

- La Terza parte riporta il nome del principio attivo, le basi e/o i sali delle sostanze psicotrope sottoposte a controllo internazionale.

La Quarta Parte elenca tutte le sostanze che presentano limitazioni o che non possono essere esportate o importate in alcuni Paesi ai sensi dell'articolo 13 della Convenzione sulle sostanze psicotrope del 1971. Per ciascuna delle sostanze elencate viene riportata la Nazione in cui è impedita l'importazione e l'esportazione (per esempio, il divieto di esportazione in Argentina di Mecloqualone e Methaqualone).

### **INIBITORI**

Farmaci che bloccano macromolecole a funzione non recettoriale (per esempio, gli enzimi).

### **LIGANDO**

Sostanza capace di legarsi a un recettore.

### **NOCICETTORI**

I nocicettori sono terminazioni nervose libere delle fibre A $\delta$  e C, distribuite a livello di cute, muscoli, periostio, parete viscerale e degli organi cavi. I nocicettori possono essere eccitati da vari tipi di stimoli (per esempio stimoli fisici, meccanici e chimici).

### **NOCICEZIONE (SECONDO IASP)**

La nocicezione è definita come ricezione, trasmissione ed elaborazione centrale di uno stimolo nocivo, corrispondente a un danno tissutale potenziale o in atto.

### **RECETTORE**

Il recettore rappresenta una struttura proteica specializzata la cui struttura conformazionale viene modificata da uno specifico ligando (per esempio, un farmaco). Diversa può essere la sua natura e diverse sono le funzioni del recettore (per esempio, enzima, pompa, canale ionico, eccetera). I recettori a volte sono fissi nella membrana cellulare, altre volte sono liberi a livello citosolico. Il termine "recettore" è attribuito a quelle molecole che sono adibite a trasmettere un'informazione portata da una sostanza diffusibile liberata nello spazio extracellulare (neurotrasmettitore, ormone, eccetera).

### RECETTORI PER GLI OPIOIDI ANALGESICI

L'analgesia prodotta dagli oppioidi è mediata attraverso tre principali recettori:  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ . Questi recettori sono stati ulteriormente classificati in distinti sottotipi:  $\mu_1$  e  $\mu_2$ ;  $\delta_1$  e  $\delta_2$ ;  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  e  $\kappa_3$ . I farmaci oppioidi più comunemente usati nella pratica clinica si legano ai recettori  $\mu$ . I composti che si legano selettivamente ai recettori  $\delta$  sembrano essere efficaci nelle condizioni di infiammazione cronica e di dolore neuropatico. Nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) gli oppioidi agiscono sia a livello pre-sinaptico che post-sinaptico mediante inibizione del rilascio di trasmettitori e l'attivazione dei neuroni lungo le vie del dolore. Sebbene gli effetti a livello del SNC siano predominanti, il legame degli oppioidi ai recettori siti nei tessuti periferici potrebbe contribuire al meccanismo algico periferico, che può essere più importante nel dolore associato a condizioni infiammatorie.

### RECETTORI MU ( $\mu$ )

I recettori di tipo  $\mu$  sono i più diffusi e abbondanti, sono quelli più studiati e conosciuti. Essi moderano la maggior parte degli effetti farmacologici degli analgesici oppiacei. I recettori  $\mu$  oltre che nel SNC (situati soprattutto a livello del tronco cerebrale, delle regioni sub-corticali dell'encefalo e del modello spinale) sono presenti in numerose vie nervose intraneurali del tratto gastro-intestinale, delle vie biliari, delle vie urogenitali e degli apparati circolatorio e respiratorio. L'attivazione dei recettori  $\mu$ , rispetto a quella dei recettori  $\kappa$  e  $\delta$ , inibisce la nocicezione di stimoli di diversa natura e intensità. Due effetti collaterali degli oppioidi sono legati in modo predominante ai recettori  $\mu$ : la depressione respiratoria e la ridotta motilità gastrointestinale. I recettori  $\mu_1$  stimolano il rilascio di prolattina e producono l'ipotermia e la catalessia. L'attivazione dei recettori  $\mu_2$  provoca la maggior parte degli effetti avversi degli oppioidi come depressione respiratoria, stasi gastrointestinale, ritenzione urinaria, bradicardia, miosi, euforia e dipendenza fisica. I recettori  $\mu_2$  mediano gli effetti di astinenza da morfina. Quasi tutti gli effetti analgesici degli oppioidi derivano dall'attivazione dei  $\mu_1$ .

### RECETTORI KAPPA ( $\kappa$ )

Si trovano principalmente a livello corticale e spinale e sono il sito preferito di legame delle dinorfine endogene. Gli agonisti  $\kappa$  hanno una

potenza analgesica limitata rispetto agli agonisti  $\mu$ . La sedazione e la miosi sono associati all'attivazione dei recettori  $\kappa$ . Sia la depressione respiratoria sia la miosi sono meno intense rispetto a quelle ottenute dall'attivazione dei recettori  $\mu$ .

### RECETTORI DELTA ( $\delta$ )

Sono localizzati diffusamente nella corteccia cerebrale e lungo le vie nocicettive spinali e possono agire sinergicamente con i recettori  $\mu$ . Anche tali recettori sono responsabili dell'analgesia. Sia le encefaline (più selettive) sia le  $\beta$ -dinorfine si legano a questi recettori. Lo sviluppo di ligandi selettivi dei recettori  $\delta$  offre opportunità di analgesia senza gli effetti collaterali associati ai ligandi oppioidi  $\mu$  o  $\kappa$ . Gli effetti dei ligandi selettivi degli oppioidi  $\delta$ , includendo i farmaci peptidi e non, mostrano che questi composti sono efficaci nelle infiammazioni croniche e nelle condizioni di dolore neuropatico.

### RECETTORI IONOTROPI

Sono complessi polimerici che formano un canale ionico aperto dall'interazione con uno specifico ligando endogeno. I recettori ionotropici presentano differente permeabilità e conduttanza ionica (attivazione/inattivazione o desensitizzazione).

### RECETTORI NMDA (N-METIL-D-ASPARTATO)

Recettore canale, voltaggio dipendente, che regola il flusso di ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$  all'interno dei neuroni. Possiede numerosi siti di legame, similmente al recettore del GABA, che consentono il legame di glutammato, glicina e altri ligandi capaci di modulare l'azione dell'NMDA. I recettori NMDA, una volta, attivati determinano una elevata permeabilità al  $\text{Ca}^{2+}$ , il quale attiva la sinapsi glutammargica. L'attivazione di questo recettore richiede anche la contemporanea presenza di un altro trasmettitore, ossia la glicina. L'influsso di  $\text{Ca}^{2+}$  mediato dai recettori per l'NMDA può regolare importanti effetti biologici (per esempio, azioni trofiche neuronale; modula l'efficienza e l'efficacia sinaptica, effetto di regolazione della neurotrasmissione, eccetera).

### RECETTORI METABOTROPICI

Sono complessi polimerici costituiti da una proteina che forma sette eliche transmembranarie.

L'attivazione da parte di uno specifico ligando endogeno libera una porzione proteica citosolica (proteina "G") che interagendo con semplici enzimi modula determinati metabolismi cellulari.

- La Parte 4 riporta tutti gli esteri, eteri e i sali di stupefacenti riportati nelle tabelle e gli equivalenti di alcuni estratti e tinture in termini di farmaco anidro puro.

### **SENSIBILIZZAZIONE**

Aumento graduale della risposta a una dose costante di farmaco ripetuta più volte.

### **TOLLERANZA**

Riduzione della capacità di un organismo di rispondere alla somministrazione ripetuta di un farmaco.

### **YELLOW LIST**

La Yellow list è un elenco di tutti i medicinali narcotici sottoposti al controllo internazionale. Tale elenco è stato istituito dall'*International Narcotics Control Board* per aiutare i governi a effettuare statistiche annuali e trimestrali sulle importazioni ed esportazioni di farmaci stupefacenti. La Yellow list è suddivisa in quattro parti:

- La Parte 1 fornisce un elenco di farmaci stupefacenti sottoposti al controllo internazionale ed è suddivisa in tre sezioni:
  - a) la prima sezione comprende i farmaci narcotici elencati nell'allegato I della Convenzione del 1961 e /o del gruppo I della Convenzione del 1931 (per esempio, benzilmorfina, cocaina, idrocodone e fentanil);
  - b) la seconda sezione comprende i medicinali narcotici elencati nell'allegato II della convenzione del 1961 e / o del gruppo II della Convenzione del 1931 (per esempio, codeina diidrocodeina ed etilmorfina);
  - c) la terza sezione comprende i medicinali narcotici elencati nell'allegato IV della convenzione del 1961 e / o del gruppo II della Convenzione del 1931 (per esempio, acetorfina, etorfina ed eroina).
- La Parte 2 fornisce un elenco delle preparazioni di stupefacenti esentati da talune disposizioni e inclusi nell'allegato III della Convenzione del 1961 (per esempio, preparazioni di diidrocodeina, propiram, eccetera).
- La Parte 3 fornisce una lista (in ordine alfabetico) di nomi e nomi commerciali di preparati noti di stupefacenti presenti negli elenchi della Convenzione del 1961.

## APPENDICE LEGISLATIVA



## TESTO UNICO SUGLI STUPEFACENTI

Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e s.m.i.

*Gazzetta Ufficiale 31 ottobre 1990, n. 255 - S.O. n. 67*

### Art. 2.

#### Attribuzioni del Ministro della sanità

1. Il Ministro della sanità, nell'ambito delle proprie competenze:

*omissis*

*omissis*

c) determina, sentito il Consiglio sanitario nazionale, gli indirizzi per il rilevamento epidemiologico da parte delle regioni, delle province autonome di Trento e di Bolzano e delle unità sanitarie locali, concernente le dipendenze da alcool e da sostanze stupefacenti o psicotrope;

d) concede le autorizzazioni per la coltivazione, la produzione, la fabbricazione, l'impiego, il commercio, l'esportazione, l'importazione, il transito, l'acquisto, la vendita e la detenzione delle sostanze stupefacenti o psicotrope, nonché quelle per la produzione, il commercio, l'esportazione, l'importazione e il transito delle sostanze suscettibili di impiego per la produzione di sostanze stupefacenti o psicotrope di cui al comma 1 dell'articolo 70;

*omissis*

g) promuove, in collaborazione con i Ministri dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica e di grazia e giustizia, studi e ricerche relativi agli aspetti farmacologici, tossicologici, medici, psicologici, riabilitativi, sociali, educativi, preventivi e giuridici in tema di droghe, alcool e tabacco;

*omissis*

### Art. 13.

#### Tabelle delle sostanze soggette a controllo

1. Le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo del Ministero della salute e i medicinali a base di tali sostanze, ivi incluse le sostanze attive ad uso farmaceutico, sono raggruppate, in conformità ai criteri di cui all'articolo 14, in cinque tabelle, allegate al presente testo unico. Il Ministero della salute stabilisce con proprio decreto il completamento e l'aggiornamento delle tabelle con le modalità di cui all'articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2)

2. Le tabelle di cui al comma 1 devono contenere l'elenco di tutte le sostanze e dei preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali e sono aggiornate tempestivamente anche in base a quanto previsto dalle convenzioni e accordi medesimi ovvero a nuove acquisizioni scientifiche.

3. Le variazioni sono apportate con le stesse modalità indicate nel comma 1.

4. Il decreto è pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana e inserito nella successiva edizione della Farmacopea ufficiale.

5. Il Ministero della salute, sentiti il Consiglio superiore di sanità e l'Istituto superiore di sanità ed in accordo con le convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti o psicotrope, dispone con apposito decreto l'esclusione da una o più misure di controllo di quei medicinali e dispositivi diagnostici che per la loro composizione qualitativa e quantitativa non possono trovare un uso diverso da quello cui sono destinati.

### Art. 14.

#### Criteri per la formazione delle tabelle

1. La inclusione delle sostanze stupefacenti o psicotrope nelle tabelle di cui all'articolo 13 è effettuata in base ai seguenti criteri:

a) nella Tabella I devono essere indicati:

1) l'oppio e i materiali da cui possono essere ottenute le sostanze oppiacee naturali, estraibili dal papavero sonnifero; gli alcaloidi ad azione narcotico-analgescica da esso estraibili; le sostanze ottenute per trasformazione chimica di quelle prima indicate; le sostanze ottenibili per sintesi che siano riconducibili, per struttura chimica o per effetti, a quelle oppiacee precedentemente indicate; eventuali intermedi per la loro sintesi;

2) le foglie di coca e gli alcaloidi ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale da queste estraibili; le sostanze ad azione analoga ottenute per trasformazione chimica degli alcaloidi sopra indicati oppure per sintesi;

