



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA

DIPARTIMENTO DI

SCIENZE CHIMICHE, BIOLOGICHE, FARMACEUTICHE ED AMBIENTALI

DOTTORATO IN BIOLOGIA APPLICATA E MEDICINA SPERIMENTALE

FARMACOVIGILANZA DEL CANNABIDILOLO

Tesi di:

Fabrizio Calapai

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Emanuela Esposito

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE

- *THC (DELTA-9-TETRAIDROCANNABINOLO)* 4
- *CANNABIDILOLO* 5

OBIETTIVO DELLA RICERCA 10

- *PRIMO STUDIO* 11
- *SECONDO STUDIO* 11

METODOLOGIA 11

RISULTATI PRIMO STUDIO 13

DISCUSSIONE PRIMO STUDIO 19

CONCLUSIONI PRIMO STUDIO 26

RISULTATI SECONDO STUDIO 27

DISCUSSIONE SECONDO STUDIO 32

CONCLUSIONI SECONDO STUDIO 38

LIMITI DEGLI STUDI 39

BIBLIOGRAFIA 40

INTRODUZIONE

Le proprietà medicinali della Cannabis e il suo uso medico, in particolare nelle regioni asiatiche risale a millenni addietro. Nel corso dei secoli, tuttavia, l'interesse per suoi effetti benefici sulla salute è andato diminuendo, ed è stato rinnovato negli anni '90 del secolo scorso con la scoperta e la descrizione dei recettori dei cannabinoidi (CB) e l'identificazione del sistema endocannabinoide ¹.

La cannabis sativa contiene più di 60 cannabinoidi, idrocarburi aromatici contenenti ossigeno. La maggior parte dei loro effetti sembrano essere mediati dalla stimolazione dei recettori cannabinoidi, due tipi dei quali sono stati isolati e clonati, CB1 e CB2. I recettori CB1 sono ampiamente distribuiti nel sistema nervoso e sembrano avere un ruolo nell'inibizione del rilascio dei neurotrasmettitori, mentre I recettori CB2 si trovano principalmente sulle cellule del sistema immunitario ². La ricerca pre-clinica sui cannabinoidi dimostra che questi composti hanno una serie di effetti farmaco-biologici, quali ipotermia, catalessi, attività antinfiammatoria, analgesia, induzione della proliferazione cellulare, arresto della crescita o apoptosi ^{3,4}. I cannabinoidi più conosciuti e studiati sono il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD) aventi la stessa formula molecolare e lo stesso peso ($C_{21}H_{30}O_2$; peso molecolare 314,5 g/mol) e scarsa solubilità in acqua,

ma buona solubilità nella maggior parte dei solventi organici, come alcol e lipidi⁵.

Il THC produce effetti psicotomimetici ed è responsabile della maggior parte degli effetti avversi (EA) associati all'uso della Cannabis. Il CBD non è psicotomimetico, mentre sembra contrastare gli effetti negativi del THC ⁶. Gli effetti della Cannabis sono mediati da un'affinità di legame molto elevata del THC con il recettore CB1. Il CBD ha poca affinità di legame sia per i recettori CB1 che per quelli CB2, ma è in grado di antagonizzarli in presenza di THC. Infatti, il CBD si comporta come un modulatore allosterico negativo non competitivo del recettore CB1 e riduce l'efficacia e la potenza del THC ⁷.

Oltre al THC e al CBD, fitocannabinoidi parzialmente abbondanti sono il cannabinolo, il cannabicromene (CBC), la cannabidivarina, la delta-9-tetraidrocannabivarina e il cannabigerolo. THC e CBD condividono la stessa derivazione vegetale, ma mostrano effetti biologici distinti ^{8,9}. Il THC è considerato il principale cannabinoide psicoattivo, mentre il CBD attenua gli effetti comportamentali e metabolici del THC; al contrario, il CBD produce effetti comportamentali e metabolici ansiolitici e antipsicotici ¹⁰; al contrario, il CBD produce effetti ansiolitici e antipsicotici e si ritiene che attenui l'attività psicotropa del THC ⁶.

