



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SESSIONE LI
Seduta del 10 aprile 2018

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA' SEZIONE V

Vista la richiesta del Segretariato Generale (SEGGEN) protocollo n. 0684 del 19 febbraio 2018, avente per oggetto: “*Richiesta di parere sulla commercializzazione di prodotti contenenti THC*” pervenuta al Consiglio superiore di sanità (CSS) in data 19 febbraio 2018;

Premesso che il suddetto Segretariato Generale nella relazione trasmessa, ha rappresentato, tra l'altro, quanto di seguito riportato:

- il Comando Carabinieri per la Tutela della Salute (NAS), con note prott.n.33843 del 17 novembre 2017, n.37120 del 20 dicembre 2017 e n.2464 del 26 gennaio 2018, ha portato a conoscenza dell'Ufficio di Gabinetto e delle Direzioni generali di volta in volta competenti per materia (anche in relazione alla presentazione dei prodotti) gli esiti di verifiche analitiche condotte su taluni prodotti contenenti o costituiti da infiorescenze di canapa, in cui viene indicata in etichetta la presenza di “*cannabis*” o “*cannabis light*” o “*cannabis leggera*”;
- dagli esiti comunicati ai NAS dai vari laboratori, in alcuni casi è stata evidenziata la presenza, in diverse percentuali, a seconda del prodotto, della sostanza “*cannabidiolo (CBD)*” in combinazione con il delta 9 tetraidrocannabinolo (delta 9 THC), di cui in sei casi è stato rilevato un valore compreso tra 0.2% e 0.6%;
- detto principio attivo, quando di origine sintetica o semisintetica, è presente nella tabella I allegata al DPR 9 ottobre 1990, n.309. La “*Cannabis*” (foglie e infiorescenze) è invece presente nella tabella II allegata al citato DPR 309/1990, il cui art. 26 vieta la coltivazione delle piante comprese nelle tabelle I e II di cui all'art. 14, ad eccezione della canapa coltivata per la produzione di fibre o altri usi industriali, diversi da quelli di cui all'art. 27 dello stesso DPR, consentiti dalla normativa dell'Unione europea;
- al momento, in Italia, la canapa può essere coltivata nel rispetto di quanto previsto dalla legge 2 dicembre 2016, n. 242 “*Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa*” entrata in vigore il 14 gennaio 2017, che contiene una serie di norme finalizzate al sostegno e alla promozione della coltivazione e della filiera della canapa (*Cannabis sativa L*);
- risultano essere in commercio (anche tramite internet) infiorescenze di canapa – pianta la cui coltivazione avviene senza alcuna autorizzazione per alcune finalità d'uso – destinate anche ad impieghi che, non essendo previsti tra quelli menzionati negli articoli 1 e 2 della legge 242/2016, dovrebbero essere autorizzati ai sensi del

DPR 309/1990; ciò in quanto dette infiorescenze sono presenti nella tabella II allegata al DPR 309/1990 e pertanto, sono sottoposte alla vigilanza e controllo del Ministero della salute;

Tenuto conto che il Segretariato Generale - considerate le attuali modalità di commercializzazione dei predetti prodotti a base di, o contenenti infiorescenze di canapa e le diverse destinazioni e modalità d'uso - ha chiesto al CSS, acquisito il nulla osta del On.le sig Ministro, un parere, ove i prodotti non ricadano in altre normative specifiche, mirante a stabilire se si tratti di prodotti pericolosi per la salute umana dei quali va impedita la vendita o se essi possano essere immessi in commercio e a quali condizioni;

Tenuto conto, inoltre, che la Sezione V, nella seduta del 13 marzo 2018, esaminata la suddetta istanza, ha ritenuto necessaria, ai fini della formulazione del richiesto parere, l'acquisizione di ulteriori elementi utili, rappresentati, in particolare, dalle note dell'Agenzia Italiana del Farmaco e della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico di riscontro alla richiesta del Comando Carabinieri per la Tutela della Salute (NAS) di Roma formulata con nota prot.n.27/4-9-2 del 13 novembre 2017. Con tale nota, avente ad oggetto «*Commercializzazione di prodotti in cui viene indicata la presenza di "cannabis" o "cannabis light" o "cannabis leggera"*», è stato chiesto di fornire, ognuno per la parte di competenza, indicazioni circa:

- la necessità che i prodotti contenenti il Cannabidiolo siano autorizzati all'immissione in commercio quali medicinali ai sensi dell'art. 6 del D.lgs. 219/2006;
- la regolarità e la sicurezza dei prodotti risultati contenere il Delta-9-THC superiore allo 0.2%, ovvero se gli stessi debbano essere assoggettati al DPR 309/90;

Vista la nota prot. n.0825 del 15 marzo 2018 della Direzione generale degli organi collegiali per la tutela della salute (DGOCTS) on la quale è stato richiesto al Segretariato Generale di trasmettere al Consiglio le note di riscontro sopra citate;

Vista la nota prot. n. 01137 del 23 marzo 2018 del Segretariato Generale con la quale, in riscontro alle richieste formulate dalla Sezione V, sono state trasmesse:

- la nota dell'AIFA del 27 novembre 2017 di riscontro alla richiesta del Comando Carabinieri per la Tutela della salute (NAS) di Roma;
- l'appunto trasmesso in argomento dalla Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico all'Ufficio di Gabinetto in data 16 gennaio 2018;

Esaminata la richiesta e la documentazione ad essa allegata;

Sentito il rappresentante del Segretariato Generale;

Tenuto conto delle valutazioni dei relatori, prof.ssa Elisabetta Cerbai e prof. Silvio Garattini;

Condivise e fatte proprie le valutazioni dei relatori;

Tenuto conto delle considerazioni emerse nel corso del dibattito;

Vista la legge 2 dicembre 2016, n. 242 "*Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa*";

Tenuto conto che l'articolo 1, comma 2, della citata legge n.242/2016 precisa che la stessa si applica alle coltivazioni di canapa delle varietà ammesse iscritte nel Catalogo comune delle varietà delle specie di piante agricole, ai sensi dell'articolo 17 della direttiva 2002/53/CE del Consiglio, del 13 giugno 2002, le quali non rientrano nell'ambito di applicazione 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”;

Tenuto conto, inoltre, che, ai sensi dell'art. 2, comma 2 della legge n.242/2016, dalla canapa coltivata e' possibile ottenere:

- a) alimenti e cosmetici prodotti esclusivamente nel rispetto delle discipline dei rispettivi settori;
- b) semilavorati, quali fibra, canapulo, polveri, cippato, oli o carburanti, per forniture alle industrie e alle attività artigianali di diversi settori, compreso quello energetico;
- c) materiale destinato alla pratica del sovescio;
- d) materiale organico destinato ai lavori di bioingegneria o prodotti utili per la bioedilizia;
- e) materiale finalizzato alla fitodepurazione per la bonifica di siti inquinati;
- f) coltivazioni dedicate alle attività didattiche e dimostrative nonché di ricerca da parte di istituti pubblici o privati;
- g) coltivazioni destinate al florovivaismo;

Tenuto conto, infine, che l'art. 4, comma 5 della legge la legge 242/2016 prevede una esimente solo **per i coltivatori** qualora dai controlli risulti che il contenuto complessivo di THC della coltivazione risulti **superiore allo 0,2 per cento ed entro il limite dello 0,6 per cento**;

Considerato che l'art. 32, comma 6, del Regolamento (CE) 17/12/2013, n.1307/2013, riguarda anch'esso solo **i coltivatori** in quanto precisa che le superficie utilizzate per la produzione di canapa sono ettari ammissibili solo se **il tenore di tetraidrocannabinolo delle varietà coltivate non supera lo 0.2%**;

Tenuto conto che la vendita di derivati e infiorescenze di *Cannabis s.*, definita impropriamente “legale” nei messaggi pubblicitari, sta vivendo una fase esponenziale di crescita, sia *on-line* sia in esercizi commerciali dedicati o misti, avvalendosi di una apparente zona franca o grigia, in cui il commercio e consumo di infiorescenze a basso contenuto di Δ^9 -THC non è testualmente vietato dalla legge 242/2016;