- 3) le sostanze di tipo amfetaminico ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale;
  - 4) ogni altra sostanza che produca effetti sul sistema nervoso centrale ed abbia capacità di determinare dipendenza fisica o psichica dello stesso ordine o di ordine superiore a quelle precedentemente indicate;
  - 5) gli indolici, siano essi derivati triptaminici che lisergici, e i derivati feniletilamminici, che abbiano effetti allucinogeni o che possano provocare distorsioni sensoriali;
  - 6) le sostanze ottenute per sintesi o semisintesi che siano riconducibili per struttura chimica o per effetto farmaco-tossicologico al tetraidrocannabinolo;
  - 7) ogni altra pianta o sostanza naturale o sintetica che possa provocare allucinazioni o gravi distorsioni sensoriali e tutte le sostanze ottenute per estrazione o per sintesi chimica che provocano la stessa tipologia di effetti a carico del sistema nervoso centrale;
  - 8) le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente lettera, in conformità alle modalità indicate nella Tabella dei Medicinali di cui alla lettera e);
- b) nella Tabella II devono essere indicati:
- 1) la Cannabis e i prodotti da essa ottenuti;
  - 2) le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente lettera, in conformità alle modalità indicate nella Tabella dei Medicinali di cui alla lettera e);
- c) nella Tabella III devono essere indicati:
- 1) i barbiturici che hanno notevole capacità di indurre dipendenza fisica o psichica o entrambe, nonché altre sostanze ad effetto ipnotico-sedativo ad essi assimilabili. Sono pertanto esclusi i barbiturici a lunga durata e di accertato effetto antiepilettico e i barbiturici a breve durata di impiego quali anestetici generali, sempre che tutte le dette sostanze non comportino i pericoli di dipendenza innanzi indicati;
  - 2) le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente lettera, in conformità alle modalità indicate nella Tabella dei Medicinali di cui alla lettera e);
- d) nella Tabella IV devono essere indicate:
- 1) le sostanze per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica di intensità e gravità minori di quelli prodotti dalle sostanze elencate nelle tabelle I e III;
  - 2) le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente lettera, in conformità alle modalità indicate nella Tabella dei Medicinali di cui alla lettera e);
- e) nella tabella denominata “Tabella dei Medicinali” e suddivisa in cinque sezioni, sono indicati i medicinali a base di sostanze attive stupefacenti o psicotrope, ivi incluse le sostanze attive ad uso farmaceutico, di corrente impiego terapeutico ad uso umano o veterinario. Nella sezione A della Tabella dei Medicinali sono indicati:
- 1) i medicinali contenenti le sostanze analgesiche oppiacee naturali, di semisintesi e di sintesi;
  - 2) i medicinali di cui all'allegato III -bis al presente testo unico;
  - 3) i medicinali contenenti sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di grave dipendenza fisica o psichica;
  - 4) i medicinali contenenti barbiturici che hanno notevole capacità di indurre dipendenza fisica o psichica o entrambe, nonché altre sostanze ad effetto ipnotico-sedativo ad essi assimilabili;
- f) nella sezione B della Tabella dei Medicinali sono indicati:
- 1) i medicinali che contengono sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica di intensità e gravità minori di quelli prodotti dai medicinali elencati nella sezione A;
  - 2) i medicinali contenenti barbiturici ad azione antiepilettica e quelli contenenti barbiturici con breve durata d'azione;
  - 3) i medicinali contenenti le benzodiazepine, i derivati pirazolopirimidinici ed i loro analoghi ad azione ansiolitica o psicostimolante che possono dar luogo al pericolo di abuso e generare farmacodipendenza;
- g) nella sezione C della Tabella dei Medicinali sono indicati:
- 1) i medicinali contenenti le sostanze elencate nella Tabella dei Medicinali, sezione B, da sole o in associazione con altre sostanze attive ad uso farmaceutico, per i quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica;
- h) nella sezione D della Tabella dei Medicinali sono indicati:

- 1) i medicinali contenenti le sostanze elencate nella Tabella dei Medicinali, sezioni A o B, da sole o in associazione con altre sostanze attive ad uso farmaceutico quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa e per le modalità del loro uso, presentano rischi di abuso o farmacodipendenza di grado inferiore a quello dei medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, sezioni A e C, e pertanto non sono assoggettate alla disciplina delle sostanze che entrano a far parte della loro composizione;
  - 2) i medicinali ad uso parenterale a base di benzodiazepine;
  - 3) i medicinali per uso diverso da quello iniettabile, i quali, in associazione con altre sostanze attive ad uso farmaceutico non stupefacenti contengono alcaloidi totali dell'oppio con equivalente ponderale in morfina non superiore allo 0,05 per cento in peso espresso come base anidra; i suddetti medicinali devono essere tali da impedire praticamente il recupero dello stupefacente con facili ed estemporanei procedimenti estrattivi;
  - 3-bis) in considerazione delle prioritarie esigenze terapeutiche nei confronti del dolore severo, composti medicinali utilizzati in terapia del dolore elencati nell'allegato III-bis, limitatamente alle forme farmaceutiche diverse da quella parenterale;
- i) nella sezione E della Tabella dei Medicinali sono indicati:
- 1) i medicinali contenenti le sostanze elencate nella Tabella dei Medicinali, sezioni A o B, da sole o in associazione con altre sostanze attive ad uso farmaceutico, quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa o per le modalità del loro uso, possono dar luogo a pericolo di abuso o generare farmacodipendenza di grado inferiore a quello dei medicinali elencati nella Tabella dei Medicinali, sezioni A, B, C o D.
2. Nelle tabelle di cui al comma 1 sono compresi, ai fini della applicazione del presente testo unico, tutti gli isomeri, gli esteri, gli eteri, ed i sali anche relativi agli isomeri, esteri ed eteri, nonché gli stereoisomeri nei casi in cui possono essere prodotti, relativi alle sostanze incluse nelle tabelle I, II, III e IV, e ai medicinali inclusi nella Tabella dei Medicinali, salvo sia fatta espressa eccezione.
  3. Le sostanze incluse nelle tabelle sono indicate con la denominazione comune internazionale, il nome chimico, la denominazione comune italiana o l'acronimo, se esiste. È, tuttavia, ritenuto sufficiente, ai fini della applicazione del presente testo unico, che nelle tabelle la sostanza sia indicata con almeno una delle denominazioni sopra indicate, purché idonea ad identificarla.
  4. Le sostanze e le piante di cui al comma 1, lettere a) e b), sono soggette alla disciplina del presente testo unico anche ove si presentino sotto ogni forma di prodotto, miscuglio o miscela.
  5. La Tabella I contiene, nella sezione B, le sostanze già tabellarmente classificate a decorrere dal 27 febbraio 2006.
  6. La Tabella dei Medicinali indica la classificazione ai fini della fornitura. Sono comunque fatte salve le condizioni stabilite dall'Agenzia italiana del farmaco all'atto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché le limitazioni e i divieti stabiliti dal Ministero della salute per esigenze di salute pubblica.

**Art. 17.**

**Obbligo di autorizzazione**

1. Chiunque intenda coltivare, produrre, fabbricare, impiegare, importare, esportare, ricevere per transito, commerciare a qualsiasi titolo o comunque detenere per il commercio sostanze stupefacenti o psicotrope, comprese nelle tabelle di cui all'articolo 14 deve munirsi dell'autorizzazione del Ministero della sanità.

2. Dall'obbligo dell'autorizzazione sono escluse le farmacie, per quanto riguarda l'acquisto di sostanze stupefacenti o psicotrope e per l'acquisto, la vendita o la cessione di dette sostanze in dose e forma di medicamenti.

3. L'importazione, il transito o l'esportazione di sostanze stupefacenti o psicotrope da parte di chi è munito dell'autorizzazione di cui al comma 1, sono subordinati alla concessione di un permesso rilasciato dal Ministro della sanità in conformità delle convenzioni internazionali e delle disposizioni di cui al titolo V del presente testo unico.

4. Nella domanda di autorizzazione, gli enti e le imprese interessati devono indicare la carica o l'ufficio i cui titolari sono responsabili della tenuta dei registri e dell'osservanza degli altri obblighi imposti dalle disposizioni dei titoli VI e VII del presente testo unico.

5. Il Ministro della sanità, nel concedere l'autorizzazione, determina, caso per caso, le condizioni e le garanzie alle quali essa è subordinata, sentito il Comando generale della Guardia di finanza nonché, quando trattasi di coltivazione, il Ministero dell'agricoltura e delle foreste.

6. Il decreto di autorizzazione ha durata biennale ed è soggetto alla tassa di concessione governativa.

7. L'autorizzazione prevista nel comma 1 è altresì necessaria per il compimento delle attività di cui al comma 2 dell'art. 70. Si applicano le disposizioni contenute nei commi da 2 a 6.

#### **Art. 27.**

##### **Autorizzazione alla coltivazione**

1. La richiesta di autorizzazione alla coltivazione, avanzata dai soggetti di cui agli articoli 16 e 17 del presente testo unico deve contenere il nome del richiedente coltivatore responsabile, l'indicazione del luogo, delle particelle catastali e della superficie di terreno sulla quale sarà effettuata la coltivazione, nonché la specie di coltivazione e i prodotti che si intende ottenere. Il richiedente deve indicare l'esatta ubicazione dei locali destinati alla custodia dei prodotti ottenuti.

2. Sia la richiesta che l'eventuale decreto ministeriale di autorizzazione sono trasmessi alla competente unità sanitaria locale e agli organi di cui all'articolo 29 ai quali spetta l'esercizio della vigilanza e del controllo di tutte le fasi della coltivazione fino all'avvenuta cessione del prodotto.

3. L'autorizzazione è valida oltre che per la coltivazione, anche per la raccolta, la detenzione e la vendita dei prodotti ottenuti, da effettuarsi esclusivamente alle ditte titolari di autorizzazione per la fabbricazione e l'impiego di sostanze stupefacenti.

#### **Art. 28.**

##### **Sanzioni**

1. Chiunque, senza essere autorizzato, coltiva le piante indicate nell'articolo 26, è assoggettato alle sanzioni penali ed amministrative stabilite per la fabbricazione illecita delle sostanze stesse.

2. Chiunque non osserva le prescrizioni e le garanzie cui l'autorizzazione è subordinata, è punito, salvo che il fatto costituisca reato più grave, con l'arresto sino ad un anno o con l'ammenda da lire un milione a lire quattro milioni.

3. In ogni caso le piante illegalmente coltivate sono sequestrate e confiscate. Si applicano le disposizioni dell'articolo 86.

#### **Art. 29.**

##### **Vigilanza sulla coltivazione raccolta e produzione di stupefacenti**

1. Ai fini della vigilanza sulle attività di coltivazione, raccolta e produzione di stupefacenti, i militari della Guardia di finanza svolgono controlli periodici delle coltivazioni autorizzate per accertare l'osservanza delle condizioni imposte e la sussistenza delle garanzie richieste dal provvedimento autorizzativo. La periodicità dei controlli è concordata tra il Ministero della sanità, il Comando generale della Guardia di finanza e il Ministero dell'agricoltura e delle foreste, in relazione alla ubicazione ed estensione del terreno coltivato, alla natura e alla durata del ciclo agrario.

2. Indipendentemente dalle ispezioni previste dal comma 1, i militari della Guardia di finanza possono eseguire controlli a carattere straordinario in caso di sospetto di frode.

3. Per l'espletamento dei predetti compiti i militari della Guardia di finanza hanno facoltà di accedere in qualunque tempo alle coltivazioni, nonché nei locali di custodia dei prodotti ottenuti, ove effettuano riscontri sulle giacenze.

4. Le operazioni concernenti la raccolta delle piante o parti di esse, dell'oppio grezzo o di altre droghe debbono essere effettuate alla presenza dei predetti militari.

5. Fuori delle coltivazioni autorizzate, e specialmente nelle immediate vicinanze di esse, i militari della Guardia di finanza esercitano attiva vigilanza al fine di prevenire e reprimere qualsiasi tentativo di abusiva sottrazione dei prodotti. Ove accertino l'esistenza di coltivazioni abusive, provvedono alla conta delle piante coltivate ed alla distruzione delle stesse dopo averne reperato appositi campioni.

**Art. 29**

**Vigilanza sulla coltivazione, raccolta e produzione di stupefacenti**

1. Ai fini della vigilanza sulle attività di coltivazione, raccolta e produzione di stupefacenti, i militari della Guardia di finanza svolgono controlli periodici delle coltivazioni autorizzate per accertare l'osservanza delle condizioni imposte e la sussistenza delle garanzie richieste dal provvedimento autorizzativo. La periodicità dei controlli è concordata tra il Ministero della sanità, il Comando generale della Guardia di finanza e il Ministero dell'agricoltura e delle foreste, in relazione alla ubicazione ed estensione del terreno coltivato, alla natura e alla durata del ciclo agrario.

2. Indipendentemente dalle ispezioni previste dal comma 1, i militari della Guardia di finanza possono eseguire controlli a carattere straordinario in caso di sospetto di frode.

3. Per l'espletamento dei predetti compiti i militari della Guardia di finanza hanno facoltà di accedere in qualunque tempo alle coltivazioni, nonché nei locali di custodia dei prodotti ottenuti, ove effettuano riscontri sulle giacenze.

5. Le operazioni concernenti la raccolta delle piante o parti di esse, dell'oppio grezzo o di altre droghe debbono essere effettuate alla presenza dei predetti militari.

6. Fuori delle coltivazioni autorizzate, e specialmente nelle immediate vicinanze di esse, i militari della Guardia di finanza esercitano attiva vigilanza al fine di prevenire e reprimere qualsiasi tentativo di abusiva sottrazione dei prodotti. Ove accertino l'esistenza di coltivazioni abusive, provvedono alla conta delle piante coltivate ed alla distruzione delle stesse dopo averne reperato appositi campioni.

**Art. 38**

**Vendita o cessione di sostanze stupefacenti o psicotrope**

1. La vendita o cessione, a qualsiasi titolo, anche gratuito, delle sostanze e dei medicinali compresi nelle tabelle di cui all'articolo 14, esclusi i medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, sezioni D ed E, è fatta alle persone autorizzate ai sensi del presente testo unico in base a richiesta scritta con buono acquisto conforme al modello predisposto dal Ministero della salute. I titolari o i direttori di farmacie aperte al pubblico o ospedaliere possono utilizzare i buoni acquisto anche per richiedere, a titolo gratuito, i medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, esclusi i medicinali e le sostanze attive ad uso farmaceutico di cui alla Tabella dei Medicinali, sezioni D ed E, ad altre farmacie aperte al pubblico o ospedaliere, qualora si configuri il carattere di urgenza terapeutica.

1-bis. Il Ministero della salute stabilisce con proprio decreto il modello dei buoni acquisto.

2. In caso di perdita, anche parziale, del bollettario "buoni acquisto", deve essere fatta, entro ventiquattro ore dalla scoperta, denuncia scritta all'autorità di pubblica sicurezza. Chiunque viola tale disposizione è punito con la sanzione amministrativa del pagamento della somma da euro 103 (lire duecentomila) a euro 2.065 (lire quattro milioni).

3. I produttori di specialità medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope sono autorizzati, nei limiti e secondo le norme stabilite dal Ministero della sanità, a spedire ai medici chirurghi e ai medici veterinari campioni di tali specialità.

4. È vietata comunque la fornitura ai medici chirurghi e ai medici veterinari di campioni delle sostanze stupefacenti o psicotrope elencate nelle tabelle I, II e III di cui all'articolo 14.

5. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque viola la disposizione di cui al comma 4 è punito con la sanzione amministrativa del pagamento della somma da euro 103 (lire duecentomila) a euro 516 (lire un milione).

6. L'invio delle specialità medicinali di cui al comma 4 è subordinato alla richiesta datata e firmata dal

sanitario, che si impegna alla somministrazione sotto la propria responsabilità.

7. Chiunque cede buoni acquisto a qualsiasi titolo è punito, salvo che il fatto costituisca più grave reato, con la reclusione da sei mesi a tre anni e con la multa da euro 2.582 (lire cinque milioni) a euro 15.493 (lire trenta milioni).

#### **Art. 41**

##### **Modalità di consegna**

1. La consegna di sostanze sottoposte a controllo, da parte degli enti o delle imprese autorizzati a commerciarle, deve essere fatta:

- a) personalmente all'intestatario dell'autorizzazione al commercio o al farmacista, previo accertamento della sua identità, qualora la consegna sia effettuata presso la sede dell'ente o dell'impresa, e annotando i dati del documento di riconoscimento in calce al buono acquisto;
- b) a mezzo di un qualunque dipendente dell'ente o dell'impresa, debitamente autorizzato, direttamente al domicilio dell'acquirente, previo accertamento della identità di quest'ultimo e annotando i dati del documento di riconoscimento in calce al buono acquisto;
- c) a mezzo pacco postale assicurato;
- d) mediante agenzia di trasporto o corriere privato. In questo caso, ove si tratti di sostanze stupefacenti o psicotrope indicate nelle tabelle I e II, sezione A, di cui all'articolo 14 e il cui quantitativo sia superiore ai cento grammi, il trasporto deve essere effettuato previa comunicazione, a cura del mittente, al più vicino ufficio di Polizia di Stato o comando dei carabinieri o della Guardia di finanza.

1-bis. In deroga alle disposizioni di cui al comma 1, la consegna di sostanze sottoposte a controllo può essere fatta anche da parte di operatori sanitari, per quantità terapeutiche di medicinali di cui all'allegato III-bis, accompagnate da Dichiarazione sottoscritta dal medico di medicina generale, di continuità assistenziale o dal medico ospedaliero che ha in cura il paziente, che ne prescriva l'utilizzazione anche nell'assistenza domiciliare di malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni, ad esclusione del trattamento domiciliare degli stati di tossicodipendenza da oppiacei.

2. La comunicazione, di cui al comma 1, lettera d), compilata in triplice copia, deve indicare il mittente ed il destinatario, il giorno in cui si effettua il trasporto, la natura e la quantità degli stupefacenti trasportati. Una delle copie è trattenuta dall'ufficio o comando predetti; la seconda è da questo inviata al corrispondente ufficio o comando della giurisdizione del destinatario, per la opportuna azione di vigilanza; la terza, timbrata e vistata dall'ufficio o comando di cui sopra, deve accompagnare la merce ed essere restituita dal destinatario al mittente.

3. Chiunque consegna o trasporti sostanze stupefacenti o psicotrope non ottemperando alle disposizioni del presente articolo è punito con l'arresto fino ad un anno o con l'ammenda da lire un milione a lire venti milioni.

4. Chi vende o cede sostanze sottoposte a controllo, deve conservare la copia della fattura, il relativo buono acquisto, nonché, ove la consegna avvenga a mezzo posta o corriere, la ricevuta postale o dell'agenzia di trasporto o del corriere privato, relativa alla spedizione della merce. L'inosservanza delle disposizioni del presente comma è punita con la sanzione amministrativa del pagamento di una somma fino a lire un milione.

#### **Art. 43**

##### **Obblighi dei medici chirurghi e dei medici veterinari**

1. I medici chirurghi e i medici veterinari prescrivono i medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, sezione A, di cui all'articolo 14, su apposito ricettario approvato con decreto del Ministero della salute.

2. La prescrizione dei medicinali indicati nella Tabella dei Medicinali, sezione A, di cui all'articolo 14 può comprendere un solo medicinale per una cura di durata non superiore a trenta giorni, ad eccezione della prescrizione dei medicinali di cui all'allegato III-bis per i quali la ricetta può comprendere fino a due medicinali diversi tra loro uno stesso medicinale con due dosaggi differenti per una cura di durata non superiore a trenta giorni.

3. Nella ricetta devono essere indicati:

- a) cognome e nome dell'assistito ovvero del proprietario dell'animale ammalato;

- b) la dose prescritta, la posologia ed il modo di somministrazione;
- c) l'indirizzo e il numero telefonico professionali del medico chirurgo o del medico veterinario da cui la ricetta è rilasciata;
- d) la data e la firma del medico chirurgo o del medico veterinario da cui la ricetta è rilasciata;
- e) il timbro personale del medico chirurgo o del medico veterinario da cui la ricetta è rilasciata.

4. Le ricette di cui al comma 1 sono compilate in duplice copia a ricalco per i medicinali non forniti dal Servizio sanitario nazionale, ed in triplice copia a ricalco per 1 medicinali forniti dal Servizio sanitario nazionale. Una copia della ricetta è comunque conservata dall'assistito o dal proprietario dell'animale ammalato. Il Ministero della salute stabilisce con proprio decreto la forma ed il contenuto del ricettario di cui al comma 1.

4-bis. Per la prescrizione, nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, di medicinali previsti dall'allegato III-bis per il trattamento di pazienti affetti da dolore severo, in luogo del ricettario di cui al comma 1, contenente le ricette a ricalco di cui al comma 4, può essere utilizzato il ricettario del Servizio sanitario nazionale, disciplinato dal decreto del Ministro dell'economia e delle finanze 17 marzo 2008, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 86 dell'11 aprile 2008. Il Ministro della salute, sentiti il Consiglio superiore di sanità e l'Istituto superiore di sanità, può, con proprio decreto, aggiornare l'elenco dei medicinali di cui all'allegato III-bis.

5. La prescrizione dei medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, sezione A, di cui all'articolo 14, qualora utilizzati per il trattamento degli stati di tossicodipendenza da oppiacei o di alcooldipendenza, è effettuata utilizzando il ricettario di cui al comma 1 nel rispetto del piano terapeutico predisposto da una struttura sanitaria pubblica o da una struttura privata autorizzata ai sensi dell'articolo 116 e specificamente per l'attività di diagnosi di cui al comma 2, lettera d), del medesimo articolo. La persona alla quale sono consegnati in affidamento i medicinali di cui al presente comma è tenuta ad esibire a richiesta la prescrizione medica o il piano terapeutico in suo possesso.

5-bis. La prescrizione di medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, sezione A, per il trattamento degli stati di tossicodipendenza da oppiacei deve essere effettuata all'interno del piano terapeutico individualizzato, secondo modalità stabilite con decreto del Ministero della salute.

6. I medici chirurghi e i medici veterinari sono autorizzati ad approvvigionarsi attraverso autoricettazione, a trasportare e a detenere i medicinali compresi nell'allegato III-bis per uso professionale urgente, utilizzando il ricettario di cui al comma 1. Una copia della ricetta è conservata dal medico chirurgo o dal medico veterinario che tiene un registro delle prestazioni effettuate, annotandovi le movimentazioni, in entrata ed uscita, dei medicinali di cui si è approvvigionato e che successivamente ha somministrato. Il registro delle prestazioni non è di modello ufficiale e deve essere conservato per due anni a far data dall'ultima registrazione effettuata; le copie delle autoricettazioni sono conservate, come giustificativo dell'entrata, per lo stesso periodo del registro.

7. Il personale che opera nei distretti sanitari di base o nei servizi territoriali o negli ospedali pubblici o accreditati delle aziende sanitarie locali è autorizzato a consegnare al domicilio di malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni, ad esclusione del trattamento domiciliare degli stati di tossicodipendenza da oppiacei, le quantità terapeutiche dei medicinali compresi nell'allegato III-bis accompagnate dalla certificazione medica che ne prescrive la posologia e l'utilizzazione nell'assistenza domiciliare.

8. Gli infermieri professionali che effettuano servizi di assistenza domiciliare nell'ambito dei distretti sanitari di base o nei servizi territoriali delle aziende sanitarie locali e i familiari dei pazienti, opportunamente identificati dal medico o dal farmacista che ivi effettuano servizio, sono autorizzati a trasportare le quantità terapeutiche dei medicinali compresi nell'allegato III-bis accompagnate dalla certificazione medica che ne prescrive la posologia e l'utilizzazione a domicilio di malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni, ad esclusione del trattamento domiciliare degli stati di tossicodipendenza da oppiacei.

9. La prescrizione dei medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, sezioni B, C e D, di cui all'articolo 14 è effettuata con ricetta da rinnovarsi volta per volta e da trattarsi da parte del farmacista.

10. La prescrizione dei medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, sezione E, di cui all'articolo 14 è effettuata con ricetta medica (ripetibile).

10-bis. I medici chirurghi, su richiesta dei pazienti in corso di trattamento terapeutico con medicinali stupefacenti o psicotropi che si recano all'estero, provvedono alla redazione della certificazione di possesso dei medicinali stupefacenti o psicotropi compresi nella Tabella dei Medicinali, da presentare all'autorità doganale all'uscita dal territorio nazionale, individuati con decreto del Ministero della Salute, che definisce anche il livello di

#### Art. 45

##### Dispensazione dei medicinali

1. La dispensazione dei medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, sezione A, di cui all'articolo 14 è effettuata dal farmacista che annota sulla ricetta il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell'acquirente (maggioranne).

2. Il farmacista dispensa i medicinali di cui al comma 1 dietro presentazione di prescrizione medica compilata sulle ricette previste dai commi 1 e 4-bis dell'articolo 43 nella quantità e nella forma farmaceutica prescritta.

3. Il farmacista ha l'obbligo di accertare che la ricetta sia stata redatta secondo le disposizioni stabilite nell'articolo 43, di annotarvi la data di spedizione e di apporvi il timbro della farmacia e di conservarla tenendone conto ai fini del scarico dei medicinali sul registro di entrata e uscita di cui al comma 1 dell'articolo 60.

3-bis. Il farmacista spedisce comunque le ricette che prescrivano un quantitativo che, in relazione alla posologia indicata, superi teoricamente il limite massimo di terapia di trenta giorni, ove l'eccedenza sia dovuta al numero di unità posologiche contenute nelle confezioni in commercio. In caso di ricette che prescrivano una cura di durata superiore a trenta giorni, il farmacista consegna un numero di confezioni sufficiente a coprire trenta

giorni di terapia, in relazione alla posologia indicata, dandone comunicazione al medico prescrittore.

4. La dispensazione dei medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, sezioni B e C, è effettuata dal farmacista dietro presentazione di ricetta medica da rinnovarsi volta per volta. Il farmacista appone sulla ricetta la data di spedizione e il timbro della farmacia e la conserva tenendone conto ai fini del scarico dei medicinali sul registro di entrata e di uscita di cui all'articolo 60, comma 1.

5. Il farmacista conserva per due anni, a partire dal giorno dell'ultima registrazione nel registro di cui all'articolo 60, comma 1, le ricette che prescrivono medicinali compresi nella Tabella dei Medicinali, sezioni A, B e C. Nel caso di fornitura di medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, il farmacista è tenuto a conservare una copia della ricetta originale o fotocopia della ricetta originale, recante la data di spedizione.

6. La dispensazione dei medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, sezione D, è effettuata dal farmacista dietro presentazione di ricetta medica da rinnovarsi volta per volta.

6-bis. All'atto della dispensazione dei medicinali inseriti nella sezione D della Tabella dei Medicinali, successivamente alla data del 15 giugno 2009, limitatamente alle ricette diverse da quella di cui al decreto del Ministro della salute 10 marzo 2006, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31 marzo 2006, o da quella del Servizio sanitario nazionale, disciplinata dal decreto del Ministro dell'economia e delle finanze 17 marzo 2008, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 86 dell'11 aprile 2008, il farmacista deve annotare sulla ricetta il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell'acquirente. Il farmacista conserva per due anni, a partire dal giorno dell'ultima registrazione, copia o fotocopia della ricetta ai fini della dimostrazione della liceità del possesso dei farmaci consegnati dallo stesso farmacista al paziente o alla persona che li ritira.

7. La dispensazione dei medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, sezione E, è effettuata dal farmacista dietro presentazione di ricetta medica (ripetibile).

8. Decorsi trenta giorni dalla data del rilascio, la prescrizione medica non può essere più spedita.

9. Salvo che il fatto costituisca reato, il contravventore alle disposizioni del presente articolo è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da euro 100 ad euro 600.

10. Il Ministro della salute provvede a stabilire, con proprio decreto, tenuto conto di quanto previsto dal decreto ministeriale 15 luglio 2004 in materia di tracciabilità di medicinali, la forma ed il contenuto dei moduli idonei al controllo del movimento dei medicinali a base di sostanze stupefacenti o psicotrope tra le farmacie interne degli ospedali e singoli reparti.

10-bis. Su richiesta del cliente e in caso di ricette che prescrivono più confezioni, il farmacista, previa specifica annotazione sulla ricetta, può spedirla in via definitiva consegnando un numero di confezioni inferiore a quello prescritto, dandone comunicazione al medico prescrittore, ovvero può consegnare, in modo frazionato, le confezioni, purché entro il termine di validità della ricetta e previa annotazione del numero di confezioni volta per volta consegnato.

#### **Art. 48**

##### **Approvvigionamento per le necessità di pronto soccorso**

1. Fuori delle ipotesi di detenzione obbligatoria di preparazione, previste negli articoli 46 e 47, il Ministero della sanità può rilasciare autorizzazione, indicando la persona responsabile della custodia e della utilizzazione, alla detenzione di dette preparazioni, per finalità di pronto soccorso a favore di equipaggi e passeggeri di mezzi di trasporto terrestri, marittimi ed aerei o di comunità anche non di lavoro, di carattere temporaneo.