- ***THC (DELTA-9-TETRAIDROCANNABINOLO)***

Il fitocannabinoide THC si lega ai recettori dei cannabinoidi. I recettori dei cannabinoidi 1 (CB1R) sono recettori accoppiati a proteine G (GPCR), ampiamente localizzati nei neuroni e nelle cellule gliali ¹¹. CB1R è coinvolto nella modulazione della neurotrasmissione e la sua attivazione è responsabile dell'attività psicotropa dei cannabinoidi. I recettori dei cannabinoidi 2 (CB2R) sono GPCR espressi dalle cellule ematopoietiche e moderatamente espressi in specifiche aree cerebrali e cellule periferiche. CB2R si trova principalmente nelle cellule coinvolte nell'attività immunitaria e, quando attivato, può partecipare all'azione antinfiammatoria e risposta immunomodulante. La stimolazione del CB2R è seguita dall'attivazione di meccanismi molecolari equivalenti a quelli attivati in seguito a stimolazione di CB1R ¹².

Il THC è un agonista parziale dei recettori CB1R e CB2R con attività di tipo agonista-antagonista ¹³. Negli ultimi anni, il THC ha guadagnato interesse per i suoi usi medici, inclusi l'attività analgesica, gli effetti antiemetici nei pazienti oncologici e le proprietà antispastiche ¹⁴. Il THC è caratterizzato da

elevata lipofilia e si distribuisce rapidamente nei tessuti altamente vascolarizzati, compreso l'encefalo. Viene idrossilato e trasformato nel metabolita psicoattivo 11-idrossidelta-9-THC (11-OH-THC), e attraverso una successiva ossidazione nel composto non attivo 11-nor-9-carbossi-delta-9-THC (THCCOOH) (Sharma et al., 2012). Il THC produce i suoi effetti psicotomimetici principalmente attraverso la stimolazione dei recettori CB1 ¹⁵.

- CANNABIDILOLO

Il CBD è un componente chimico psicoattivo della pianta di cannabis, anche se non è responsabile dell'euforia o dell'intossicazione indotta dalla cannabis ¹⁶ (Figura 1). CBD influenza l'attività cerebrale e riduce le convulsioni, modula la neurotrasmissione influenzando il comportamento e relazioni sociali ¹⁷. Sebbene il CBD abbia un'affinità di legame minima per il CB1R, può influenzarne l'attività in modo indiretto ¹⁸. Studi condotti in modelli animali sperimentali di epilessia hanno dimostrato che il CBD ha proprietà anticonvulsivanti ¹⁹. Altri studi hanno indicato che può produrre effetti antipsicotici negli esseri umani ²⁰. I risultati di studi di laboratorio e sull'uomo suggeriscono che potrebbe essere un promettente nuovo agente terapeutico per le malattie del sistema nervoso centrale, inclusa la schizofrenia ²¹ e l'epilessia ²². Negli esseri umani, il trattamento con CBD è in grado di ridurre la

frequenza delle convulsioni mostrando un buon profilo rischio/beneficio ²³. Il CBD ha una bassa affinità per i recettori dei cannabinoidi e antagonizza solo debolmente i recettori CB1 e CB2 ¹²; a livello del CB1R agisce come un modulatore allosterico negativo ²⁴. L'attività del CBD modula diversi obiettivi non cannabinoidi, inclusi i canali cationici del potenziale transitorio del recettore della sottofamiglia V membro 1 (TRPV1) ²⁵, i canali cationici accoppiati alla proteina G recettore 55 ²⁶, l'enzima acido grasso ammididrolasi ²⁷, il recettore gamma attivato dai proliferatori del perossisoma (PPAR) ²⁸, il recettore per la serotonina 1A (5HT1A) ²⁹ e i recettori degli oppioidi ³⁰. Sebbene THC e CBD mostrino differenze per quanto riguarda la loro distribuzione nel cervello, la loro liposolubilità e la varietà delle loro proprietà ci portano a considerarli come possibili nuovi approcci medicinali utili a trattare le malattie del sistema nervoso centrale ³¹.

Dopo il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), il CBD è la seconda sostanza chimica attiva più interessante della Cannabis. Il CBD può anche essere sintetizzato chimicamente ³². Il CBD attraversa la barriera emato-encefalica ed esercita i suoi effetti farmacologici con un meccanismo multi-target ³³. È utilizzato come antiepilettico ed il suo potenziale uso medico è stato studiato anche nel disturbo da stress post-traumatico ³⁴, nella psicosi ³⁵ e in altri disturbi neurologici e

disturbi psichiatrici ^{6,36}. Il CBD può comunque essere responsabile della comparsa di reazioni avverse.

Attualmente lo status di legalità del CBD non è condiviso da tutti i paesi dell'Unione Europea (UE). In alcuni paesi stanno cercando la strada della legalizzazione, in altri è già legale, altri stanno ancora limitando l'accesso ai prodotti a base di CBD.

Un prodotto medicinale a base di CBD altamente purificato ($\geq 98\%$) è stato commercializzato (come Epidiolex) in Europa e in altri paesi. Epidiolex contiene CBD 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ di olio di sesamo THC free ³⁷.

Questo prodotto medicinale è stato autorizzato dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) nel 2019 con le seguenti indicazioni terapeutiche: “uso come terapia aggiuntiva delle convulsioni associate alla sindrome di Lennox-Gastaut o alla sindrome di Dravet, in combinazione con clobazam, per pazienti di età pari o superiore a 2 anni; utilizzare come terapia aggiuntiva delle convulsioni associate alla sclerosi tuberosa complessa in pazienti di età pari o superiore a 2 anni” ³⁸.

Il CBD non è stato autorizzato come farmaco per uso medico in tutti i paesi europei, tra l'altro, alcune autorità regolatorie extra-UE hanno espresso preoccupazioni dovute alle limitate informazioni sulla sicurezza. Un farmaco senza licenza (senza l'autorizzazione all'immissione in commercio,

A.I.C.) è un prodotto non ufficialmente approvato per il trattamento di una determinata condizione di salute³⁹. La Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti ha autorizzato il CBD a scopo terapeutico con indicazioni per le convulsioni sovrapponibili all'indicazione autorizzata dall'EMA, ma ha anche affermato, nel 2020, che il profilo di sicurezza del CBD era ancora limitato e che erano necessari ulteriori dati⁴⁰. Tuttavia, se consideriamo i dati ottenuti con gli studi clinici, il CBD potrebbe essere considerata una molecola molto sicura con scarsi effetti tossici. È altresì ben tollerato a dosi elevate (per via orale fino a 6000 mg) come è stato dimostrato attraverso i dati raccolti negli studi di fase 1⁴¹. In generale, i risultati ottenuti con gli studi clinici indicano che il CBD causa raramente reazioni avverse gravi, anche se, qualche apprensione è stata sollevata sulla sicurezza epatica e questa preoccupazione è supportata da esperimenti condotti su animali da laboratorio, anche se la rilevanza di questo aspetto nelle persone che consumano CBD a scopo medico non è stato ancora definito⁴².

Nel novembre 2020, nella causa C-663/18, la Corte di Giustizia dell'Unione Europea ha concluso che il CBD non dovrebbe essere preso in considerazione come stupefacente ai sensi della Single Convention on Narcotic Drugs del 1961. Di conseguenza, la Commissione Europea ha ritenuto che il CBD potesse essere qualificato come alimento. Allo stesso tempo

era chiaro che esistono da affrontare lacune conoscitive, le quali costituiscono un ostacolo al raggiungimento di una conclusione definitiva in merito alla sicurezza del CBD ⁴³.

In generale, il CBD è riconosciuto come un composto caratterizzato da un basso profilo di rischio, essendo da anni considerato ben tollerato, anche quando ne vengono prescritte dosi più elevate ⁴⁴. Oltre la potenziale tossicità diretta del CBD, possono verificarsi interazioni farmacocinetiche quando questa sostanza viene assunta in concomitanza con altri farmaci, soprattutto con altre sostanze che modulano l'attività degli isoenzimi CYP450. Inoltre, a volte il CBD è presente in prodotti non approvati dalla autorità di regolamentazione sanitaria, di conseguenza non è facile valutare la purezza della sostanza ⁴⁵.

Le preoccupazioni riguardo alla sicurezza relativa all'uso medico del CBD potrebbero essere correlate a queste potenziali interazioni dovute all'uso contemporaneo di altri farmaci. Questi sembrano essere causati dall'attività enzimatica inibitoria del CBD. Dal punto di vista clinico essa si esprime in particolare quando si utilizzano dosi elevate in associazione con antiepilettici, causando così la riduzione delle concentrazioni ematiche di questi farmaci. Come già accennato, un altro aspetto che è stato segnalato e che ulteriormente indagato è la

potenziale tossicità epatica del CBD osservata nella pratica clinica ⁴².

Attualmente, alcuni paesi europei cercano di far approvare una legislazione per legalizzare il CBD, mentre altri stanno ancora limitando l'accesso ai prodotti derivati dal CBD ⁴⁶. Inoltre, poiché l'uso medico come farmaco non è stato concesso in tutti i paesi europei, di conseguenza, non esiste un sistema diffuso di farmacovigilanza che possa raccogliere tutti i segnali relativi alle potenziali reazioni avverse verso questa molecola.

Alla luce di quanto è stato sopra esposto è stata condotta una ricerca suddivisa in due studi:

- uno studio sulle segnalazioni spontanee di reazioni avverse al CBD autorizzato come farmaco utilizzando la banca dati europea EudraVigilance
- uno studio sulle segnalazioni spontanee di reazioni avverse al CBD non autorizzato come farmaco utilizzando la banca dati europea EudraVigilance;

OBIETTIVO DELLA RICERCA

- *PRIMO STUDIO*

Valutare, mediante un'analisi descrittiva, le sospette reazioni avverse al cannabidiolo autorizzato come farmaco antiepilettico nell'Unione Europea.

- *SECONDO STUDIO*

Valutare, mediante un'analisi descrittiva, le sospette reazioni avverse al cannabidiolo non autorizzato come farmaco nell'Unione Europea.

METODOLOGIA

Il database EudraVigilance è diretto e controllato dall'European Medicines Agency (EMA) a nome dell'Unione Europea (UE). Le segnalazioni relative a sospette reazioni avverse alle sostanze e ai farmaci sono, in questa banca dati, denominate “Rapporti relativi sicurezza di singoli casi” (Individual Cases Safety Reports; ICSRs). Il sistema dati EudraVigilance contiene tutti gli ICSRs segnalati da professionisti sanitari o non professionisti sanitari alle Autorità Nazionali competenti dell'UE.

Per quanto riguarda la selezione dei criteri dei casi, tutti gli ICSRs che hanno segnalato SAR legate al CBD sono stati considerati e selezionati sulla base di MedDRA, il dizionario medico per le attività regolatorie (Guida MedDRA versione 25.0, 2022). MedDRA è una terminologia medica internazionale standardizzata clinicamente validata, utilizzata dalle

autorità regolatorie e dall'industria biofarmaceutica. È pubblicato dal Consiglio internazionale per l'armonizzazione, utilizzato in particolare per codificare casi di effetti avversi nei rapporti di studi clinici e nei database di farmacovigilanza e per facilitare le ricerche in questi database.

Caratteristiche e limiti fissati per raccogliere gli ICSR relativi al CBD da EudraVigilance sono stati: tipologia di reazione avversa (spesso sono più di uno per ogni ICSR), complete di informazioni su età e sesso, indicazione, farmaci o sostanze concomitanti. Per l'analisi sono stati presi in considerazione solo i casi gravi segnalati dagli operatori sanitari. In accordo con le linee guida E2D del Consiglio Internazionale di Armonizzazione, gli ICSRs sono classificati come gravi se hanno messo in pericolo la vita, hanno provocato la morte, hanno causato/prolungata ospedalizzazione o disabilità, hanno determinato un'anomalia congenita/difetto congenito o altra condizione clinicamente importante. Gli ICSRs provengono dai paesi dell'area economica europea (EEA = European Economic Area). Nella nostra ricerca, i casi includono dati provenienti dal Regno Unito perché, nonostante la Brexit, in EudraVigilance i dati provenienti da questo paese sono considerati parte dell'EEA. L'area EEA comprende attualmente 30 paesi: Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Cipro, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania,

Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Italia, Lettonia, Liechtenstein, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Norvegia, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna e Svezia. È stata consultata una versione pubblica del database EudraVigilance⁴⁷.

Tutti i dati inclusi negli ICSRs contenenti sospette reazioni avverse (SAR) per il CBD concesso in licenza come agente antiepilettico sono stati trasferiti in un nuovo database e analizzati statisticamente. È stata operata un'appropriata stratificazione dei segnali per età e sesso, per ridurre i bias dovuti agli effetti confondenti dovuti a queste variabili. L'analisi statistica descrittiva è stata effettuata utilizzando il software statistico SPSS versione 28.0.0.0⁴⁸.

Per la nostra ricerca abbiamo analizzato i seguenti dati:

- per il primo studio sono stati selezionati solo gli ICSRs che segnalano sospette reazioni avverse (SAR) a prodotti a base di CBD autorizzato come farmaco a partire dal 2019, anno in cui è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco Epidiolex, fino a tutto il 2022, escludendo le SAR legate al CBD non licenziato come farmaco;

- per il secondo studio sono invece state escluse le SAR legate al CBD concesso in licenza come medicinale (Epidiolex).

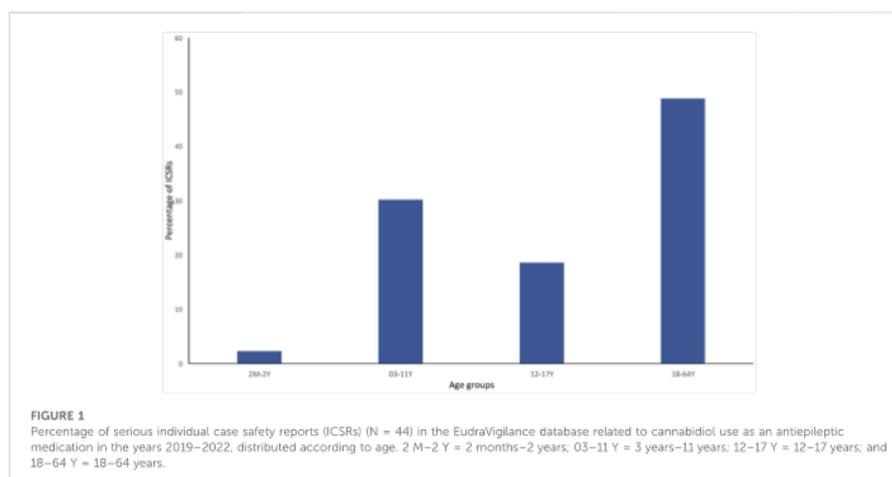
RISULTATI PRIMO STUDIO

Gli ICSRs che segnalavano un farmaco autorizzato a base di CBD come farmaco sospetto come possibile causa di SAR, durante il periodo tra agosto 2019 e ottobre 2022, sono stati recuperati da EudraVigilance (accesso il 31/12/2022). Il numero totale di ICSR di SAR legate al CBD concesso in licenza come farmaco antiepilettico tracciabile in EudraVigilance per gli anni 2019-2022 è 162 (al 31/12/2022). Tra parentesi sono riportati il numero e la percentuale per ciascun Paese SEE rispetto al totale. La maggior parte degli ICSR sono stati segnalati dalla Francia (34,6%), seguita da Germania (33,3%), Spagna (11,1%), Italia (8,0%), Regno Unito (8,0%), Norvegia (3,1%), Austria (2,5%). Gli ICSR gravi rappresentavano il 29,0% (47/162) di tutti gli ICSRs associati all'uso del CBD autorizzato come farmaco per l'epilessia nell'EEA (Tabella 1).

TABLE 1 Individual Case Safety Reports (ICSRs) with suspected adverse reactions (SARs) to cannabidiol (CBD) use as an antiepileptic medication in the European Economic Area (EEA) and United Kingdom in the years 2019–2022, distributed by country of origin and severity. European countries reporting fewer than four ICSRs are not reported.

Country of origin	Cases
France	56
Germany	54
Spain	18
Italy	13
United Kingdom	13
Norway	5
Austria	4
Serious and non-serious ICSRs	
Serious and non-serious ICSRs	162
Serious ICSRs and percentage of the total number of ICSRs	47 (29.0%)

La distribuzione per fasce d'età, calcolata su 43 ICSRs gravi (quattro ICSRs mancavano per l'indicazione dell'età) mostra che gli adulti di età compresa tra 18 e 64 anni (48,8%) sono i più colpiti, seguiti dai bambini di età compresa tra 3 e 11 anni (30,2%), gli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (18,6%) e i bambini di età compresa tra 2 mesi e 2 anni (2,3%) (Figura 1).



Nonostante sia ben noto che le reazioni avverse ai farmaci si verificano più frequentemente (quasi il doppio rispetto agli uomini) nelle donne (Salvo et al., 2013; Zucker e Prendergast, 2020), gli uomini presentano un numero più alto di ICSRs gravi di SAR al CBD autorizzato come farmaco rispetto alle donne (62,2% contro 37,8%) in EudraVigilance. Le SAR erano più frequenti nei casi in cui il CBD veniva assunto insieme ad altri farmaci (68,1%) rispetto ai casi in cui il CBD veniva somministrato da solo. 6 dei 47 casi gravi (il 12,8%) hanno provocato la morte. La tabella 2 mostra il numero totale di SAR non gravi e il numero di SAR gravi elencate per Paese di origine. La tabella 2 elenca anche le reazioni avverse segnalate più frequentemente negli ICSR gravi correlati al CBD. La reazione sospetta più frequente è l'“aggravamento”, inteso come un peggioramento della malattia epilettica esistente.

TABLE 2 Suspected adverse reactions (SARs) in the European Economic Area (EEA) and United Kingdom according to gender, concurrent use of cannabidiol with other drugs, and death, reported in serious individual case safety reports (ICSRs), with suspected adverse reactions (SARs) related to the prescription of cannabidiol as an antiepileptic drug in the years 2019–2022. The data are reported as a percentage of the total number of ICSRs (N = 47).

	%
Gender in serious ICSRs	37.8/62.2 (female patients/ male patients)
Serious ICSRs with concurrent use of cannabidiol with other drugs	68.1
Reported deaths as an outcome of SARs in serious ICSRs	12.8

Seguono, in ordine di frequenza, segnalazioni di “disturbi epatici” (inclusi enzimi epatici elevati), inefficacia del CBD e grave sonnolenza (Tabella 3).

TABLE 3 More frequent suspected adverse reactions (SARs) reported in serious individual case safety reports (ICSRs) related to cannabidiol use as an antiepileptic medication in the years 2019–2022. The data are reported as SARs in single serious ICSRs (N = 47). More SARs can be reported in single ICSRs. SARs occurring only once are not reported.

Suspected adverse reactions to cannabidiol reported in serious ICSRs	Number of cases reported in ICSRs
Aggravation	12
Hepatic disorders and elevated liver enzyme values	9
Drug ineffectiveness	5
Somnolence	5
Emesis	3
Weight loss	2
Aggressive behavior	2
Anorexia	2
Urinary retention	2

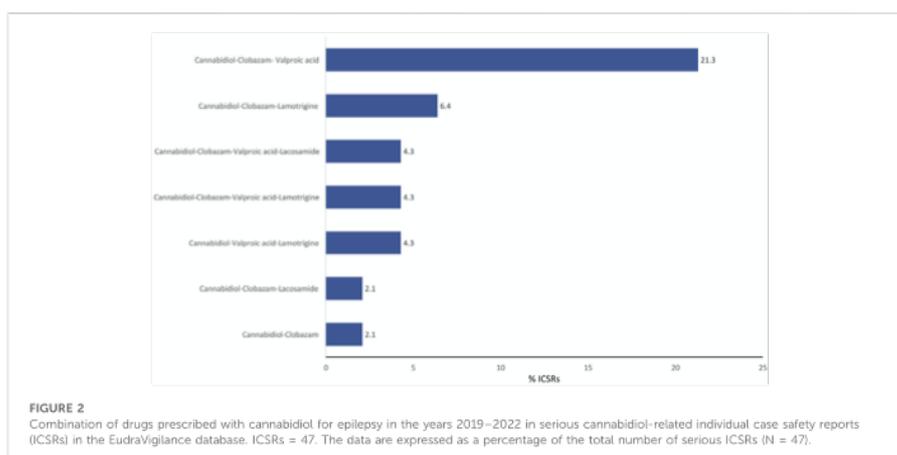
In termini di distribuzione della gravità, secondo i dati EudraVigilance, i casi erano i seguenti: morte 12,8%, ospedalizzazione 59,6% e non ricoverati 27,7%.

Gli antiepilettici clobazam, acido valproico, lamotrigina, lacosamide, rufinamide e levetiracetam erano, in ordine decrescente, i farmaci più comunemente prescritti negli ICSRs correlati all’uso del CBD utilizzato contro l'epilessia (Tabella 4).

TABLE 4 Drugs more frequently prescribed in serious individual case safety reports (ICSRs) reporting suspected adverse reactions (SARs) related to cannabidiol (CBD) use as an antiepileptic drug in the years 2019–2022.

Drugs prescribed with CBD	Number of serious ICSRs reporting suspected adverse reactions to CBD	Prescription with CBD (% of total number of serious ICSRs; N = 47)
Clobazam	24	51.1
Valproic acid	19	40.4
Lamotrigine	7	14.9
Lacosamide	6	12.8
Rufinamide	5	10.6
Levetiracetam	4	8.5

È stata analizzata la frequenza di prescrizione dei quattro farmaci più prescritti in associazione al CBD segnalati in ICSR gravi e correlati a SAR. Solo il 2,1% degli ICSRs gravi con CBD è stato prescritto con clobazam, mentre il CBD da solo con acido valproico è stato prescritto nel 4,3% degli ICSRs gravi (Figura 2). Le prescrizioni di clobazam e acido valproico sono state riscontrate rispettivamente nel 51,1% e nel 40,4% degli ICSRs gravi correlati al CBD (Tabella 4). I dati mostrano che l'associazione farmacologica più comune negli ICSRs gravi che segnalano SAR al CBD è tra CBD, clobazam e acido valproico, seguita dall'associazione CBD-clobazam-lamotrigina (Figura 2). Infine, i risultati mostrano che il numero di ICSRs gravi aumenta a seguito dell'associazione del CBD con gli altri due farmaci.



DISCUSSIONE PRIMO STUDIO

Attualmente, le informazioni sulla sicurezza sull'uso del CBD come antiepilettico si basano principalmente sui dati ottenuti dagli studi clinici analizzati e valutati per concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio. In generale, i risultati degli studi clinici indicano che il CBD è un composto sicuro che provoca solo raramente reazioni avverse; tuttavia, preoccupazioni per la sicurezza del CBD sono stati sollevati, anche sulla base di risultati ottenuti da esperimenti condotti mediante sperimentazione animale, nonostante la rilevanza clinica di queste potenziali problematiche non è ancora chiaramente definita⁴². Il CBD può produrre effetti avversi diretti, come è stato osservato nei bambini trattati per convulsioni resistenti ad altri farmaci. Alcuni di questi effetti negativi includono temperature elevate ma anche convulsioni⁴⁹. Altri studi hanno confermato la comparsa di questi sintomi, presenti insieme a

diarrea transitoria e perdita dell'appetito, diversamente gli effetti a lungo termine del CBD non sono ancora definitivamente conosciuti ^{50,51}.

L'analisi descrittiva dei dati indica che nel contesto dell'uso del CBD come farmaco antiepilettico le reazioni avverse severe sono prevalenti nei pazienti di sesso maschile, quando il CBD è assunto con altri farmaci concomitanti e nelle fasce di età degli adulti di 18-64 anni (48,8%), seguiti dai bambini di età compresa tra 3 e 11 anni (30,2%). Le reazioni avverse più comuni riportate negli ICSRs sono "aggravamento" dell'epilessia e "disturbi epatici", seguiti da "mancanza di efficacia" e "sonnolenza." Inoltre, nel 12,8% dei casi si è verificata la morte.

Molti aspetti della farmacologia del CBD sono collegati alle potenziali interazioni con altri farmaci, in particolare con quelli in grado di influenzare l'attività dell'isoenzima CYP450 ⁵². In effetti, il CBD è un inibitore degli enzimi del sistema CYP450 quali CYP3A4 e CYP2C19 ⁵³. In misura minore, il CBD ha anche un effetto inibitorio sull'attività degli enzimi CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9 e sugli enzimi UGT1A9 e UGT2B7 ⁵⁴. A questo proposito è importante notare che in alcuni casi, quando venivano usate alte dosi di CBD per curare forme di epilessia infantile, è stato necessario ridurre la dose dei farmaci antiepilettici sintetici. In particolare, è stato osservato che l'aumento della dose di CBD provoca la

riduzione della concentrazione sierica di clobazam e, allo stesso tempo, produce un aumento di 4-5 volte del suo principale metabolita attivo, N-clobazam ⁵⁵. Inoltre, gli enzimi CYP2C19 e CYP3A4 catalizzano la formazione del metabolita 7- Idrossi-CBD (7-OH-CBD) dal CBD. Questo è il principale metabolita, equipotente con il CBD e direttamente coniugato mediante l'enzima UDP-glucuronosiltransferasi ⁵⁶. Come in precedenza affermato, è anche possibile attribuire il verificarsi di reazioni avverse al CBD alle interazioni farmaco-farmaco, al meccanismo dell'induzione o dell'inibizione dell'enzima CYP ⁵⁷. La frequenza delle combinazioni di tre farmaci, più comunemente prescritto a persone con reazioni avverse gravi correlate all'uso di CBD, indica che l'associazione più comune coinvolta nelle SAR è la prescrizione di CBD con clobazam e acido valproico, seguita dalla prescrizione di CBD con clobazam e lamotrigina. L'EMA ha approvato il CBD per l'uso come terapia aggiuntiva per le convulsioni in collaborazione con clobazam; tuttavia, la combinazione di CBD con altri farmaci sono comuni nella terapia dell'epilessia. A questo proposito, vale la pena notare che il CBD è responsabile del 31,9% dei casi gravi di SAR quando usato in monoterapia, che, si fa notare, è un uso off-label perché il CBD è stato autorizzato solo come terapia aggiuntiva a clobazam per l'epilessia. Su questa base, anche l'uso del CBD in combinazione con l'acido valproico

dovrebbe essere considerata una prescrizione off-label. Tuttavia, alla luce dei nostri dati emerge come la prescrizione dell'acido valproico insieme al CBD per l'epilessia sia frequente. L'uso di tale associazione, nonostante sia da ritenere off-label, è basato molto probabilmente sulla base del profilo di sicurezza di questa combinazione così come emerge da studi clinici pubblicati dopo l'approvazione dell'EMA ^{58,59}.

La maggior parte delle reazioni avverse gravi associate al trattamento con CBD può essere attribuito alle interazioni che questa molecola può avere quando co-somministrata in politerapia. L'analisi dei dati di EudraVigilance suggerisce che occorre prestare maggiore attenzione a questo aspetto, perché anche se precedenti studi clinici hanno mostrato un profilo più sicuro, la sicurezza di questa associazione nel mondo reale non è stata sufficientemente confermata. Per tale ragione, nei pazienti che ricevono una terapia con la combinazione CBD/acido valproico, la dose di questi farmaci potrebbe necessitare di un aggiustamento.

Le reazioni avverse caratterizzate da frequente aggravamento delle condizioni preesistenti (epilessia) e dalla mancanza di efficacia non sono state riportate negli studi clinici con CBD e, in ogni caso, non hanno ricevuto l'attenzione che meritano, mentre la sonnolenza e i disturbi epatici sono già stati rilevati, così come le potenziali interazioni farmacologiche

^{60,61}. Per una migliore comprensione di quali possano essere le origini di questi effetti, è possibile ipotizzare un coinvolgimento dell'azione farmacologica multi-target del CBD, azione che prevede la stimolazione e l'attivazione dei neuroni serotoninergici e dopaminergici, ^{62,63}. È stato infatti dimostrato che il CBD esercita una azione agonistica parziale sui recettori D2 della dopamina, un'azione che può bloccare i recettori D2 quando sono iper-reattivi o attivarli quando sono ipo-attivi ⁶⁴.

Secondo i dati estrapolati da EudraVigilance, l'“aggravamento dell'epilessia” è la SAR più frequente tra quelle gravi correlate al CBD. L'aggravamento dell'epilessia è motivo di preoccupazione, perché aumenta la possibilità di lesioni fisiche per l'individuo ed è anche un fattore di rischio di morte improvvisa nei pazienti che sono affetti da epilessia ⁶⁵. L'aggravamento delle convulsioni è stato principalmente attribuito al cosiddetto “effetto farmacodinamico inverso”, teoria secondo il quale gli effetti specifici di un farmaco sul suo bersaglio anticonvulsivante portano ad un peggioramento anziché al miglioramento delle convulsioni ⁶⁶. Prove da studi preclinici indicano che gli effetti del CBD sulla riduzione delle convulsioni coinvolge la modulazione dell'eccitabilità neuronale attraverso diversi meccanismi, rendendo difficile spiegare come potrebbe innescarsi un effetto farmacodinamico inverso ⁶⁷. Secondo il riassunto

delle caratteristiche del prodotto ³⁸ relativo al CBD come farmaco antiepilettico, un aumento della frequenza delle crisi, così come può accadere con altri anticonvulsivanti, può verificarsi anche durante il trattamento con CBD sebbene negli studi clinici di fase tre, questo evento avveniva con una frequenza simile tra i gruppi CBD e placebo ³⁸.

Recentemente è stato suggerito che l'uso del CBD nell'epilessia senza il clobazam può comportare una ridotta efficacia e un aggravamento delle crisi convulsive ⁶⁶. Il clobazam, una 1,5-benzodiazepina, è un modulatore allosterico positivo dei recettori sinaptici GABAA che viene ampiamente usato per trattare le crisi focali e generalizzate ed è parte del trattamento delle encefalopatie epilettiche che si manifestano nella sindrome di Dravet e nella Sindrome di Lennox-Gastaut ^{68,69}. Per quanto riguarda l'aggravamento, va anche notato che diversi farmaci antiepilettici attualmente disponibili sono controindicati nella sindrome di Dravet e nella sindrome di Lennox-Gastaut proprio perché possono causare un peggioramento delle convulsioni. La sindrome di Dravet è un'epilessia cronica pediatrica che inizia a manifestarsi nella prima infanzia. I pazienti affetti da sindrome di Dravet generalmente soffrono di epilessia refrattaria al trattamento medico e spesso è necessaria una politerapia. Gli agenti di prima linea includono il valproato e il clobazam, mentre gli anticonvulsivanti che bloccano i canali del

sodio come la carbamazepina e la lamotrigina (quest'ultima prescritta in alcuni casi di reazioni avverse riscontrate in EudraVigilance) sono generalmente controindicati in questa sindrome ