

EVENTI AVVERSI DA CANNABIS PER USO MEDICO IN TOSCANA: UN'ANALISI DEL DATABASE DI FITOVIGILANZA ITALIANO

A cura della Dott.ssa Ada Vero

TAKE HOME MESSAGES

- Il tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD) sono i maggiori e più noti principi attivi della Cannabis Sativa.
- THC e CBD hanno azione antidolorifica, antiemetica e antiepilettica.
- Le ADR maggiormente riscontrate sono state vertigini, secchezza delle fauci, nausea, affaticamento, sonnolenza, euforia, vomito, diarrea, disorientamento, confusione, perdita di equilibrio e allucinazioni.
- Valutare la possibile insorgenza di ADR correlate all'utilizzo di cannabis potrebbe migliorare la pratica clinica e portare ad un uso corretto della cannabis sfruttando a pieno il suo potenziale terapeutico.

INTRODUZIONE

Il tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD) sono i maggiori principi attivi della Cannabis Sativa. Essi hanno molteplici azioni farmacologiche e agiscono su diversi target tra cui i recettori dei cannabinoidi (CB; CB1 e CB2), il recettore del peptide correlato al gene della calcitonina, i canali ionici ligando dipendenti dei recettori 5-HT_{3A} umani e altri canali ionici ed enzimi ^{1,2}. THC e CBD sono utilizzati in monoterapia o come terapia adiuvante e hanno azione antidolorifica, antiemetica e antiepilettica ³, come dimostrato in diversi studi presenti in letteratura. Un recente studio pubblicato da Bellnier et al. (2018) ha analizzato l'utilizzo e la tollerabilità della cannabis in soggetti affetti da dolore cronico valutando l'incidenza di eventi avversi (ADR). L'utilizzo di cannabis, dopo soli tre mesi di trattamento, ha migliorato la qualità della vita e ridotto l'utilizzo di oppiacei di circa il 75% ⁴. L'utilizzo di CBD come terapia adiuvante in pazienti affetti dalla sindrome di Lennox-Gastaut, spesso resistenti ai trattamenti disponibili, ha ridotto la frequenza di crisi convulsive del 43.9% ⁵. Per valutare meglio l'efficacia e la sicurezza dei cannabinoidi in diversi contesti clinici è stata condotta una revisione sistematica da Withing et al. (2015) in cui sono stati analizzati 79 studi clinici randomizzati (6462 soggetti arruolati). I pazienti trattati con cannabinoidi, rispetto al gruppo placebo, hanno mostrato una maggiore frequenza di ADR, OR: 3.03 (2.42-3.80), tra cui: nausea e vomito; una riduzione del dolore secondo scala di valutazione numerica; e riduzione del numero di spasmi secondo

scala di spasticità di Ashworth. Dal 2016, l'Italia ha avviato la produzione di cannabis per uso medico presso lo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (SCFM) in modo da garantire l'accesso a tali terapie a costi adeguati e in modo sicuro. Ad oggi, la cannabis per uso medico può essere prescritta come preparato magistrale, estratto oleoso, cartine o bustine filtro.

Il DM del 9 Novembre 2015 prevede che l'impiego di Cannabis ad uso medico a carico del SSN riguardi:

- (1) l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali;
- (2) 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;
- (3) effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;
- (4) stimolante dell'appetito nella cachessia, nell'anoressia, perdita di appetito nei pazienti con cancro o nei pazienti con AIDS e nell'anoressia nervosa, che non possono essere ottenuti con trattamenti standard;
- (5) effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
- (6) riduzione dei movimenti involontari del corpo e del viso nella sindrome di Gilles de la Tourette, che non può essere ottenuto con trattamenti standard.

Nonostante il significativo aumento dell'utilizzo di cannabis ad uso medico, sono poche le attuali evidenze sulla sicurezza in pratica clinica. In Italia, le segnalazioni spontanee di sospette ADR da fitoterapici sono raccolte nel database italiano di fitovigilanza coordinato dal *National Institute of Health*⁷. A tal proposito è stato condotto uno studio per valutare il profilo di sicurezza della cannabis per uso medico, con un'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette ADR, raccolte in Regione Toscana.

METODI

Nel presente studio, un gruppo multidisciplinare di esperti in farmacologia, fitoterapia, tossicologia clinica, farmacovigilanza e fitovigilanza ha esaminato e valutato tutte le segnalazioni di sospette ADR correlate all'utilizzo di Cannabis ad uso medico presenti nel database italiano di fitovigilanza, relative agli anni 2006-2018. Dalle schede di segnalazione di ADR sono state raccolte le informazioni su: (1) dati demografici del paziente (età, genere, ecc.); (2) ADR codificate secondo la classificazione MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)^{8,9}; (3) gravità di ADR classificate secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della

Sanità (OMS) (fatale, pericolosa per la vita o che richiede ospedalizzazione del paziente, causante disabilità grave/permanente o anomalie congenite o altre condizioni clinicamente rilevanti) (4); outcome clinico; (5) informazioni sulla terapia in corso (ad es. tipo di farmaco, indicazione terapeutica, dosaggio, durata dell'esposizione e via di somministrazione); (6) politerapie in corso. La valutazione della causalità (classificata come certa, probabile, possibile, improbabile o non classificabile) è stata fatta utilizzando il sistema OMS-UMC.

RISULTATI

Durante il periodo di studio nel database italiano di fitovigilanza sono state inserite in totale 103 sospette ADR riguardanti l'uso medico della Cannabis, di cui 61 (59%) segnalate da operatori sanitari toscani. Sono state escluse 8 segnalazioni di ADR per mancanza di alcune informazioni. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (n = 41, 77.3%), con un'età media di 61.9 anni (\pm DS, 15.9). Di tutte le ADR valutate, 39 (73.6%) sono state definite come non gravi e solo in 2 casi la gravità non è stata specificata. La maggior parte delle ADR (n = 45, 84,9%) ha mostrato "risoluzione completa" o "miglioramento". Solo 2 casi risultavano irrisolti al momento della segnalazione. Solo un paziente ha fatto uso di cannabis per via inalatoria, mentre tutti gli altri hanno usato la cannabis per via orale, ad una dose media di 138.5 mg (\pm DS, 139.0) al giorno. Le ADR sono comparse in un intervallo variabile da 1 giorno a 37 mesi (media 149.3 \pm 242.4 giorni) dall'esposizione al farmaco. In 38 casi (71.7%) le ADR si sono verificate in pazienti in politerapia con pregabalin, gabapentin e altri farmaci antidolorifici, come paracetamolo/codeina o ossicodone/naloxone. Per quanto riguarda la valutazione della causalità, 46 (86.8%) e 5 (9.4%) ADR sono state definite rispettivamente come "probabili" o "possibili". Solo un caso è stato definito "certamente" associato all'utilizzo di Cannabis, mentre per un altro non è stato possibile valutare una relazione di causalità, quindi è stato definito come "non classificabile". Le ADR maggiormente riportate sono state: confusione mentale, disforia e ansia (tra i "Disturbi psichiatrici", 26.3%, n = 31 su 118 ADR); sonnolenza e lipotimia (tra i "disturbi del sistema nervoso", 22.0%, n = 26); vertigini e disturbi dell'equilibrio (tra "Disturbi dell'orecchio e del labirinto", 10.2%, n = 12); nausea e vomito (tra i "disturbi gastrointestinali", 10.2%, n = 12); mancanza di efficacia (tra le "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", 8.5%, n = 10); tachicardia, tachiaritmia e bradicardia (tra i "Disturbi cardiaci", 8.5%, n = 10) (Tabella 1). Dal 2006 (data di approvazione della Cannabis per uso medico) fino a dicembre 2018, l'Istituto Superiore di Sanità ha raccolto all'interno del proprio database di Fitovigilanza un totale di 103 ADR, provenienti principalmente dalla Regione Toscana (61 ADR)¹⁰. Allo stato attuale, questo è il primo studio che descrive le ADR correlate all'utilizzo di Cannabis per uso medico osservate nella popolazione generale (tutte le fasce di età). I risultati di questo studio, in linea con i dati dello studio condotto da Whiting et al., confermano

un'associazione statisticamente significativa tra l'uso di Cannabis e l'insorgenza di vertigini, secchezza delle fauci, nausea, affaticamento, sonnolenza, euforia, vomito, diarrea, disorientamento, confusione, perdita di equilibrio e allucinazioni. Il trattamento con Cannabis non è stato associato a un elevato numero di ADR, la maggior parte non gravi e risolte completamente.

Classi organo-sistema coinvolte	N. di casi
Disturbi psichiatrici	31
Disturbi del sistema nervoso	26
Patologie dell'orecchio e del labirinto	12
Disordini gastrointestinali	12
Disordini cardiaci	10
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	10
Disordini respiratori, toracici e mediastinici	4
Disturbi visivi	2
Disordini vascolari	2
Altro	6

Tabella 1. Distribuzione di ADR correlate all'uso di Cannabis medica in base alle classi di organo-sistema coinvolte

DISTURBI PSICHIATRICI E DEL SISTEMA NERVOSO

Nel campione analizzato le principali ADR riscontrate sono state: confusione mentale, depressione e ideazione suicidaria, ansia, psicosi acuta, percezione del corpo alterata e attacchi di panico. Solo in due casi, i pazienti hanno riportato episodi di allucinazioni. Questi disturbi transitori simil-psicotici sono descritti in letteratura e, diversamente dai disturbi psicotici, si sono risolti in poche ore. Dall'analisi dei dati le ADR psichiatriche sembrano aumentare in relazione alle concentrazioni di THC, ciò suggerisce una potenziale relazione tra i dosaggi di cannabis e la gravità di ADR¹⁸. Non sono state riportati eventi avversi gravi (SAE)¹⁹. Considerando l'età media dei pazienti in questo campione, è importante notare che i disturbi a carico del sistema nervoso conseguenti all'uso Cannabis non sono specifici per soggetti anziani, anche se, durante gli studi clinici, la sedazione, la sonnolenza e la stanchezza sono state maggiormente riportate in soggetti anziani esposti alla Cannabis rispetto ai controlli²⁰. Nonostante i dati analizzati confermino un tasso

significativamente più elevato di disturbi psichiatrici in pazienti esposti alla Cannabis, come presente in letteratura ²¹, ad oggi, un'associazione tra l'uso di Cannabis e il rischio di sviluppare disturbi psichiatrici è molto dibattuto.

PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO

Le problematiche relative ai disturbi del labirinto e dell'orecchio sono dovute alla presenza dei recettori CB1 nel complesso del nucleo vestibolare dove, in seguito alla loro attivazione, viene ridotto il rilascio di glutammato ^{22, 23}. Ciò potrebbe spiegare il verificarsi di episodi quali perdita di equilibrio e disturbi del labirinto, soprattutto nei pazienti più anziani ²⁴. A tal proposito, un recente studio condotto da Van Den Elsen et al. (2017), ha valutato l'azione del THC sull'equilibrio e sull'andatura stabile in soggetti anziani in terapia con cannabinoidi riscontrando aumenti significativi dell'oscillazione in piedi, della lunghezza del passo e dell'oscillazione del tronco durante la deambulazione ²⁵.

DISORDINI GASTROINTESTINALI

I disturbi gastrointestinali maggiormente riportati in questo studio sono stati nausea, vomito e gastrite. Sembrano essere ADR di tipo dose-dipendente correlate prevalentemente al THC: a basse dosi, il THC è caratterizzato da proprietà antiemetiche, ma a dosi elevate è proemetico ^{26, 27}. L'uso cronico di Cannabis causa una sindrome paradossale di iperemesi definita "Sindrome da iperemesi cannabinoide (CHS)" caratterizzata da nausea, vomito e dolore addominale ²⁸, causa più comune di ospedalizzazione. Questo fenomeno potrebbe essere dovuto all'azione del THC sui recettori dei cannabinoidi nel sistema nervoso enterico con riduzione della motilità gastrica e conseguente effetto proemetico, o (1) all'alterazione della termoregolazione o (2) all'azione dei cannabinoidi sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguente riduzione di prolattina, gonadotropina e ormone della crescita e aumento della secrezione di corticotropina ²⁹. Il CHS è caratterizzato da tre fasi: fase prodromica, iperemetica e di recupero. I pazienti di solito vengono ospedalizzati durante la fase iperemetica, presentando vomito abbondante ³⁰.

PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE

La mancanza d'efficacia è stata l'ADR più comune tra le "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione". Tale evento può derivare dalla prescrizione di un (1) dosaggio inadeguato di Cannabis prescritta/somministrata, (2) interazioni farmacologiche dovute a politerapie (3) errore nell'assunzione del

