



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DEI DISPOSITIVI MEDICI
E DEL SERVIZIO FARMACEUTICO

Ufficio 7- Ufficio Centrale Stupefacenti -
dgfdm@postacert.sanita.it

Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

DGDMF/I.6.b./2020/19

Allegati: 1

Ministero della Salute

DGDMF

0060001-P-23/09/2020

I.6.b./2020/19



404850467

Agli Assessorati alla Sanità delle Regioni
e delle Province Autonome di Trento e
Bolzano – Loro sedi

Alla Federazione degli Ordini dei Medici
chirurghi e degli Odontoiatri
segreteria@pecfnomceo.it

Alla Federazione degli Ordini dei
Farmacisti posta@pec.fofi.it

Alla Sifo
sifosede@sifoweb.it

Alla Sifap
info@sifap.org

Federfarma
box@federfarma.it

Federfarma Servizi
federfarmaservizi@legalmail.it

E p.c.
Ufficio di Gabinetto – SEDE

Comando Carabinieri per la tutela della
salute – Ufficio Comando Sezione
Operazioni
cctutelasalutecdo@carabinieri.it

Agenzia italiana del Farmaco
aifa@aifa.mailcert.it

Istituto superiore di sanità
protocollo.centrale@pec.iss.it

Oggetto: chiarimenti sulla Monografia *Cannabis extractus normatum*.

A seguito della pubblicazione sulla farmacopea tedesca della monografia *Cannabis extractus normatum*, sono pervenute alla scrivente Direzione generale del Ministero della salute, richieste di chiarimenti sulle attività di buona preparazione di medicinali a base di infiorescenze di *Cannabis* per uso medico in farmacia.

Si è ritenuto, pertanto, necessario fornire le seguenti delucidazioni relative alle vigenti disposizioni in materia, al fine di superare le difficoltà attuative riscontrate.

In via preliminare, come noto la monografia per la preparazione dell'estratto indica al farmacista preparatore una metodologia da eseguire per l'estrazione e le relative metodiche analitiche per la determinazione della concentrazione dei principi attivi e non muta il quadro normativo nazionale.

Va, altresì, ricordato che le vigenti disposizioni in materia di sostanze stupefacenti sono conformi ai contenuti delle Convenzioni delle Nazioni Unite nella stessa materia, e disciplinano le attività da autorizzare a fini medici e di ricerca; pertanto, ne consegue che tutte le attività in materia di sostanze stupefacenti non espressamente previste e disciplinate dal vigente assetto normativo, sono da considerarsi vietate.

Il Decreto ministeriale 9/11/2015 recante *“Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972.”* all'articolo 5 rinvia alle dettagliate indicazioni recate dall'allegato tecnico, le disposizioni relative, tra l'altro, all'appropriatezza prescrittiva, all'allestimento e alla consegna al paziente, nonché le modalità di dispensazione della preparazione magistrale estemporanea, allestita a seguito di presentazione in farmacia di ricetta magistrale non ripetibile, redatta secondo la normativa vigente. Le disposizioni sono contenute nell'allegato tecnico (di cui si riporta il punto 3, per comodità di consultazione*). All'atto della prescrizione magistrale, il medico è tenuto a compilare una scheda di monitoraggio delle prescrizioni; il medico è tenuto anche a segnalare eventuali eventi avversi.

Inoltre, al punto 4.4 dell'allegato è indicato quanto segue: *“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 e 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.”*

Va inoltre, ricordato che la prescrizione di medicinali a base di *Cannabis* per uso medico in Italia viene effettuata per un determinato paziente ai sensi della legge n. 94 del 8/4/1998 recante *“Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria”* (nota anche come legge Di Bella). La citata legge prevede l'allestimento da parte dei farmacisti di preparazioni magistrali o estemporanee o “formule magistrali” per ciascuna prescrizione, fatti in ogni caso salvi i divieti e le limitazioni stabiliti dal Ministero della sanità per esigenze di tutela della salute pubblica.