2. L'autorizzazione deve indicare i limiti quantitativi, in misura corrispondente alle esigenze mediamente calcolabili, nonché le disposizioni che gli interessati sono tenuti ad osservare.

#### **Art. 49**

##### **Istituti di ricerca scientifica. Assegnazione di stupefacenti e sostanze psicotrope**

1. Ai fini della ricerca scientifica e della sperimentazione o per indagini richieste

dall'autorità giudiziaria, gli istituti di istruzione universitaria ed i titolari di laboratorio di ricerca scientifica e sperimentazione, all'uopo riconosciuti idonei dal Ministero della sanità, possono essere autorizzati a provvedersi di quantitativi di sostanze stupefacenti o psicotrope occorrenti per ciascun ciclo di ricerca o di sperimentazione.

2. L'autorizzazione è rilasciata da parte del Ministro della sanità, previa determinazione dei quantitativi predetti. Di detti quantitativi deve essere dato conto al Ministero della sanità in qualsiasi momento ne venga fatta richiesta, nonché con relazione scritta annuale contenente la descrizione delle ricerche e delle sperimentazioni compiute e con l'indicazione dei nomi dei ricercatori e dei periti. L'autorizzazione non è soggetta a tassa di concessione governativa.

3. Il responsabile della detenzione e dell'uso scientifico assume in entrata la sostanza e si munisce, ai fini della registrazione di scarico, delle dichiarazioni rilasciate dai singoli ricercatori e sperimentatori o periti.

4. Le persone autorizzate sono obbligate ad annotare in apposito registro vidimato dall'autorità sanitaria locale le seguenti indicazioni:

- a) gli estremi dell'atto di autorizzazione;
- b) la quantità di sostanze stupefacenti o psicotrope in entrata e in giacenza;
- c) la descrizione sommaria delle ricerche e delle sperimentazioni effettuate e l'indicazione dei prodotti ottenuti e delle quantità residue.

5. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque viola le disposizioni del comma 4 è punito con la sanzione amministrativa del pagamento di una somma fino a euro 516 (lire un milione).

#### **Art. 50**

##### **Disposizioni generali**

1. L'importazione, l'esportazione ed il transito di sostanze stupefacenti o psicotrope possono essere effettuati esclusivamente dagli enti e dalle imprese autorizzati alla coltivazione delle piante, alla produzione, alla fabbricazione, all'impiego e al commercio di sostanze stupefacenti o psicotrope, nonché all'impiego delle predette sostanze, a fini di ricerca scientifica e di sperimentazione.

2. Le operazioni di cui al comma 1 devono essere svolte soltanto tramite le dogane di prima categoria. presso la quale è effettuata l'importazione e, quest'ultima è interna, anche alla dogana di confine.
3. Il permesso deve essere rilasciato per ogni singola operazione; ha la validità di mesi sei e può essere utilizzato anche per quantitativi inferiori a quelli assegnati. 2. L'eventuale inoltro dalla dogana di confine a quella interna è disposto con scorta di bolletta di cauzione per merci estere dichiarate, sulla quale deve essere indicato l'indirizzo del locale autorizzato, destinato ad accogliere il prodotto.
4. Le sostanze stupefacenti o psicotrope dirette all'estero devono essere spedite a mezzo pacco postale con valore dichiarato. 3. L'importatore deve presentare al più presto alla dogana destinataria il permesso di importazione, insieme con la dichiarazione doganale, provvedendo in pari tempo, ove si debba procedere al prelevamento di campioni, a richiedere l'intervento del comando della Guardia di finanza.
5. È vietata l'importazione di sostanze stupefacenti o psicotrope con destinazione ad una casella postale o ad una banca. 4. La dogana destinataria, pervenuta la merce e qualora non sussista la possibilità di sdoganare immediatamente la merce medesima, ne dispone l'introduzione nei propri magazzini di temporanea custodia, dandone nello stesso tempo comunicazione al Ministero della sanità, al Servizio centrale antidroga, al competente comando della Guardia di finanza ed all'importatore.
6. Le norme del presente testo unico si applicano alle zone, punti o depositi franchi qualora la disciplina a questi relativa vi consenta la introduzione di sostanze stupefacenti o psicotrope.
7. Durante il transito è vietato manomettere o in qualsiasi modo modificare gli involucri contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope salvo che per finalità doganali o di polizia. È vietato altresì destinarli, senza apposita autorizzazione del Ministro della sanità, a Paese diverso da quello risultante dal permesso di esportazione e da quello di transito.
8. Per il trasporto e la consegna di sostanze stupefacenti o psicotrope in importazione, esportazione o transito si applicano le norme di cui all' articolo 41.
9. Le disposizioni dei commi da 2 a 8 si applicano soltanto alle sostanze stupefacenti o psicotrope comprese nelle tabelle I, II, III e IV di cui all' articolo 14.

#### **Art. 51**

##### **Domanda per il permesso di importazione**

1. Per ottenere il permesso di importazione, l'interessato è tenuto a presentare domanda direttamente al Ministero della sanità secondo le modalità indicate con decreto del Ministro.

#### **Art. 52**

##### **Importazione**

1. Il Ministero della sanità, rilasciato il permesso di importazione in conformità delle convenzioni internazionali, ne dà tempestivo avviso alla dogana

#### **Art. 60**

##### **Registro di entrata e uscita**

1. Ogni acquisto o cessione, anche a titolo gratuito, di sostanze e di medicinali di cui alle tabelle previste dall'articolo 14, è iscritto in un registro speciale nel quale, senza alcuna lacuna, abrazione o aggiunta, in ordine cronologico, secondo una progressione numerica unica per ogni sostanza o medicinale, è tenuto in evidenza il movimento di entrata e di uscita delle stesse sostanze o medicinali. Tale registro è numerato e firmato in ogni pagina dal responsabile dell'azienda unità sanitaria locale o da un suo delegato che riporta nella prima pagina gli estremi della autorizzazione ministeriale e dichiara nell'ultima il numero delle pagine di cui il registro è costituito. Il registro è conservato da parte degli enti e delle imprese autorizzati alla fabbricazione, per la durata di dieci anni dal giorno dell'ultima registrazione. Detto termine è ridotto a cinque anni per le officine autorizzate all'impiego e per le imprese autorizzate al commercio all'ingrosso. Lo stesso termine è ridotto a due anni per le farmacie aperte al pubblico e per le farmacie ospedaliere. I direttori sanitari e i titolari di gabinetto di cui all'articolo 42, comma 1, conservano il registro di cui al presente comma per due anni dal giorno dell'ultima registrazione.

2. I responsabili delle farmacie aperte al pubblico e delle farmacie ospedaliere nonché delle aziende autorizzate al commercio all'ingrosso riportano sul registro il movimento dei medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, sezioni A, B e C, secondo le modalità indicate al comma 1 e nel termine di quarantotto ore dalla dispensazione.

3. Le unità operative delle strutture sanitarie pubbliche e private, nonché le unità operative dei servizi territoriali delle aziende sanitarie locali sono dotate di registro di carico e scarico dei medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, sezioni A, B e C, prevista dall'articolo 14.

4. I registri di cui ai commi 1 e 3 sono conformi ai modelli predisposti dal Ministero della salute e possono essere composti da un numero di pagine adeguato alla quantità di stupefacenti normalmente detenuti e movimentati.

5. In alternativa ai registri di cui ai commi 1 e 3, il Ministero della salute stabilisce con proprio decreto le modalità di registrazione su supporto informatico della movimentazione delle sostanze e dei medicinali di cui alle tabelle previste dall'articolo 14.

6. Il registro di cui al comma 3 è vidimato dal direttore sanitario, o da un suo delegato, che provvede alla sua distribuzione. Il registro è conservato, in ciascuna unità operativa, dal responsabile dell'assistenza infermieristica per due anni dalla data dell'ultima registrazione.

7. Il dirigente medico preposto all'unità operativa è responsabile della effettiva corrispondenza tra la giacenza contabile e quella reale dei medicinali di cui alla Tabella dei Medicinali, sezioni A, B e C, prevista dall'articolo 14.

8. Il direttore responsabile del servizio farmaceutico compie periodiche ispezioni per accertare la corretta tenuta dei registri di reparto di cui al comma 3 e redige apposito verbale da trasmettere alla direzione sanitaria.

#### **Art. 62**

##### **Registro di entrata e uscita per gli enti o le imprese autorizzati all'impiego o al commercio di sostanze stupefacenti o psicotrope e per le farmacie.**

1. Il registro di cui all'articolo 60, comma 1, tenuto dagli enti e imprese autorizzati all'impiego

ed al commercio di sostanze stupefacenti o psicotrope nonché dei medicinali di cui alle tabelle previste dall'articolo 14 ed il registro delle farmacie per quanto concerne i medicinali di cui alla tabella dei medicinali, sezioni A, B e C, dell'articolo 14, sono chiusi al 31 dicembre di ogni anno. La chiusura si compie mediante scritturazione riassuntiva di tutti i dati comprovanti i totali delle qualità e quantità dei prodotti avuti in carico e delle quantità e qualità dei prodotti impiegati o commercializzati durante l'anno, con l'indicazione di ogni eventuale differenza o residuo.

#### **Art. 64.**

##### **Registro di carico e scarico per i medici chirurghi e i medici veterinari, le navi mercantili e i cantieri di lavoro, i trasporti terrestri ed aerei e le comunità temporanee.**

1. Nel registro di carico e scarico devono essere annotati per ogni somministrazione, oltre il cognome, il nome e la residenza del richiedente, salvo quanto stabilito nell'articolo 120, comma 5, la data della somministrazione, la denominazione e la quantità della preparazione somministrata, la diagnosi o la sintomatologia. Ciascuna pagina del registro è intestata ad una sola preparazione e deve essere osservato un ordine progressivo numerico unico delle operazioni di carico e scarico.

2. Detti registri ogni anno dalla data di rilascio devono essere sottoposti al controllo e alla vidimazione dell'autorità sanitaria locale o del medico di porto che ne ha effettuato la prima vidimazione.

#### **Art. 67**

##### **Perdita, smarrimento o sottrazione**

1. In caso di perdita, smarrimento o sottrazione dei registri, di loro parti o dei relativi documenti giustificativi, gli interessati, entro ventiquattro ore dalla constatazione, devono farne denuncia scritta alla più vicina autorità di pubblica sicurezza e darne comunicazione al Ministero della sanità.

2. Per le farmacie la comunicazione di cui al comma 1 deve essere fatta all'autorità sanitaria locale, nella cui circoscrizione ha sede la farmacia.

**Art. 72**

**Attività illecite**

1. [È vietato l'uso personale di sostanze stupefacenti o psicotrope di cui alle tabelle I, II, III e IV, previste dall'art. 14. È altresì vietato qualunque impiego di sostanze stupefacenti o psicotrope non autorizzato secondo le norme del presente testo unico.]

2. È consentito l'uso terapeutico di preparati medicinali a base di sostanze stupefacenti o psicotrope, debitamente prescritti secondo le necessità di cura in relazione alle particolari condizioni patologiche del soggetto.

## **DECRETO DEL 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**

*Gazzetta Ufficiale 30 novembre 2015, n. 279*

#### IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, di approvazione del 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 e integrazioni (di seguito Testo Unico), che, all'art. 2, comma 1, prevede tra le competenze del Ministro della salute, la concessione delle autorizzazioni per la coltivazione, la produzione, la fabbricazione, l'impiego, il commercio, l'esportazione, l'importazione, il transito, l'acquisto, la vendita e la detenzione delle sostanze stupefacenti o psicotrope;

Vista in particolare, la sezione «B» della Tabella dei Medicinali allegata al Testo Unico, che include i medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte) tra quelli che possono essere prescritti con ricetta non ripetibile, fatte salve specifiche prescrizioni indicate dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) nell'ambito dell'eventuale autorizzazione all'immissione in commercio;

Visti gli articoli 27, 28, 29 e 30 del Testo Unico, che disciplinano l'autorizzazione alla coltivazione; Vista la convenzione unica sugli stupefacenti adottata a New York il 30 marzo 1961, come emendata dal Protocollo di Ginevra del 25 marzo 1972, ratificata e resa esecutiva in Italia in base alla legge 5 giugno 1974, n. 412;

Visto in particolare, il combinato disposto degli articoli 23 e 28 dell'anzidetta convenzione che, per il caso di autorizzazione alla coltivazione della pianta di canapa, prevede l'istituzione o il mantenimento di organismi statali ai fini della disciplina e dei controlli relativi;

Visto il decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, ed in particolare l'art. 5 che reca disposizioni sulla prescrizione di preparazioni magistrali;

Visto il decreto del Ministro della salute 18 agosto 1993 di determinazione della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 25 settembre 1993, n. 226;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modifiche e integrazioni, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

Vista la legge 15 marzo 2010, n. 38 recante disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 11 febbraio 2014, n. 59 recante Regolamento di organizzazione del Ministero della salute;

Visto il decreto del Ministro della salute 8 aprile 2015 di natura non regolamentare di individuazione degli uffici centrali e periferici e delle funzioni di livello dirigenziale non generale, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 11 giugno 2015, n. 133;

Visto l'accordo di collaborazione sottoscritto in data 30 marzo 2012 tra l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e l'Agenzia delle industrie difesa - alla quale è affidata la gestione dello Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (SCFM) in base a decreto del Ministro della difesa in data 24 aprile 2001 - che individua lo stesso Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze quale sito di eventuale produzione di medicinali carenti sul mercato nazionale o europeo, oggetto di specifiche convenzioni, al fine di facilitare l'accesso a tali medicinali da parte dei pazienti;

Visto l'accordo di collaborazione tra il Ministro della salute e il Ministro della difesa - sottoscritto in data 18 settembre 2014 - finalizzato all'avvio del Progetto Pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base

di Cannabis, da svolgere presso lo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze secondo le modalità di cui ad un protocollo operativo da definire da parte di apposito gruppo di lavoro previsto al punto 2 dello stesso accordo;

Visto il documento di sintesi per la realizzazione del Progetto Pilota, elaborato dal Gruppo di lavoro istituito con decreto del direttore della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico 30 ottobre 2014, integrato con d.d. 22 dicembre 2014 e d.d. 23 giugno 2015, ai sensi dell'anzidetto accordo di collaborazione, ed in particolare l'allegato tecnico predisposto dal medesimo Gruppo per la definizione delle modalità di produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis;

Informato il Consiglio superiore di sanità nelle sedute del 10 febbraio e del 10 marzo 2015 sulle attività del Progetto Pilota;

Ritenuto di dover specificare le funzioni che il Ministero della salute - Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio centrale stupefacenti, svolge, in materia di autorizzazione alla coltivazione delle piante e di determinazione delle quote di fabbricazione della sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis, nonché di determinazione delle prescrizioni e garanzie cui subordinare tale autorizzazione, ai sensi degli articoli 17, 27 e 31 del Testo Unico, anche in qualità di organismo statale individuato ai sensi degli articoli 23 e 28 della citata Convenzione unica sugli stupefacenti di New York;

Acquisito il parere favorevole delle regioni e province autonome espresso nella seduta del 20 ottobre 2015 della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano;

Decreta:

Art. 1

*Funzioni del Ministero della salute  
in qualità di Organismo statale per la Cannabis*

1. Il Ministero della salute, Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico -

Ufficio centrale stupefacenti, nel rispetto delle attribuzioni ad esso conferite dal decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, di approvazione del Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, e successive modificazioni, svolge, anche in qualità di organismo statale per la Cannabis ai sensi degli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti adottata a New York il 30 marzo 1961, come emendata dal Protocollo di Ginevra del 25 marzo 1972, ratificata e resa esecutiva in Italia in base alla legge 5 giugno 1974, n. 412, le seguenti funzioni:

a) autorizza la coltivazione delle piante di Cannabis da utilizzare per la produzione di medicinali di origine vegetale a base di Cannabis, sostanze e preparazioni vegetali;

b) individua le aree da destinare alla coltivazione di piante di Cannabis per la produzione delle relative sostanze e preparazioni di origine vegetale e la superficie dei terreni su cui la coltivazione è consentita;

c) importa, esporta e distribuisce sul territorio nazionale, ovvero autorizza l'importazione, l'esportazione, la distribuzione all'ingrosso e il mantenimento di scorte delle piante e materiale vegetale a base di Cannabis, ad eccezione delle giacenze in possesso dei fabbricanti di medicinali autorizzati;

d) provvede alla determinazione delle quote di fabbricazione di sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis sulla base delle richieste delle Regioni e delle Province autonome e ne informa l'International Narcotics Control Boards (INCB) presso le Nazioni Unite.

2. I coltivatori autorizzati ai sensi del comma 1, lettera a), consegnano il materiale vegetale a base di Cannabis, nei tempi e modi definiti nel provvedimento di autorizzazione alla coltivazione, al Ministero della salute, Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio centrale stupefacenti, che provvede alla destinazione del materiale stesso alle officine farmaceutiche autorizzate per la successiva trasformazione in sostanza attiva o preparazione vegetale, entro quattro mesi dalla raccolta.

*Art. 2*  
*Definizioni*

1. Ai fini del presente decreto per piante di Cannabis, a cui si applicano le previsioni dell'art. 27 del Testo Unico, si intendono le piante diverse da quelle di canapa coltivate esclusivamente da sementi certificate per la produzione di fibre o per altri usi industriali, come consentito dalla normativa dell'Unione europea.

*Art. 3*  
*Quote di fabbricazione di sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis*

1. Le Regioni e le Province autonome predispongono le richieste di cui all'art. 1, comma 1, lettera d), sulla base della stima dei fabbisogni dei pazienti in trattamento e di eventuali incrementi per nuove esigenze di trattamento, e le trasmettono al Ministero della salute, Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio centrale stupefacenti, entro e non oltre il 31 maggio di ciascun anno.

2. La trasmissione delle richieste di cui al comma 1 può essere effettuata anche da una Regione o Provincia autonoma capofila, opportunamente individuata, secondo quanto stabilito nell'«Allegato tecnico per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis», che costituisce parte integrante del presente decreto.

*Art. 4*  
*Prescrizioni e garanzie dell'autorizzazione alla fabbricazione*

1. Le prescrizioni e garanzie a cui l'autorizzazione è subordinata sono indicate nel punto 1 dell'«Allegato tecnico per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis», i cui contenuti sono stati elaborati dal gruppo di lavoro istituito con d.d. 30 ottobre 2014 integrato con d.d. 22 dicembre 2014 e d.d. 23 giugno 2015, che costituisce parte integrante del presente decreto.

2. La persona responsabile della coltivazione deve comunicare al Ministero della salute, Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio centrale stupefacenti il numero delle piante da allevare per

ogni ciclo di coltivazione, entro trenta giorni dall'inizio delle attività di coltivazione, nonché il numero delle piante coltivate e la resa in peso delle infiorescenze da avviare alla produzione industriale per ottenere la sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis o le preparazioni vegetali, entro trenta giorni dalla raccolta.

3. La persona qualificata dell'officina farmaceutica autorizzata comunica al Ministero della salute, Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio centrale stupefacenti, ogni lotto di sostanza attiva o preparazione vegetale a base di Cannabis rilasciato, entro trenta giorni dal rilascio e prima dell'avvio alla distribuzione.

4. Trascorsi quindici giorni dall'avvenuta comunicazione, se non sono stati formulati rilievi da parte del Ministero della salute, Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio centrale stupefacenti, il lotto può essere avviato alla distribuzione.

*Art. 5*  
*Rinvio all'allegato tecnico*

1. Le disposizioni relative alla stima della produzione e ai controlli sulla coltivazione, all'appropriatezza prescrittiva, all'uso medico della Cannabis, al sistema di fitosorveglianza e ai costi di produzione dei prodotti sono contenute nei punti 2, 3, 4, 5, 6 dell'allegato tecnico al presente decreto.

*Art. 6*  
*Clausola di invarianza finanziaria*

1. Alle attività derivanti dall'attuazione del presente decreto si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie previste a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 9 novembre 2015

*Il Ministro:* LORENZIN

## ALLEGATO

ALLEGATO TECNICO PER LA PRODUZIONE  
NAZIONALE DI SOSTANZE E PREPARAZIONI DI  
ORIGINE VEGETALE A BASE DI CANNABISIntroduzione e principi generali\*<sup>1</sup>

Il presente allegato riporta i principi generali proposti e approvati dal Gruppo di lavoro, istituito con decreto del direttore della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico 30 ottobre 2014, integrato con d.d. 22 dicembre 2014, come previsto dall'accordo di collaborazione tra il Ministro della salute ed il Ministro della difesa firmato in data 18 settembre 2014.

La produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis verrà effettuata secondo le indicazioni del presente Allegato, in conformità alle convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti o psicotrope recepite con leggi nazionali, alla normativa europea in materia di sostanze attive ad uso umano, alla normativa nazionale in materia di prescrizioni mediche magistrali e relativi medicinali preparati in farmacia e alle disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore.

La coltivazione di piante di Cannabis per uso medico a contenuto di tetraidrocannabinolo superiore allo 0,2% deve essere autorizzata dal Ministero della salute, come previsto dall'art. 27 del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 recante il Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, di seguito T.U., specificando il nome scientifico della pianta, le linee genetiche/chemotipo, nonché le parti della pianta da utilizzare per la produzione della sostanza attiva a base di Cannabis.

La fase di Progetto Pilota avrà la durata di ventiquattro mesi a decorrere dalla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale del decreto che individua le funzioni di Organismo statale per la Cannabis

previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972 di cui il presente allegato costituisce parte integrante.

In tale periodo saranno effettuate le verifiche del raggiungimento dei risultati attesi. La fase di Progetto Pilota prevede una produzione fino a 100 kg di infiorescenze di Cannabis; la produzione industriale sarà effettuata in base alle richieste delle Regioni e Province autonome in relazione al numero dei pazienti trattati. In assenza delle predette richieste, la produzione della sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis, di seguito denominata «sostanza attiva» o Cannabis, sarà effettuata in base al consumo nazionale degli ultimi due anni al fine di assicurare la continuità terapeutica.

## 1) Sito di produzione della sostanza attiva.

In conformità a quanto previsto dall'accordo di collaborazione tra il Ministro della salute ed il Ministro della difesa firmato in data 18 settembre 2014 è individuato l'Agenzia industrie difesa - Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (AID-SCFM), sito in via Reginaldo Giuliani, 201 - Firenze quale luogo di coltivazione e produzione della «sostanza attiva» che deve essere effettuata in conformità all'Active Substance Master File (ASMF) depositato all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA).

L'AID-SCFM, per avviare le attività di coltivazione e produzione, deve essere in possesso delle seguenti autorizzazioni:

autorizzazione alla coltivazione delle piante di Cannabis rilasciata dal Ministero della salute ai sensi dell'art. 27 del TU;

autorizzazione alla produzione di sostanze attive di origine vegetale rilasciata dall'AIFA;

autorizzazione alla produzione di sostanze attive stupefacenti di origine vegetale rilasciata dal Ministero della salute ai sensi degli art. 17 e 32 del TU.

## 2) Stima della produzione di Cannabis e controlli sulla coltivazione.

La coltivazione va effettuata utilizzando le linee genetiche indicate nell'ASMF secondo il disciplinare tecnico di coltivazione realizzato in collaborazione tra Ministero delle politiche agricole, alimentari e forestali (MIPAAF) e l'AID SCFM e aggiornato periodicamente.

\* Dai dati pubblicati dall'International Narcotics Control Board (Narcotic Drugs: Estimated world requirements for 2015; statistics for 2013) i Paesi produttori di Cannabis per uso medico sono Canada, Regno Unito, Olanda, Danimarca e Israele, i Paesi importatori sono Germania, Spagna, Canada, Danimarca e Italia. Il consumo mondiale di Cannabis ad uso medico nel 2013 è stato di 51 tonnellate.

La produzione farmaceutica di Cannabis per uso medico è realizzata esclusivamente utilizzando piante riprodotte mediante sistemi di riproduzione agamica, per garantire la massima uniformità e standardizzazione dei prodotti ottenuti.

Il materiale vegetale deve provenire da piante in ottimo stato di sviluppo, sempre mantenute allo stato vegetativo ed esenti da patogeni e parassiti.

Questa condizione si ottiene allevando un numero adeguato di piante in vasi di elevate dimensioni e mantenute rinnovate costantemente e con metodi di riproduzione agamici tra i quali la micropropagazione in vitro.

Occorre avere tre ambienti separati:

1. ambiente 1 - ambiente dedicato all'allevamento delle piante madri in pieno sviluppo vegetativo;

2. ambiente 2 - ambiente dedicato all'allevamento delle talee per indurre la loro radicazione;

3. ambiente 3 - ambiente dedicato allo sviluppo delle piante per la produzione.

I quantitativi da produrre per anno sono determinati sulla base delle richieste predisposte dalle Regioni e dalle Province autonome su apposita scheda (Allegato «A») e trasmesse all'Ufficio centrale stupefacenti del Ministero della salute entro il 31 maggio di ciascun anno.

I controlli periodici relativi alle attività di coltivazione e raccolta della «sostanza attiva» sono svolti dalla Guardia di Finanza secondo le procedure di cui all'art. 29 T.U., in conformità alle specifiche del suddetto disciplinare tecnico di coltivazione.

3) Appropriatezza prescrittiva e modalità di dispensazione.

La prescrizione di preparazioni magistrali a base di Cannabis per uso medico, da rinnovarsi volta per volta, è effettuata in conformità alla normativa nazionale vigente in materia (con particolare riferimento all'art. 5, commi 3 e 4, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, e all'art. 43, comma 9, del T.U.) ed integrata a fini statistici con i dati (anonimi) relativi a età, sesso, posologia in peso di Cannabis ed esigenza di trattamento da riportare sulla scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati prevista nel

successivo paragrafo 5) Sistema di fitosorveglianza.

Il farmacista acquista la sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis mediante il modello di buono acquisto previsto dal decreto ministeriale 18 dicembre 2006 (cfr. art. 38 T.U.) e ne registra la movimentazione sul registro di entrata uscita degli stupefacenti in farmacia (art. 60 e 62 del T.U.).

Il farmacista allestisce in farmacia, in osservanza delle Norme di Buona Preparazione (NBP), preparazioni magistrali a base di Cannabis che comportino la ripartizione della sostanza attiva in dose e forma di medicamento, secondo la posologia e le modalità di assunzione indicate dal medico prescrittore, in conformità alle indicazioni fornite nel successivo paragrafo relativo alla posologia e alle istruzioni per l'uso medico della Cannabis che prevedono l'assunzione orale del decotto e la somministrazione per via inalatoria, mediante l'uso di uno specifico vaporizzatore.

Al momento non esistono studi su eventuali effetti collaterali o tossicità acuta di preparazioni vegetali definite come «olio» o «soluzione oleosa» di Cannabis, che consistono in non meglio specificati estratti di Cannabis in olio e/o altri solventi.

Pertanto, per assicurare la qualità del prodotto, la titolazione del/i principio/i attivo/i deve essere effettuata per ciascuna preparazione magistrale con metodologie sensibili e specifiche quali la cromatografia liquida o gassosa accoppiate alla spettrometria di massa ovvero il metodo di estrazione deve essere autorizzato ai sensi della normativa vigente.

La dispensazione della preparazione magistrale deve avvenire in conformità a quanto previsto dall'art. 45, commi 4 e 5 del T.U.

In analogia al combinato disposto degli articoli 43 e 45 del T.U., al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di Cannabis 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, fermo restando il divieto previsto dall'art. 44 del T.U.

Il Ministero della salute promuove la conoscenza e la diffusione di informazioni sull'impiego appropriato delle preparazioni magistrali a base di Cannabis, sulla base dei pareri dell'AIFA e dell'Istituto superiore di sanità, per

quanto di rispettiva competenza, al fine della formazione dei medici e dei farmacisti e dell'informazione ai pazienti.

La rimborsabilità a carico del Servizio sanitario regionale è subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni o Province autonome.

4) Uso medico della Cannabis, proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche, istruzioni d'uso, effetti collaterali ed avvertenze.

#### 4.1 *Uso medico della Cannabis.*

Gli impieghi di Cannabis ad uso medico sono presenti in studi clinici controllati, studi osservazionali, nelle revisioni sistematiche e nelle metanalisi della letteratura internazionale indicizzata. I risultati di questi studi non sono conclusivi sull'efficacia dell'uso medico della Cannabis nelle patologie sotto indicate, le evidenze scientifiche sono di qualità moderata o scarsa, con risultati contraddittori e non conclusivi, mancano, inoltre, dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio per la Cannabis, tuttavia vi è l'indicazione a proseguire nelle ricerche per ottenere evidenze definitive. (Lutge 2013; Curtis 2009; Richards 2012; Mills 2007; Velayudhan et al. 2014; Cridge et al. 2013; Borgelt et al. 2013; Grotenhermen and Müller-Vahl 2012; Leung 2011; Kogan et al. 2007; Navari 2013; Farrell et al., 2014; Robson 2014, Whiting et al., 2015, Afsharimani et al., 2015; Finnerup et al., 2015; Hill 2015). Sarà quindi necessario, dopo un tempo adeguato di uso della Cannabis nelle patologie di seguito indicate, riconsiderare gli impieghi suddetti alla luce di trials clinici che in maniera rigorosa evidenzino su un numero significativo di soggetti trattati la reale efficacia della Cannabis ad uso medico. In considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, che dovranno essere 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 (Lynch 2015; Koppel et al. 2014; Corey-Bloom et al. 2012; Rog et al. 2007; Ibegdu et al., 2012 Giacompo et al. 2014; Aggarwal et al., 2007);

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 (Lucas 2012; Aggarwal 2009; Ellis et al. 2009; Abrams et al., 2009; Eisenberg et al. 2014; Wilsey et al., 2013);

l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali (Tramer et al. 2001; Smith 2011; Cinti, 2009);

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 (Beal et al, 1995; Beal et al. 1997; Carter et al. 2004; Haney et al. 2007);

l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali (Tomida et al 2004; Tomida et al 2006);

la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard (Müller-Vahl, 2013).

Si evidenzia che esistono diverse linee genetiche di Cannabis che contengono concentrazioni differenti dei principi farmacologicamente attivi e, conseguentemente, producono effetti diversi; pertanto, gli impieghi ad uso medico verranno specificati dal Ministero della salute, sentiti l'Istituto superiore di sanità e l'AIFA per ciascuna linea genetica di Cannabis.

#### 4.2 *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, gli interneuroni spinali) ma anche nella milza, nel cuore, nei polmoni, nel tratto gastrointestinale, nel

rene e 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 (Grotenhermen, 2003; information for health care professional on Cannabis at [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/marihuana/m ed/infoprof-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/marihuana/m ed/infoprof-eng.pdf))

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 (Pertwee, 2008).

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 (Pertwee, 2008).

#### 4.3 Proprietà farmacocinetiche.

Indipendentemente dall'uso medico o ricreazionale, le proprietà farmacocinetiche della Cannabis variano in funzione della dose assunta e della modalità di assunzione (Patient information of the Dutch Office of Medicinal Cannabis at <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/Patientinformation/>).

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 operate (Patient information of the Dutch Office of Medicinal Cannabis at <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/Patientinformation/>).

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 (Grotenhermen, 2003; Huestis 2007). 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  $2,5 \pm 2,2$  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 (Grotenhermen 2003).

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 (Grotenhermen 2003, Huestis 2007).

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 (Huestis 2007).

#### 4.4 Posologia ed istruzioni per l'uso medico della Cannabis.

Uso di preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis prodotte dallo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze.

Per assicurare la continuità terapeutica per ogni paziente in trattamento, sarà possibile utilizzare le preparazioni messe a disposizione con due diverse modalità di assunzione: per via orale o per via inalatoria. In entrambi i casi è consigliabile iniziare da dosaggi minimi su indicazione del medico, per poi eventualmente regolare tali dosaggi in funzione sia dell'effetto farmacologico che di eventuali effetti collaterali avversi.

Il medico curante indicherà al paziente la modalità e i tempi di preparazione del decotto, la quantità di infiorescenze e di acqua da utilizzare e il numero di somministrazioni nella giornata.

È possibile preparare un decotto di infiorescenze in acqua bollente, e assumere tale preparazione dopo circa 15 minuti di bollitura con coperchio. A titolo indicativo, il rapporto è di 500 mg di Cannabis per 500 ml di acqua.

Qualora la somministrazione orale non produca gli effetti farmacologici desiderati o quando il medico curante lo ritenga opportuno, è possibile utilizzare la modalità di somministrazione per via inalatoria mediante l'utilizzo di un vaporizzatore specifico per l'uso medico della Cannabis. In tal caso le infiorescenze vengono poste all'interno dell'apparecchiatura, si attende il completamento del riscaldamento, indicato dall'apparecchio stesso e quindi si inala il prodotto vaporizzato.

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

#### 4.5 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 ed 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.

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 disordini 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 avversi sopra menzionati, è importante sottolineare che la Cannabis è una sostanza immunomodulante ed il suo uso cronico altera l'omeostasi del sistema immunitario.

#### 4.6 Avvertenze e informazioni sul rischio di dipendenza.

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 (Roy A Wise and George F Koob: *The Development and Maintenance of Drug Addiction. Neuropsychopharmacology* (2014) 39, 254-262).

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 misuso di Cannabis e dell'instaurazione progressiva di uno stato di dipendenza complessa.

Quando si 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. (Niikura K. Et Al: Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central  $\mu$ -opioid and dopaminergic transmission. Trends in Pharmacological Sciences, (2010) 31, 7, 299-305; Patient information of the Dutch Office of Medicinal Cannabis at <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/Patientinformation/>).

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.

I soggetti in terapia, inoltre, 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.

##### 5) Sistema di fitosorveglianza.

Nell'ambito delle attività del Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS), il monitoraggio della sicurezza sarà effettuato attraverso la raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione delle preparazioni magistrali a base di Cannabis, secondo le procedure del

sistema di fitosorveglianza, informando l'Ufficio centrale stupefacenti della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della salute.

Gli operatori sanitari che osservino una sospetta reazione avversa forniscono tempestiva comunicazione all'ISS (entro 2 giorni lavorativi) della reazione attraverso la scheda di segnalazione (Allegato «B»), reperibile sui siti dell'ISS, Ministero della salute e AIFA.

Nell'ambito delle attività di sorveglianza si prevede:

la raccolta e registrazione delle schede di segnalazione in un database dedicato e riservato presso l'Istituto superiore di sanità. Le schede saranno registrate in forma anonima

e consultabili solo dagli esperti di tossicologia, di farmacologia e di preparazioni magistrali del comitato scientifico del sistema di fitosorveglianza, che avranno accesso al sistema tramite specifiche credenziali;

la valutazione clinica di tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse (gravi e non gravi) da parte di esperti di tossicologia, di farmacologia e di preparazioni magistrali del comitato scientifico del sistema di fitosorveglianza;

nel caso di reazioni gravi, sarà acquisito il follow-up clinico del paziente;

nel caso di reazioni gravi, l'acquisizione dei prodotti assunti dai pazienti, tramite i Carabinieri NAS secondo le normali procedure del Ministero della salute, per le analisi di laboratorio per la determinazione e dosaggio dei principi attivi, che saranno effettuate presso l'ISS;

il ritorno dell'informazione al segnalatore sulle valutazioni effettuate per via elettronica (mail) da parte dell'ISS.

Ai fini epidemiologici le Regioni e le Province autonome dovranno fornire all'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 tal fine, anche in collaborazione con l'ISS, le Regioni e le Province autonome dovranno predisporre una Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati. Questi dati costituiranno i denominatori dei tassi di segnalazione di reazioni avverse e permetteranno di evidenziare eventuali differenze di sicurezza a livello regionale.

Una relazione semestrale con le attività della fitosorveglianza sarà elaborata a cura dell'ISS e pubblicata sui siti del Ministero della salute e dell'ISS.

Le Aziende sanitarie locali provvederanno alla raccolta delle prescrizioni, compilate come previsto dall'art. 5, comma 3 della legge n. 94/1998, integrate con i dati richiesti a fini statistici (cfr. par. 3 Appropriately prescrittiva). A tale scopo i medici all'atto della prescrizione delle preparazioni magistrali a base di Cannabis dovranno riportare nella Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati i dati relativi a età, sesso, posologia in peso di Cannabis ed esigenze di trattamento sulla ricetta, nonché gli esiti del trattamento nella patologia trattata.

La trasmissione dei dati, in forma anonima, in conformità con il Codice in materia di protezione dei dati personali (cfr. decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196) e come prevista dal comma 4 dell'art. 5 della legge n. 94/1998, deve essere fatta a cura delle ASL che provvederanno ad inviarli al Ministero della salute (Ufficio II della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) e in copia, all'ISS, per il monitoraggio delle prescrizioni e alle Regioni e alle Province autonome per la raccolta dei dati aggregati da fornire all'ISS.

6) *Costo di produzione della sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis.*

La sostanza attiva di origine vegetale a base di Cannabis avrà un costo di produzione stimato in euro 5,93 al grammo. I costi previsti non tengono conto dell'IVA da applicare.

La tariffa della Cannabis sarà determinata per aggiornamento dell'allegato «A» al decreto ministeriale 18 agosto 1993, da revisionare ogni due anni in base alle eventuali fluttuazioni dei costi di produzione, sentita la FOFI (art. 125 TULL.SS).

**Bibliografia**

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 Menag 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.

Afsharimani B, Kindl K, Good P, Hardy J. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence? *Support Care Cancer*. 2015; 23: 1473-81

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 IDS *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, Weydt P, Kyashna-Tocha M, Abrams DI. Medicinal Cannabis: rational guidelines for dosing. *IDrugs*. 2004; 7: 464-470.

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 J, 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.

Farrell M, Buchbinder R, Hall W. Should doctors prescribe cannabinoids? *BMJ*. 2014 Apr 23; 348: g2737.

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 162-73.

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.
- Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA.* 2015; 313: 2474-83.
- 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.
- 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: CD 005175.
- 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.
- Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2008; 17: 431-43.
- 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.
- Niikura K. Et Al: Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central  $\mu$ -opioid and dopaminergic transmission. *Trends in Pharmacological Sciences,* 2010; 31, 7, 299-305.
- Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents. *Drugs.* 2013; 73: 249-62.
- 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.
- Roy A Wise and George F Koob: The Development and Maintenance of Drug Addiction. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39, 254-262.
- 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, AAzuara-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 B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized Cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain.* 2013; 14: 136-148.
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313: 2456-73.





## Ministero della Salute

### QUOTE ANNUALI DI FABBRICAZIONE DI SOSTANZA ATTIVA DI ORIGINE VEGETALE A BASE DI *CANNABIS*

Decreto Ministeriale .....

REGIONE O PROVINCIA AUTONOMA		DATA:	
UFFICIO COMPETENTE:			
RESPONSABILE UFFICIO:		FIRMA:	
TITOLO:		EMAIL	
TELEFONO:		PEC:	
STIMA RELATIVA AD ANNO:			

#### COMMENTI

*(Indicare i criteri per l'individuazione della stima)*

La presente scheda, completa di tutti i dati deve essere trasmessa al Ministero della Salute, Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico- Ufficio Centrale Stupefacenti entro e non oltre il 31 maggio di ciascun anno per la quota di fabbricazione di sostanza vegetale a base di *Cannabis* per l'anno successivo.

La scheda può essere scaricata dal sito del Ministero della Salute al seguente indirizzo:..... La scheda completa di tutti i dati dovrà essere trasmessa al seguente indirizzo:

Ministero della Salute  
 Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico  
 Ufficio Centrale Stupefacenti  
 Viale Giorgio Ribotta, 5 – 00144 Roma

PEC: dgfdm@postacert.sanita.it  
 Fax: 0659943226



**CIRCOLARE DEL MINISTERO DELLA SALUTE DEL 22 FEBBRAIO 2017**

**Trasmissione del documento recante raccomandazioni ai medici prescrittori di *Cannabis* FM-2 prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze secondo le normative dell'UE in materia di sostanze attive, certificata GMP secondo le Good manufacturing practices dell'UE**



**Ministero della Salute**

DIREZIONE GENERALE DEI DISPOSITIVI  
MEDICI E DEL SERVIZIO FARMACEUTICO

Ufficio Centrale Stupefacenti - Uff. VII

dgfdm@postacert.sanita.it

Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

DGDSFC/ I.6.b /2016/19

DGDMF12516 del 22 febbraio 2017

Agli Assessorati sanità delle Regioni e Province autonome

Alla Federazione nazionale Ordine dei medici Alla  
Federazione Ordini dei farmacisti italiani Alla  
Federazione delle società medico scientifiche  
fism.pec@legalmail.it

E, p.c.

Agenzia Industrie difesa

Stabilimento Chimico Farmaceutico militare

All'Ufficio di Gabinetto

All'Ufficio Legislativo

Al Comando carabinieri per la sanità

**OGGETTO: trasmissione del documento recante raccomandazioni ai medici prescrittori di *Cannabis* FM-2 prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze secondo le normative dell'UE in materia di sostanze attive, certificata GMP secondo le Good manufacturing practices dell'UE.**

A seguito dell'inizio della commercializzazione in Italia della sostanza attiva a base di *Cannabis* denominata *Cannabis* FM-2, prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM) è stata ravvisata la necessità di fornire ulteriori informazioni ai medici e ai farmacisti sul prodotto, per la prescrizione magistrale e per la preparazione del decotto, oltre a quanto già pubblicato nell'allegato tecnico al DM 9/11/2015 e sul portale del Ministero della salute al seguente link: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_4.jsp?lingua=italiano&tema=Dispositivi%20medici%20e%20altri%20prodotti&area=sostanzeStupefacenti](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&tema=Dispositivi%20medici%20e%20altri%20prodotti&area=sostanzeStupefacenti) ).