farmaco e (4) ipersensibilità al farmaco. Nel 2015 il Ministero della Salute ha raccomandato ai medici prescrittori di iniziare la terapia da dosaggi minimi, per poi eventualmente regolare tali dosaggi in funzione sia dell'effetto farmacologico che di eventuali ADR ³¹. Inoltre, è obbligo per i medici prescrittori dichiarare quale tipo di Cannabis dovrebbe essere usata per la preparazione, in base al livello adeguato di THC e CBD e alle caratteristiche cliniche del paziente (cioè età, sesso, peso, comorbidità e politerapia). Le prove fornite dagli studi clinici hanno permesso di stabilire le dosi giornaliere massime raccomandate nella pratica clinica che vanno da una dose iniziale di 25 mg a circa 130 mg di Cannabis con il 19% di THC, rispettivamente per dolore cronico e sclerosi multipla ³². In questo studio sono stati riscontrati cinque casi di "mancanza di efficacia" (3 pazienti affetti da dolore neuropatico cronico e 2 donne affette da sclerosi multipla), trattati con una preparazione orale di Cannabis alle dosi terapeutiche raccomandate. Poiché i pazienti affetti da sclerosi multipla sono stati trattati con dosi molto basse di Cannabis (60 mg al giorno) per un breve periodo (rispettivamente uno e due mesi), è stato ipotizzato che la fase di titolazione (*titration phase*) fosse ancora in corso al momento della segnalazione. Considerando l'eterogeneità della durata del trattamento con Cannabis e la mancanza di informazioni su singoli fattori, come le comorbidità, le politerapie e i fattori genetici, non è stato possibile valutare la durata dell'esposizione alla Cannabis ad uso medico e l'evento "mancanza di efficacia".

DISTURBI CARDIACI

In merito alle ADR cardiovascolari (CV), sono state riscontrate bradiaritmia e bradicardia, tachicardia e tachiaritmia, tachicardia sopraventricolare e palpitazioni, riconducibili alla presenza dei recettori CB2 nei cardiomiociti e nei muscoli lisci dei vasi sanguigni, tuttavia, l'esatto meccanismo d'azione della Cannabis a livello vascolare non è chiaro ³³. Al momento le prove disponibili sulle ADR CV correlate all'utilizzo di Cannabis medica sembrano essere insufficienti per trarre una conclusione definitiva sugli effetti della cannabis e sul suo possibile meccanismo d'azione [49]. Inoltre, nello studio pubblicato da Whiting et al., non è stata trovata alcuna associazione statisticamente significativa tra l'uso di Cannabis e l'insorgenza di ADR CV ³⁴.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Nella maggior parte dei casi analizzati in questo studio, i pazienti hanno assunto la Cannabis in politerapia con altri farmaci. THC e CBD sono inibitori di CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19, mentre la Cannabis essiccata ha dimostrato di indurre CYP1A1 e CYP1A2 ³⁵. Inoltre, il CBD inibisce i trasporti mediati dalla glicoproteina P in

modo dose-dipendente ³⁶ . Le DDI conosciute e correlate all'uso di Cannabis coinvolgono THC e farmaci psicotropi ³⁵, CBD e farmaci antitumorali ³⁷, CBD e gabapentin ³⁸, cannabinoidi e warfarin ³⁹. In generale, i clinici dovrebbero sempre tenere conto del fatto che la Cannabis ad uso medico potrebbe interagire con farmaci somministrati in concomitanza influenzando i trasportatori di membrane e/o gli enzimi ⁴⁰. In questa analisi sono stati identificati 16 casi di ADR da DDI, manifestatesi con alterazione dello stato mentale, disforia, vertigini, sonnolenza e disturbi dell'equilibrio. Le ADR sono state segnalate in seguito all'utilizzo di Cannabis in associazione a farmaci derivati degli oppioidi, benzodiazepine e agenti antiepilettici.

CONCLUSIONI

Secondo quanto riportato in letteratura, questo è il primo studio che valuta e descrive le ADR correlate all'utilizzo di cannabis per uso medico nella popolazione generale, la maggior parte delle quali non gravi e che si sono risolte completamente senza particolari conseguenze per il paziente. Tuttavia, i medici prescrittori di Cannabis dovrebbero essere consapevoli che, specialmente durante la fase di titolazione, la cannabis potrebbe risultare inefficace e l'insorgenza di ADR, soprattutto psichiatriche e gastrointestinali, potrebbe aumentare quando i dosaggi di Cannabis aumentano troppo velocemente. Inoltre, valutare la possibile insorgenza di ADR correlate all'utilizzo di Cannabis in pazienti anziani in politerapia potrebbe migliorare l'attuale pratica clinica e portare a un uso corretto della Cannabis sfruttando a pieno il suo potenziale terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Perez-Reyes M, White WR, McDonald SA, Hicks RE, Jeffcoat AR, Cook CE. The pharmacologic effects of daily marijuana smoking in humans. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 1991; 40: 691-4.
2. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*. 2008; 153: 199-215.
3. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of ethnopharmacology*. 2018; 227: 300-15.
4. Bellnier T, Brown GW, Ortega TR. Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. *The mental health clinician*. 2018; 8: 110-15.
5. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K, Group GS. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018; 391: 1085-96.
6. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2015; 313: 2456-73.
7. Crescioli G, Lombardi N, Bettiol A, Marconi E, Risaliti F, Bertoni M, Menniti Ippolito F, Maggini V, Gallo E, Firenzuoli F, Vannacci A. Acute liver injury following *Garcinia cambogia* weight-loss supplementation: case series and literature review. *Internal and emergency medicine*. 2018; 13: 857-72.
8. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Marconi E, Vitiello A, Bonaiuti R, Calvani AM, Masi S, Lucenteforte E, Mugelli A, Giovannelli L, Vannacci A. Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. *BMC pharmacology & toxicology*. 2018; 19: 16.
9. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Tuccori M, Rossi M, Bonaiuti R, Ravaldi C, Levi M, Mugelli A, Ricci S, Lippi F, Azzari C, Bonanni P, Vannacci A. Vaccines Safety in Children and in General Population: A Pharmacovigilance Study on Adverse Events Following Anti-Infective Vaccination in Italy. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10.
10. Istituto Superiore di Sanità CNPLRELVPECDF. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a preparazioni magistrali di cannabis per uso medico. 2018.
18. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, Fishman S. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*. 2008; 9: 506-21.

19. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 1558-72.
20. Beauchet O. Medical cannabis use in older patients: Update on medical knowledge. *Maturitas*. 2018; 118: 56-59.
21. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *Canadian Medical Association journal*. 2008; 178: 1669-78.
22. Ashton JC, Zheng Y, Liu P, Darlington CL, Smith PF. Immunohistochemical characterisation and localisation of cannabinoid CB1 receptor protein in the rat vestibular nucleus complex and the effects of unilateral vestibular deafferentation. *Brain research*. 2004; 1021: 264-71.
23. Aviram J, Samuelli-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain physician* 2017; 20: E755-E96.
24. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *British journal of clinical pharmacology*. 2015; 80: 796-807.
25. Van den Elsen GA, Tobben L, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Marijnissen RM, Olde Rikkert MG, van der Marck MA. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *Journal of psychopharmacology*. 2017; 31: 184-91.
26. Kwiatkowska M, Parker LA, Burton P, Mechoulam R. A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology*. 2004; 174: 254-9.
27. Parker LA, Kwiatkowska M, Burton P, Mechoulam R. Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology*. 2004; 171: 156-61
28. Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut*. 2004; 53: 1566-70.
29. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clinic proceedings*. 2012; 87: 114-9.
30. Goyal H, Singla U, Gupta U, May E. Role of cannabis in digestive disorders. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017; 29: 135-43.
31. Salute Md. Decreto uso medico Cannabis (GU 30.11.2015), *GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA*.
32. Fabio Firenzuoli, Francesco Epifani, Idalba Loiacono. Cannabis. «Erba» medica. Norme, preparazioni galeniche, attualità e prospettive di cura. Edra. 2015. ISBN: 8821439577.

33. Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of marijuana. Trends in cardiovascular medicine. 2018.
34. 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.
35. Rong C, Carmona NE, Lee YL, Raguett RM, Pan Z, Rosenblat JD, Subramaniapillai M, Shekotikhina M, Almatham F, Alageel A, Mansur R, Ho RC, McIntyre RS. Drug-drug interactions as a result of co-administering Delta (9)-THC and CBD with other psychotropic agents. Expert opinion on drug safety. 2018; 17: 51-54.
36. Zhu HJ, Wang JS, Markowitz JS, Donovan JL, Gibson BB, Gefroh HA, Devane CL. Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2006; 317: 850-7.
37. Opitz BJ, Ostroff ML, Whitman AC. The Potential Clinical Implications and Importance of Drug Interactions Between Anticancer Agents and Cannabidiol in Patients With Cancer. *Journal of pharmacy practice*. 2019.
38. Atwal N, Casey SL, Mitchell VA, Vaughan CW. THC and gabapentin interactions in a mouse neuropathic pain model. *Neuropharmacology*. 2019; 144: 115-21.
39. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritsch M, Pottegard A. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2019; 124: 553 28-31.
40. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines*. 2018;