Anche l'articolo 18 *quater* del decreto-legge 148/17 come convertito dalla legge n. 172, 4 dicembre 2017, conferma il quadro normativo descritto, con particolare riferimento al comma 6.

Lo specifico quadro normativo sopra descritto esclude le seguenti possibilità:

- 1) allestimento di “formule officinali” a base di *Cannabis*, compreso l'allestimento di multipli in scala ridotta, possibilità non prevista nello specifico caso in questione;
- 2) allestimento di forme farmaceutiche diverse e vie di somministrazione diverse da quelle indicate dal citato decreto ministeriale 9.11.2015; si ricordi che le resine e gli oli (oleoresine) sono inclusi nella tabella II, allegata al DPR 309/90 e non nella tabella dei medicinali.

Il quadro normativo conferma altresì la piena applicabilità della tariffa, stabilita con decreto 13 dicembre 2017 recante *“Aggiornamento della Tariffa Nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali.”*, alle preparazioni a base di *Cannabis* per uso medico allestite in farmacia, anche al fine della omogenea rimborsabilità e della razionalizzazione della spesa del SSN.

Va inoltre ricordato che l'importazione di *Cannabis* per uso medico da parte delle ASL è effettuata, previa autorizzazione ministeriale, in base al DM 11/2/1997 recante *“Modalità di importazione di medicinali non registrati in Italia”*, posti regolarmente in vendita in Paesi esteri, come materia prima di origine vegetale per l'allestimento di preparazioni magistrali, a cui il medico curante ritenga opportuno sottoporre un proprio paziente. Tale materia prima deve essere impiegata solo per l'allestimento di preparazioni magistrali estemporanee per un determinato paziente, tenuto conto anche che *“L'importazione di cui al comma 1 (dello stesso decreto) 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".

Come noto, nel rispetto delle vigenti disposizioni, la produzione farmaceutica industriale dell'estratto (esclusa per le farmacie) può essere autorizzata solo presso aziende farmaceutiche, ai sensi della normativa nazionale (dPR 309/90 e decreto leg.vo 219/06 e smi) e delle Convenzioni delle Nazioni unite in materia di sostanze stupefacenti, con particolare riferimento alle funzioni degli organismi statali per la *Cannabis*.

Da ultimo, si coglie l'occasione per ricordare che la dispensazione del medicinale, ai sensi dell'articolo 45 del dPR 309/90, deve essere effettuata in farmacia, dietro presentazione di ricetta medica, direttamente al paziente o alla persona dallo stesso delegata; la consegna di quantità terapeutiche di medicinali di cui all'allegato III-bis è prevista solo da parte di operatori sanitari, ai sensi dell'articolo 41, comma 1-bis del dPR 309/90. La consegna a mezzo pacco postale o mediante agenzia di trasporto o corriere privato, ai sensi dell'articolo 41, comma 1, del menzionato dPR 309 è prevista solo per il commercio dei medicinali tramite buono acquisto e non per la dispensazione con ricetta medica.

Allo stato, inoltre, la normativa vigente sulla dematerializzazione delle ricette a rimborso del Servizio sanitario nazionale non si applica alle preparazioni magistrali.

L'approfondimento sopra reso è volto anche ai fini del corretto svolgimento delle attività relative alla vigilanza sulle farmacie, di cui all'articolo 14 lettera n) della legge 833/78.

Il Direttore Generale
(Dott. Achille Iachino)



*3) Appropriately prescriptive and modalities of dispensation. The prescription of preparations 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.

Chapter A: New Text of the German Pharmacopoeia¹

Cannabis Extract, Standardised *Cannabis extractum normatum*

Definition

standardised extract produced from dried flowering shoot tips, whole or crushed, of the female plants of *Cannabis sativa* L.

Proportion:

- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC; $C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314.5): at least 1 percent and at most 25 percent (m/m) for the extract and 90 to 110 percent of the nominal proportion indicated on the label
- Cannabidiol (CBD; $C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314.5): 90 to 110 percent of the nominal proportion indicated on the label

Manufacture²

The extract is produced using a suitable extraction method, preferably CO₂ extraction. The resulting extract is refined where appropriate and adjusted to the specified level with an inert excipient, preferably with medium-chain triglycerides.

The cannabinoid acids are decarboxylated during extract preparation or while the vegetable starting materials are being dried.

Properties

Appearance: greenish or yellow to brown liquid.

Identity test

Testing is done with thin layer chromatography (2.2.27).

¹ Notified in accordance with Directive (EU) 2015/1535 of the European Parliament and of the Council of 9 September 2015 laying down a procedure for the provision of information in the field of technical regulations and of rules on Information Society services (OJ L 241, 17.9.2015, p. 1).

² The requirements of the general monograph "Extracts of herbal drugs" of Ph.Eur also apply.

Test solution: (0.5 mg/ml of the main cannabinoid THC or CBD) The weight of the preparation must be adjusted to take account of the main cannabinoid indicated. The relevant weight is topped up to 10.0 ml with a suitable solvent (e.g. methanol R). The solution is then filtered through a membrane filter with a nominal pore width of 0.45 µm. This solution is used as the test solution.

Reference solution: 5 mg cannabidiol RN and 5 mg Δ⁹-tetrahydrocannabinol RN are dissolved in 10.0 ml methanol R.

Stationary phase: Thin-layer chromatography plate with octadecylsilyl silica gel F254R₂₅₄ R (2 to 10 µm).

Application: 5 µl; ribbon-shaped 8 mm.

Solvent: Mixture of 15 parts acetic acid 99 percent R, 15 parts water R and 70 parts methanol R.

Length of run: 60 mm.

Detection and evaluation of results: The plate is dried in air, then sprayed with Vanillin reagent R and heated for approximately 15 minutes at 100 to 105 °C. The analysis is performed in natural light.

Result: The sequence of zones in the reference and test solution chromatograms is shown in the information below. The chromatogram of the test solution contains further weak to very weak violet zones in the lower and upper third. The cannabidiol zone varies depending on the product type or may be absent.

Standardised cannabis extract

Upper plate edge	
Cannabidiol: purple zone	purple zone (cannabidiol)
Δ ⁹ -tetrahydrocannabinolic acid: purple zone	purple zone (Δ ⁹ -tetrahydrocannabinolic acid)
Reference solution	Test solution

* The intensity varies depending on the product type

Purity test

Cannabinol: At most 2.5 percent. Testing is carried out using liquid chromatography (2.2.29), as specified under Assay, using reference solution V.

The percentage concentration of cannabinol (C₂₁H₂₆O₂) is calculated according to the following equation:

$$F_u \cdot e_r \cdot G_r$$

A. The percentage concentration of Δ^9 -tetrahydrocannabinolic ($C_{21}H_{30}O_2$) is calculated according to the following equation:

$$\frac{F_{u-a} \cdot e_{r-a} \cdot G_{r-}}{F_{r-a} \cdot e_u} \cdot 100 \quad a$$

$F_{\text{among others}}$ = Peak area of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the test solution chromatogram.

e_{r-a} = weight of Δ^9 -tetrahydrocannabinol RN in mg.

G_{r-a} = proportion of Δ^9 -tetrahydrocannabinol of reference solution I in percent.

F_{r-a} = peak area of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the reference solution I chromatogram.

e_u = preparation weight in mg.

B. The percentage concentration of cannabidiol ($C_{21}H_{30}O_2$) is calculated according to the following equation:

$$\frac{F_{u-b} \cdot e_{r-b} \cdot G_{r-}}{F_{r-b} \cdot e_u} \cdot 100 \quad b$$

F_{u-b} = Peak area of cannabidiol in the test solution chromatogram.

e_{r-b} = Weight of cannabidiol RN in mg.

G_{r-b} = Content of cannabidiol in percent of reference solution II.

F_{r-b} = Peak area of cannabidiol in the reference solution III chromatogram.

e_u = Preparation weight in mg.

Storage

Tightly sealed, away from light, below 25 °C, preferably at 2 to 8°C.

Labelling

The calculated percentage concentration of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol must be stated on the container.

If necessary, declare the proportion of the solvent ethanol.

- *Stationary phase:* octadecylsilyl silica gel for chromatography R (2.7 μm)

Column

- *Size:* $l = 0.15\text{m}$, $\varnothing = 3.0\text{ mm}$
- *Stationary phase:* octadecylsilyl silica gel for chromatography R (2.7 μm)
- *Temperature:* 40°C

Elution

Mobile phase: A: aqueous solution of 85 percent phosphoric acid R (8.64 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)

Mobile phase B: Acetonitrile R

Flow rate: 1.0 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$

Time [min]	Mobile phase A [vol.%]	Mobile phase B [% by vol.]	Notes
0-16	36→18	64→82	linear gradient
16-17	18→36	82→64	linear gradient
17-20	36	64	Equilibration

Test conditions

Detection: Spectrometer at 225 nm

Feeding system: sample loop

Injection volume: 10 μl inspection solution, reference solution

Recording time: 20min.

Relative retention (in relation to Δ^9 -tetrahydrocannabinol, t_R approximately 8.7 minutes)

Δ^8 -tetrahydrocannabinol: approximately 1.04

Cannabidiol: approximately 0.58

Cannabinol: approximately 0.83

Suitability test

Resolution (2.2.46): at least 1.5 between the Δ^9 -tetrahydrocannabinol and Δ^8 -tetrahydrocannabinol peaks in the chromatogram for reference solution IV.

Precision: Reference solutions I and II are injected six times and the areas of the peaks corresponding to Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol are determined.

The test can only be evaluated if the relative standard deviations from the average of individual values are no more than 3.0%.

Evaluation

$$\frac{F_u \cdot e_u \cdot D}{F_r \cdot e_r}$$

F_u = peak area of cannabinol in the reference solution chromatogram.

e_r = weight of cannabinol RN in mg.

G_r = proportion of cannabinol in percent.

F_r = peak area of cannabinol in the reference solution III chromatogram.

e_u = preparation weight in mg.

D = dilution factor of the reference solution III.

Water (2.5.12): at most 0.5%, determined with 0.200 g of ~~substance~~ extract.

Solvent residues: The residues must comply with the specifications in Chapter 5.4 (Ph. Eur.).

Determination of concentration

Testing is carried out using liquid chromatography (2.2.29).

Test solution: (0.2 mg/ml of the main cannabinoid THC or CBD) The weight of the preparation should be adjusted to take account of the main cannabinoids indicated. The corresponding weight is topped up to 25.0 ml with 96 percent ethanol. The solution is filtered through a membrane filter made of regenerated cellulose having a nominal pore width of 0.20 μm .

Reference solution I: 5.0 mg Δ^9 -tetrahydrocannabinol RN are dissolved in methanol R up to 25.0 ml. Reference solution I has a concentration of 0.200 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Reference solution II: 5.0 mg cannabidiol RN is dissolved in methanol R up to 25.0 ml. Reference solution II has a concentration of 0.200 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Reference solution III: 5.0 mg cannabinol RN are dissolved in methanol R up to 25.0 ml (stock solution). 1 ml reference solution III is topped up to 10ml in methanol R. Reference solution II has a concentration of 0.002 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Reference solution IV: 5.0 mg Δ^9 -tetrahydrocannabinol RN are dissolved in methanol R up to 25.0 ml. 1.0 ml solution is mixed with 1.0 ml reference solution I and topped up to 10.0 ml with methanol R.

The chromatography can be carried out as follows:

Precolumn

- Size: $l=5 \text{ mm}$, $\varnothing = 3.0 \text{ mm}$