Pertanto, il Gruppo di lavoro per il Progetto Pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di *Cannabis* ha elaborato un documento contenente raccomandazioni ai medici prescrittori di *Cannabis* FM-2, con la collaborazione di medici prescrittori esperti e di docenti universitari.

Si trasmette in allegato tale documento (all.1), con preghiera di diffusione ai medici e ai farmacisti, attraverso i canali informativi.

Le raccomandazioni sono disponibili in formato elettronico anche sul portale del Ministero della salute al seguente link: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo)

IL DIRETTORE GENERALE  
(Dott.ssa Marcella MARLETTA)

Il Direttore dell'Ufficio Centrale Stupefacenti Dott.ssa  
Germana Apuzzo

**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. È 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 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

### 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  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -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 flutamida.

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](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&cid=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&cid=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 Menag* 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 J1, 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 BI, 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.



**CIRCOLARE DEL MINISTERO DELLA SALUTE DEL 23 MARZO 2017**  
**Istruzioni operative in merito all'applicazione del d.M. 11 febbraio 1997 relativo alle modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero**



*Ministero della Salute*

Ministero della salute  
GAB  
003261-P-23/03/2017

Agli Uffici periferici di sanità marittima, aerea e di frontiera e servizi territoriali di assistenza sanitaria al personale navigante e aeronavigante (USMAF-SASN)

*l. p.c.*

Alla Direzione generale della prevenzione sanitaria

All'Agenzia Italiana del Farmaco

Al Comando Carabinieri per la Tutela della salute - Ufficio Comando Sezione Operazioni

Agli Assessorati alla Sanità delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano

Alla Federazione nazionale degli Ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri (FNOMCeO)

LORO SEDI

**OGGETTO: Istruzioni operative in merito all'applicazione del d.M. 11 febbraio 1997 relativo alle modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero.**

A seguito delle numerose segnalazioni pervenute, su conforme avviso dell'Agenzia italiana del farmaco, con la presente circolare, a tutela della salute dei pazienti, si intendono fornire a codesti Uffici periferici istruzioni operative relative all'applicazione del d.M. 11 febbraio 1997, il quale ammette, ricorrendone i presupposti, l'importazione di medicinali regolarmente autorizzati in un Paese estero, ma non autorizzati all'immissione in commercio in Italia.

Come noto, secondo i principi generali e le disposizioni vigenti in materia, nessun medicinale può essere commercializzato in Italia senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione a livello comunitario (art. 6 d.lgs. n. 219 del 2006 e s.m.i.).

Eccezionalmente, e in deroga a tale principio, è ammessa l'importazione per il solo uso personale di medicinali regolarmente autorizzati in un Paese estero in due ipotesi specificamente individuate:

- medicinali posti regolarmente in vendita in Paesi esteri, ma non autorizzati all'immissione in commercio sul territorio nazionale, spediti dall'estero su richiesta del medico curante (art. 158, co. 6, d.lgs. 219 del 2006 cit., e d.M. 11 febbraio 1997).
- medicinali registrati in Paesi esteri, che vengono personalmente portati dal viaggiatore al momento dell'ingresso nel territorio nazionale (art. 158, co. 8, d.lgs. 219 del 2006 cit.), purché destinati a uso personale per un trattamento terapeutico non superiore a 30 giorni.

Nell'ipotesi *sub a)*, la procedura è quella delineata dal citato d.M. 11 febbraio 1997 e in particolare, il medico curante che ritenga opportuno sottoporre un proprio paziente ad un trattamento con un medicinale regolarmente autorizzato in un Paese estero, ma non in Italia, è tenuto a predisporre e a inviare al Ministero della salute – Uffici periferici di sanità marittima, aerea e di frontiera e servizi territoriali di assistenza sanitaria al personale navigante e aeronavigante (USMAF-SASN), nonché al corrispondente ufficio doganale ove sono espletate le formalità di importazione, apposita documentazione (nome del medicinale, sua forma farmaceutica; ditta estera produttrice; dichiarazione che il medicinale in questione è regolarmente autorizzato nel paese di provenienza; quantitativo di cui si chiede l'importazione nel territorio nazionale; esigenze che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato in Italia; dichiarazione di utilizzazione del medicinale sotto la propria diretta responsabilità).

L'importazione deve essere giustificata da oggettive ragioni di eccezionalità rinvenute nella necessità, in mancanza di una valida alternativa terapeutica, che il medico curante ritenga opportuno sottoporre un proprio paziente al trattamento terapeutico con un medicinale regolarmente autorizzato in un Paese estero.

Ciò premesso, sulla scorta del dato testuale delle previsioni recate dal d.M. 11 febbraio 1997, che giustifica il ricorso al medicinale non autorizzato in Italia, la “mancanza di una valida alternativa terapeutica” può ricorrere anche:

- quando il medicinale del quale si chiede l'importazione, pur in presenza di analogo medicinale regolarmente autorizzato in Italia, presenti un diverso dosaggio di principio attivo, una diversa via di somministrazione, eccipienti diversi o una diversa formulazione di principi attivi;
- quando l'accesso al medicinale disponibile in Italia non risulti possibile per il paziente, in quanto lo stesso paziente non rientra nei criteri di eleggibilità al trattamento per l'erogazione del medicinale a carico del Servizio sanitario nazionale, ovvero per la sua eccessiva onerosità.

Quanto sopra può trovare applicazione solo nel rigoroso rispetto dei criteri posti dal dM 11 febbraio 1997, a partire dall'assunzione di responsabilità da parte del medico curante che ritiene di sottoporre il proprio paziente a quel determinato trattamento terapeutico, fermo restando quanto previsto dall'articolo 5 del citato decreto.

## APPENDICE LEGISLATIVA

Per la procedura operativa per l'importazione di medicinali registrati all'estero, al fine di garantire un'uniforme applicazione sull'intero territorio nazionale dovrà pertanto farsi esclusivo riferimento modello allegato alla presente, che dovrà essere debitamente compilato in tutte le sue parti a cura del medico curante.

Si invitano pertanto codesti Uffici a tener conto delle indicazioni fornite con la presente circolare.

Il Ministro  
*Beatrice Lorenzin*

Allegato

**AL MINISTERO DELLA SALUTE****USMAF-SASN** .....**UNITA' TERRITORIALE** .....**Richiesta di importazione di medicinali ai sensi del D.M. 11/02/1997.**

Il sottoscritto Dr. .... Residente in

..... via .....

tel. ....

iscritto nell'Albo dell'Ordine dei Medici-Chirurghi di ..... al n.

..... cod. regionale .....

chiede di importare il medicinale (contenente il seguente/i principio/i attivo/i):

.....

nome commerciale: .....

forma farmaceutica .....

nella quantità di numero ..... confezioni contenenti ..... di farmaco  
cadauna.

prodotto dalla ditta: ..... (specificare il nome dell'azienda)

Precisa che tale medicinale è regolarmente registrato nel Paese di provenienza: ..... per il  
trattamento di .....

Tale medicinale è indispensabile per la cura del Sig. (iniziali o codice) ..... affetto da:

..... Dichiaro

altresì che il farmaco:

- non ha valida alternativa terapeutica con altri medicinali registrati in Italia;
- non contiene sostanze stupefacenti o psicotrope;
- non è un emoderivato;
- verrà impiegato sotto la propria diretta responsabilità, dopo aver ottenuto il consenso informato scritto del paziente;
- che le generalità del paziente ed i documenti relativi al consenso informato sono custoditi presso il medico curante per la durata prevista dalla normativa vigente.

Particolari condizioni di conservazione del medicinale:

Temperatura (es. -20°C, da 2 a 8°C, &lt; 25°, &lt;30°, nessuna indicazione): .....

Altro: .....

Luogo e data \_\_\_\_\_

Timbro e firma leggibile del medico

## BIBLIOGRAFIA



## BIBLIOGRAFIA

Allegri M., Lucioni C., Mazzi S., Serra G. 2015. "Il costo sociale del dolore cronico in Italia." *Global and Regional Health Technology Assessment*, vol. II, n. 1 (gennaio-aprile): pp. 1-67.

Ameri A. 1999. "The effects of cannabinoids on the brain." *Progress in Neurobiology* n. 58: pp. 315-348.

*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, Vol. 38, n. 3: pp. 323-330. <<http://www.iss.it/binary/publ/publi/383323.1108648227.pdf>>.

Anthony JC., Warner LA., Kessler R. C. 1994. "Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey." *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2: pp. 244-268.

Autore non indicato. 2008. "Rimonabant. Il perché della sospensione." *Bollettino d'Informazione sui Farmaci*, n. 5/08 (settembre-ottobre): pp. 193-238. <[http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/definitivobif5\\_2008.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/definitivobif5_2008.pdf)>.

Baker D. 2007. "Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis." *British Journal of Pharmacology* n. 152(5), novembre: pp. 649-654.

Besner G, Rapin C.H. 1993. "The hospital. Creating a pain-free environment (a program to improve pain control in hospitalized patients)." *J Palliative Care*, n. 9: pp. 51-52).

Billings JA. 200. "Recent advances: palliative care." *British Medical Journal* 321 (settembre): pp. 555-558.

Abraham JL. 1999. "Management of pain and spinal cord compression in patients with advanced cancer." *Annals of Internal Medicine* 131, n. 1 (luglio): pp. 37-46.

Bollettino SIFO. 2017. *Linee di indirizzo per l'utilizzo dei medicinali a base di cannabinoidi a carico del SSR*, Documento Condiviso SIFO-SIFAP, volume 63, suppl. 1 del n. 5, Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2017, pp. 1-35. <[http://www.bollettinosifo.it/r.php?v=2826&a=28560&l=332778&f=allegati/02826\\_2017\\_05/fulltext/Supplemento%20SIFO%205-2017%201b.pdf](http://www.bollettinosifo.it/r.php?v=2826&a=28560&l=332778&f=allegati/02826_2017_05/fulltext/Supplemento%20SIFO%205-2017%201b.pdf)>.

"Brain Mind & Life Italia", *Farmaci e meccanismi nella terapia del dolore*. <<http://www.brainmindlife.org/farmacimeccanismi.htm>>.

Breivik H., Collet B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. 2006. "Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment." *European Journal of Pain* 10: pp. 287-333. <<http://www.pae-eu.eu/wp-content/uploads/2013/12/Survey-of-chronic-pain-in-Europe.pdf>>.

Burns HD. 2007. "[18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid- 1 receptor." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 104, n. 23: pp. 9800-9805.

Capasso R. 2005. "Cannabinoidi e patologie intestinali." Tesi di dottorato di ricerca in Scienza del farmaco XVIII ciclo (2002-2005), Università degli Studi di Napoli, Federico II. <<http://www.fedoa.unina.it/998/1/Capasso.pdf>>.

Cetto GL. (a cura di), *La dignità oltre la cura. Dalla Palliazione dei sintomi alla dignità della persona*, Milano: Franco Angeli.

- Cherny N. 2004. "The problem of suffering". In Doyle D., Hanks G., Cherny N., Calman K., *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, Oxford: Oxford University Press.
- Cichewicz DL. 1999. "Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* n. 289: pp. 859-867.
- Coluzzi F., Ruggeri M. 2014 "Clinical and economical evaluation of new analgesic for management of chronic pain". *Recenti progressi in medicina*: pp. 415-419.
- Coomber R. 1998., *The Control of Drugs and Drug Users - Reason or Reaction*, Londra: CR Press.
- Correa F, Mestre L, Molina-Holgado E. 2005. "The role of cannabinoid system on immune modulation: therapeutic implications on CNS inflammation." *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, n. 5: pp. 671-675.
- Costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità*. <<http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf>>.
- Crestani F. 2014. "Cannabinoidi e dolore neuropatico e centrale. Una rassegna." *Pathos*, vol. 21, n. 1: pp. 11-34.
- Dante Alighieri. 2014. *Paradiso*. Milano: Rizzoli.
- Di Chiara G. 2013. "Psicostimolanti, Cannabinoidi, Allucinogeni e Nicotina", in *Trattato di Farmacologia*, di Annunziato L., Di Rienzo G. Napoli: Idelson Gnocchi.
- Donaldson NR., Joranson DE., Sbanotto A., Teoh N., Twycross R., Ventafridda V. 1996. *Cancer Pain Relief*. Ginevra World Health Organization, Seconda edizione. <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>>.
- ElSohly M., Gul W. 2014. "Constituents of cannabis sativa." *Handbook of Cannabis*. Oxford (UK): Oxford University Press.
- Erodoto. 1984. *Le storie*. Milano: Mondadori.
- Fanelli G, Ventriglia G. (a cura di). 2013. *Il dolore cronico in medicina generale*. Roma: Ministero della Salute. <[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2076\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2076_allegato.pdf)>.
- Fanelli G. (a cura di). 2014. *Libro bianco sul dolore cronico in Italia*. Milano: HPS - Health Publishing & Services. <[http://www.sefap.it/web/upload/Libro\\_Bianco\\_Dolore\\_Cronico.pdf](http://www.sefap.it/web/upload/Libro_Bianco_Dolore_Cronico.pdf)>.
- Fernández-Ruiz J., Berrendero F., Hernández ML, Ramos JA. 2000. "The endogenous cannabinoid system and brain development." *Trends in Neurosciences* 23 (gennaio), pp. 14-20.
- Freund, TF., Katona, I., Piomelli, D. 2003. "Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling." *Physiological Reviews*, n. 83: pp. 1017-1066.
- Fride E. 2004. "The endocannabinoid-CB(1) receptor system in pre- and postnatal life." *The European Journal of Pharmacology* 500 (ottobre): pp. 289-297.
- Gaio Plinio Secondo. 1985. *Storia naturale. III: Botanica*. Torino: Einaudi.

- Gerard CM., Mollereau C., Vassart G., Parmentier M. 1991. "Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis." *Biochemical Journal*, n. 279 (gennaio): pp. 129-134.
- Gianni W., Madaio RA., Di Ciocco L., D'Amico F., Policicchio D., Postacchini D., Franchi F., Ceci M., Benincasa E., Gentili M., Zuccaro SM. 2010. "Prevalence of pain in elderly hospitalized patients." *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 51, n. 3 (novembre-dicembre): pp. 273-276.
- Giovanni XXI. 2007. *Il tesoro dei poveri. Ricettario medico del XIII secolo*. Arezzo: Aboca edizioni.
- Griffin G., Tao Q., Abood ME. 2000. "Cloning and pharmacological characterization of the rat CB<sub>2</sub> cannabinoid receptor" in *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, n. 292: pp. 886-894.
- Guzmán M. 2003. "Cannabinoids: potential anticancer agents." *Nature Reviews Cancer*, n. 3: pp. 745- 755.
- Gwyther L., Brennan F., Harding R., 2009. "Advancing Palliative Care as a Human Right." *Journal of Pain and Symptom Management* 38, n. 5 (novembre): 767-774. <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>>.
- Hartkany T., Keimpema E., Barabàs K., Mulder J. 2008. "Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development." *Molecular and Cellular Endocrinology* 286S (aprile): pp. S84-S90. <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720708000889>>.
- Herkenham M. 1990. "Cannabinoid receptor localization in brain." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, n. 87(5): pp. 1932-1936.
- Herzberg U. 1997. "The analgesic effects of mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain." *Neuroscience Letters* n. 221(2-3): pp. 157-160.
- Howlett AC., Barth F., Bonner T.I., Cabral G., Casellas P., Devane WA., Felder C.C., Herkenham M., Mackie K., Martin BR., Mechoulam R., Pertwee RG. 2002. "International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors." *Pharmacol Review*, n. 54(2): pp. 161-202.
- Istituto Superiore di Sanità. 2017. *Relazione semestrale gennaio-giugno 2017*. <<http://www.epicentro.iss.it/farmaci/pdf/RelSemADRCannabis3.pdf>>.
- Johnson M., Collett B., Castro-Lopes JM. 2013. "The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey." *Journal of Pain Research* 6: pp. 393-401.
- Joy JE. 1999. *Marijuana and medicine: assessing the science base*. Washington: National Academy of Science, Institute of Medicine.
- Kandel E.R, Schwartz JH., Jessel TM. 2003. *Principi di Neuroscienze*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana.
- Kanner RM., Foley KM. 1981. "Patterns of narcotic drug use in a cancer pain clinic." *The Annals of the New York Academy of Sciences* 362: pp. 161- 172.
- Lauckner JE., Jensen JB., Chen HY., Lu HC., Hille B., Mackie K. 2008. "GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, n. 105: pp. 2699-2704.
- Lynch ME., Cesar-Rittenberg P., Hohmann AG. 2014. "A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial With Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract for Treatment of

Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain.” *Journal of Pain and Symptom Management*, n. 47 (gennaio): pp. 166-73.

Magni G., Marchetti M., Moreschi C., Merskey H., Luchini SR. 1993. “Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. I: epidemiologic follow-up study.” *Pain*, 53 n. 2 (maggio): pp. 163-168.

Mannion RJ., Woolf CJ. 2000. “Pain mechanisms and management: a central perspective.” *Clinical Journal of Pain*, n. 16 (settembre): pp. 144-56.

Matsuda LA., Lolait SJ., Brownstein MJ., Young AC., Bonner TI. 1990. “Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA.” *Nature*, n. 346: pp. 561-564.

McLaughlin CR., Abood ME. 1993. Developmental expression of cannabinoid receptor mRNA.” *Brain Research. Developmental Brain Research Journal* 19, (novembre): pp. 75-78.

Mechoulam R. 1995. “Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptor.” *Biochemical Pharmacology* n. 50: pp. 83-90.

Merskey H., Bogduk N. 1994. *Classification of Chronic Pain*. Seattle: IASP Press, pp. 209-214. <<http://www.iasp-pain.org/Education/content.aspx?ItemNumber=1698>>.

Ministero della Salute. 2015. *Rapporto al Parlamento sullo stato di attuazione della legge n. 38 del 15 marzo 2010. Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore* <[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2360\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2360_allegato.pdf)>.

Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. 2015. *Rapporto al Parlamento sullo stato di avanzamento dell'applicazione della Legge 38 del 15 marzo 2010*. <[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2360\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2360_allegato.pdf)>.

Munro S., Thomas KL., Abu-Shaar M. 1993. “Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids.” *Nature* n. 365: pp. 61-65.

Niikura K., Narita M., Butelman ER., Kreek MJ., Suzuki T. 2010. “Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central  $\mu$ -opioid and dopaminergic transmission.” *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol. 31, n. 7 (luglio): pp. 299-305. <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016514710000623>>.

Novellino E., Iadevaia V. 2005. *Nuova cultura della terapia del dolore presso gli operatori sanitari*, Guacci: Nola (Napoli), p. 68.

Novellino E., Iadevaia V. 2012. *La gestione Tecnico-Professionale della Farmacia*. Milano: Puntoeffe edizioni.

Ohayon MM. 2004. “Specific characteristics of the pain/depression association in the general population.” *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 n. 12: pp. 5-9.

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. 2014. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2013*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. <[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OsMED\\_2013.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMED_2013.pdf)>.

- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. 2016. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. <<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>>.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. 2017. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Gennaio-Settembre 2016*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco.
- Pacher P. 2006. "The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy." *Pharmacological Reviews*, n. 58(3): pp. 389-462.
- Pancheri P., Cassano GB. (a cura di). 1999. *Trattato Italiano di Psichiatria*, Milano: Masson.
- Perez J. 2006. "Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray." *Drugs of Today*; n. 42: pp. 495-501.
- Pertwee RG. 2008. "The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin." *British Journal of Pharmacology*, n. 153: pp. 153-215.
- Pichini S., Pacifici R. (a cura di). 2011. *Smart Drugs. Terza edizione*. Roma: Dipartimento del Farmaco - Osservatorio Fumo Alcol e Droga Istituto Superiore di Sanità. <[http://www.iss.it/binary/drog4/cont/Smart\\_Drugs.pdf](http://www.iss.it/binary/drog4/cont/Smart_Drugs.pdf)>.
- Piomelli D. 2006. *Breve ma veridica storia della canapa indiana*. Roma: Stampa alternativa.
- Piomelli D. 2003. "The molecular logic of endocannabinoid signaling." in *Nature Reviews Neuroscience*, n. 4: pp. 873-884.
- Porter J., Jick H. 1980. "Addiction rare in patients treated with narcotics." *The New England Journal of Medicine* 302: p. 123.
- Rodríguez de Fonseca F., Ramos JA., Bonnín A., Fernández-Ruiz JJ. 1993 "Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages." *Neuroreport* 4, n. 2 (febbraio): pp. 135-138.
- Rossi S. 2010. "The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis." *Experimental Neurology*, n. 224(1): pp. 92-102.
- Rouyer C. 1810. "Sur Les médicaments usuels des Egyptiens." *Bulletin de pharmacie*, n. IX, pp. 385-415.
- Russo E, Guy GW. 2006. "A tale of two cannabioids: the therapeutic rationale for combing tetrahydrocannabinol and cannabidiol." *Medical Hypotheses*, n. 66: pp. 234-246.
- Ryberg E., Larsson N., Sjogren S., Hjorth S., Hermansson N.O., Leonova J., Elebring T., Nilsson K., Drmota T., Greasley P.J. 2007. "The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor." *British Journal of Pharmacology*, n. 152 (dicembre): pp. 984-986.
- Saltini A., 2005. "Nell'area dell'antica canapicoltura emiliana tra Ottocento e Novecento: cedimenti, speranze, il tracollo", in *Una fibra versatile. La canapa in Italia*. Carlo Poni C., Fonzoni S. (a cura di). Bologna: Clueb.

## BIBLIOGRAFIA

Serpelloni G., Diana M., Gomma M., Rimondo C. 2011. *Cannabis e danni alla salute*. Roma: Dipartimento Politiche Antidroga Presidenza del Consiglio dei Ministri. <<http://www.spaziosociale.it/public/allegati/CSAA0073.pdf>>.

Scholten W. 2013. *Access to opioid analgesics: essential for quality cancer care*, World Health Organization. <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20982en/s20982en.pdf>>.

Swedish Council on Health Technology Assessment. 2006. *Methods of Treating Chronic Pain: A Systematic Review*. Stoccolma.

Trescot AM., Helm S., Hansen H., Benyamin R, Glaser SE., Adlaka R., Patel.S., Manchikanti L. 2008. "Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines." *Pain Physician*, 11 (2 suppl): pp. 5-62. <<http://www.painphysicianjournal.com/2008/march/2008;11;S5-S62.pdf>>.

Tsou K. 1996. "Suppression of noxious stimulus-evoked expression of Fos protein-like immunoreactivity in rat spinal cord by a selective cannabinoid agonist." *Neuroscience* n. 70(3): pp. 791-798.

Valieri R. 2000. *Canapa agli incurabili*. Roma: Stampa alternativa.

Wise RA., Koob G.F. 2014. "The Development and Maintenance of Drug Addiction." *Neuropsychopharmacology*, 39 (gennaio): pp. 254-262.

Wycross RG. 1974. "Clinical experience with diamorphine in advanced malignant disease." *International Journal of Clinical Pharmacology* 7: pp. 184-198.

Woolf CJ. 2004. "Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management." *Annals of Internal Medicine*, 140: pp. 441-451.



“Farmaci oppioidi e Cannabis nella terapia del dolore” rappresenta il frutto di alcuni studi, condotti per almeno tre lustri nel Dipartimento di Farmacia e nel Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) della Federico II, e si rivolge sia a chi presta servizio ogni giorno in una farmacia, sia a chi, studioso, docente o studente, è interessato ad approfondire l’argomento. Il testo, utilizzando un approccio interdisciplinare, si muove su piani euristici differenti. Naturalmente, ampio spazio è stato dedicato alla parte farmaceutica, analizzando tutti gli aspetti chimici e farmacologici connessi a questo tema. Un secondo punto di rilievo riguarda la problematica normativa legata alla dibattuta questione dell’utilizzo in terapia degli oppioidi e della Cannabis. In tal senso, si è cercato di offrire una prospettiva chiara ed esauriente del complesso quadro legislativo vigente: a partire dalle prime leggi promulgate dal Regno d’Italia, fino ad arrivare alle ultime circolari ministeriali in materia, è stata rivista ed esaminata l’intera normativa sulle sostanze stupefacenti, spiegandone anche i passaggi più delicati e controversi. Infine, soprattutto per ciò che concerne le ricadute sulla terapia del dolore, una parte significativa del libro si è concentrata sull’interpretazione medica e terapeutica, dove i farmaci oppioidi e la Cannabis costituiscono non solo una feconda frontiera di ricerca, ma anche un consolidato ed efficace strumento per contrastare alcune tipologie di dolore.

Ettore Novellino

È docente ordinario di Chimica farmaceutica e tossicologica, Direttore del Dipartimento di Farmacia dell’Università Federico II di Napoli, nonché presidente della Conferenza nazionale dei direttori di dipartimento di farmacia. Nel 2004 ha fondato il “Centro Interdipartimentale di ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione” (CIRFF). La sua produzione scientifica, che vanta oltre seicento lavori pubblicati sulle più importanti riviste internazionali, si concentra, in particolare, sulla chimica computazionale applicata al drug design e la nutraceutica.

Arturo Cuomo

È Direttore della Struttura complessa di “Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica” e del Dipartimento “Supporto ai Percorsi Oncologici Attività Clinica ed Area Critica” presso Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale di Napoli. Socio di varie società scientifiche, è autore di numerose pubblicazioni su riviste italiane e straniere.

Agnese Miro

È professore associato presso il Dipartimento di Farmacia dell’Università Federico II di Napoli. I suoi interessi scientifici si concentrano sulla progettazione di sistemi terapeutici finalizzati all’ottimizzazione della farmacocinetica e del profilo farmacologico di molecole bioattive.

Enrica Menditto

È ricercatrice presso il Dipartimento di Farmacia dell’Università Federico II di Napoli. La sua attività di ricerca ha come direttrice principale la progettazione e la realizzazione di studi osservazionali per la valutazione dell’uso dei farmaci in condizioni di “real-world” tramite l’utilizzo di banche dati sanitarie, network di medici di medicina generale e la rete delle farmacie private.

Valentina Orlando

È ricercatrice presso il Dipartimento di Farmacia dell’Università Federico II di Napoli. Svolge la sua attività di ricerca al “Centro Interdipartimentale di ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione” (CIRFF), occupandosi di outcome research a partire da database clinici e amministrativi e di valutazione dell’impatto delle politiche sanitarie nella reale pratica clinica.

Francesca Guerriero

Specializzata in farmacia ospedaliera, svolge la sua attività di ricerca presso il “Centro Interdipartimentale di ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione” (CIRFF), occupandosi di outcome research e del monitoraggio relativo alle prescrizioni farmaceutiche.

Roberto Colonna

È editor, responsabile di diverse testate scientifiche. Dal 2014 si occupa soprattutto della redazione di testi e manuali di farmaceutica. Ha all’attivo numerose pubblicazioni, anche su riviste straniere.

Vincenzo Iadevaia

È biologo e farmacista che si occupa dello sviluppo in clinica di nuovi farmaci. Autore di pubblicazioni di farmacoterapia e di testi di legislazione farmaceutica, insegna in diversi master universitari e corsi di formazione per farmacisti.