Considerato, tuttavia, che la zona franca è, ad una attenta lettura, solo apparente; occorre infatti ricordare che:

- tra le finalità della coltivazione della canapa industriale, previste al comma 2 dell'art. 2 della legge 242/2016, non è inclusa la produzione di infiorescenze, sia pure contenenti concentrazioni comprese nel suddetto range o addirittura inferiori a 0.2% Δ^9 -THC, né la loro libera vendita;
- la vendita e il successivo consumo di tali preparati avvengono con modalità che non permettono di escludere un'assunzione in quantità significative da un punto di vista psicotropo e stupefacente, dei principi attivi e in particolare di Δ^9 -THC;



- nei prodotti in vendita al pubblico non dovrebbero essere presenti sostanze stupefacenti o psicotrope tabellate, quali il Δ^9 -THC;

Tenuto conto che, come riportato in premessa, dagli esiti comunicati ai NAS dai vari laboratori, in alcuni casi è stata evidenziata la variabilità nelle concentrazioni relative, in termini percentuali, della sostanza “cannabidiolo (CBD)” in combinazione con il delta 9 tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC), di cui in sei casi è stato rilevato un valore compreso tra 0.2% e 0.6%;

Considerato, di conseguenza, che ogni variazione del rapporto Δ^9 -THC:CBD – spiegabile in base alla variabilità genetica intrinseca nelle specie vegetali – rende ancor meno prevedibile l’effetto farmacotossicologico del delta 9 tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC) [1];

Rilevato che dalla documentazione disponibile, si evince che la farmacocinetica di THC è estremamente variabile da individuo a individuo e a seconda della via di somministrazione. Gli studi, condotti su piccoli numeri di volontari, documentano una concentrazione minima intorno al 2% Δ^9 -THC per l’effetto antalgico in sigarette da 500 mg (10 mg Δ^9 -THC), [2], con una concentrazione plasmatica di circa 7 ng/ml Δ^9 -THC che aumenta rapidamente dopo la seconda sigaretta (80 ng/ml) e oltre (160 ng/ml); effetti analgesici sono stati osservati anche con dosi più basse vaporizzate (800 mg, 1.29 % Δ^9 -THC, pari a circa 10 mg) [3]. La farmacocinetica presenta una grande variabilità individuale, dipendente anche dall’uso più o meno abituale; fumo (combustione) e vaporizzazione danno simili concentrazioni plasmatiche [4]. In uno studio recente di farmacocinetica, la vaporizzazione di infiorescenze di cannabis contenente 2.9% Δ^9 -THC corrispondevano a una concentrazione plasmatica media pari a 25 ng/ml, con documentati effetti analgesici[5]. La dose di Δ^9 -THC capace di indurre effetti farmacologici nell’uomo si pone tuttavia in un intervallo molto ampio: 2-22 mg Δ^9 -THC nella sigaretta, che corrispondono a 0.2-4.4 mg Δ^9 -THC inspirata (la biodisponibilità di Δ^9 -THC varia da 10-25%), si traducono poi in 2-44 μ g Δ^9 -THC nel SNC (1%). [6]. La dose di 2 mg Δ^9 -THC biodisponibile corrisponderebbe, quindi, a una percentuale pari a 0.4% Δ^9 -THC in una sigaretta di cannabis;

Tenuto in considerazione il fatto che la distribuzione di Δ^9 -THC nei vari tessuti è notevolmente influenzata dalle caratteristiche chimico-fisiche dei principi attivi assunti attraverso il fumo, gli infusi o il vapore. Queste caratteristiche fanno sì che essi si distribuiscano rapidamente verso il SNC e tendano poi ad accumularsi nel grasso data la loro liposolubilità, rimanendo a lungo disponibili [6]. Che la concentrazione plasmatica non sia in generale un buon indice della quantità effettivamente disponibile per l’effetto psicotropo è dimostrato da uno studio post-mortem, che ha analizzato coppie di campioni di sangue e biopsie cerebrali in fumatori abituali: la concentrazione era dalle 30 alle 60 volte più alta nei campioni dal SNC, con scarsa correlazione tra i due compartimenti [7]. In definitiva, i dati ottenuti nell’uomo ma anche quelli in animali con simile metabolismo [8], hanno suggerito a diversi Autori che la ritenzione per lungo tempo di Δ^9 -THC nel SNC e nel grasso corporeo sia uno dei motivi non solo della possibilità di tracciare, ben oltre l’assunzione, i metaboliti nelle urine dei fumatori abituali, ma anche dei deficit cognitivi che rimangono a lungo anche durante l’astinenza. Sempre per le proprietà chimico-fisiche, Δ^9 -THC penetra facilmente attraverso la placenta e, a causa della

immatura capacità di eliminazione, rimane a lungo nei tessuti del feto. Si distribuisce nel latte materno prolungando l'esposizione del neonato a tali sostanze [9]. Va infine sottolineato che le considerazioni farmacocinetiche sopra riportate si riferiscono agli adulti, senza distinzione di genere, peso corporeo, BMI e altri fattori individuali;

Considerato, inoltre, che l'associazione tra consumo di cannabis e *impairment* cognitivo è d'altra parte ben documentato e correlato all'intensità dell'assunzione, alla durata ma soprattutto all'età alla quale inizia il consumo, essendo l'uso in adolescenza uno dei fattori che contribuiscono ad alterare le connessioni funzionali corticostriatali [10]. Alcune di queste funzioni, o compiti come l'apprendimento e la memoria, vengono recuperate con l'astinenza in parallelo alla normalizzazione dei livelli recettoriali CB1, ma altri deficit sembrano persistere più a lungo e indipendentemente da fattori farmacocinetici o biomolecolari misurabili. [10], [11].

Tutto ciò premesso

1. In merito al primo quesito posto dal Segretariato Generale se siano da considerarsi pericolosi per la salute umana i prodotti contenenti o costituiti da infiorescenze di canapa, in cui viene indicata in etichetta la presenza di "cannabis" o "cannabis light" o "cannabis leggera"

RITIENE

che la pericolosità dei prodotti contenenti o costituiti da infiorescenze di canapa, in cui viene indicata in etichetta la presenza di "cannabis" o "cannabis light" o "cannabis leggera" non può essere esclusa per i motivi di seguito riportati:

- la biodisponibilità di Δ^9 -THC anche a basse concentrazioni (0.2-0.6%) non è trascurabile, sulla base dei dati di letteratura;
- per le caratteristiche farmacocinetiche e chimico fisiche, Δ^9 -THC e altri principi attivi inalati o assunti con le infiorescenze di *Cannabis s.* possono penetrare e accumularsi in alcuni tessuti, tra cui cervello e grasso, ben oltre le concentrazioni plasmatiche misurabili;
- tale consumo avviene al di fuori di ogni possibilità di monitoraggio e controllo della quantità effettivamente assunta e quindi degli effetti psicotropi che questa possa produrre, sia a breve sia a lungo termine;
- non appare, in particolare, che sia stato valutato il rischio connesso al consumo di tali prodotti in relazione a specifiche condizioni, quali ad esempio, età, presenza di patologie concomitanti, stato di gravidanza/allattamento, interazioni con farmaci, effetti sullo stato di attenzione, ecc., così da evitare che l'assunzione inconsapevolmente percepita come "sicura" e "priva di effetti collaterali" si traduca in un danno per se stessi o per altri (feto, neonato, guida in stato di alterazione).

2. In merito al secondo quesito posto dal Segretariato Generale, se i prodotti contenenti o costituiti da infiorescenze di canapa, in cui viene indicata in etichetta la presenza di "cannabis" o "cannabis light" o "cannabis leggera" possano essere immessi in commercio e a quali condizioni



RITIENE

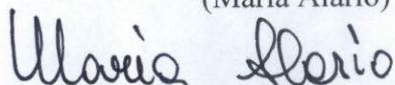
- che tra le finalità della coltivazione della canapa industriale, previste al comma 2 dell'art. 2 della legge 242/2016, non è inclusa la produzione delle infiorescenze né la libera vendita al pubblico;
- che, pertanto, la vendita dei prodotti contenenti o costituiti da infiorescenze di canapa, in cui viene indicata in etichetta la presenza di "cannabis" o "cannabis light" o "cannabis leggera", in forza del parere sopra espresso circa la loro pericolosità, qualunque ne sia il contenuto percentuale di Δ^9 -THC, pone certamente motivo di preoccupazione;

e, pertanto,

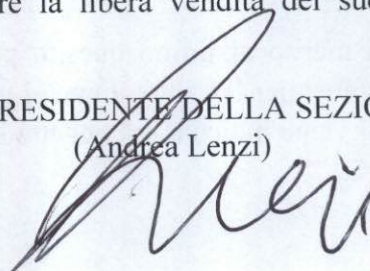
RACCOMANDA

che siano attivate, nell'interesse della salute individuale e pubblica e in applicazione del principio di precauzione, misure atte a non consentire la libera vendita dei suddetti prodotti.

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE
(Maria Alario)



IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE
(Andrea Lenzi)



Bibliografia

- [1] M. Colizzi and S. Bhattacharyya, "Does Cannabis Composition Matter? Differential Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Cognition," (in eng), *Curr Addict Rep*, vol. 4, no. 2, pp. 62-74, 2017.
- [2] M. Wallace *et al.*, "Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers," (in eng), *Anesthesiology*, vol. 107, no. 5, pp. 785-96, Nov 2007.
- [3] B. Wilsey, T. D. Marcotte, R. Deutsch, B. Gouaux, S. Sakai, and H. Donaghe, "Low Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain," (in eng), *J Pain*, vol. 14, no. 2, pp. 136-48, Feb 2013.
- [4] M. N. Newmeyer, M. J. Swortwood, A. J. Barnes, O. A. Abulseoud, K. B. Scheidweiler, and M. A. Huestis, "Free and Glucuronide Whole Blood Cannabinoids' Pharmacokinetics after Controlled Smoked, Vaporized, and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users: Identification of Recent Cannabis Intake," (in en), 2016-12-01 2016.
- [5] B. L. Wilsey *et al.*, "A preliminary evaluation of the relationship of cannabinoid blood concentrations with the analgesic response to vaporized cannabis," in *J Pain Res*, vol. 9, 2016, pp. 587-98.
- [6] M. A. Huestis, "Human cannabinoid pharmacokinetics," (in eng), *Chem Biodivers*, vol. 4, no. 8, pp. 1770-804, Aug 2007.
- [7] P. Mura, P. Kintz, V. Dumestre, S. Raul, and T. Hauet, "THC can be detected in brain while absent in blood," (in eng), *J Anal Toxicol*, vol. 29, no. 8, pp. 842-3, Nov-Dec 2005.

- [8] B. Brunet *et al.*, "Validation of Large White Pig as an animal model for the study of cannabinoids metabolism: application to the study of THC distribution in tissues," (in eng), *Forensic Sci Int*, vol. 161, no. 2-3, pp. 169-74, Sep 12 2006.
- [9] M. Melis *et al.*, "New vistas on cannabis use disorder," (in eng), *Neuropharmacology*, vol. 124, pp. 62-72, Sep 15 2017.
- [10] R. Mizrahi, J. J. Watts, and K. Y. Tseng, "Mechanisms contributing to cognitive deficits in cannabis users," (in eng), *Neuropharmacology*, vol. 124, pp. 84-88, Sep 15 2017.
- [11] Dan L. Longo, M.D., *Editor Review article* Nora D. Volkow, M.D., Ruben D. Baler, Ph.D., Wilson M. Compton, M.D., and Susan R.B. Weiss, Ph.D. "Adverse Health Effects of Marijuana Use" *N Engl J Med* 2014;370:2219-27.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'L' followed by a series of loops and a final horizontal stroke.

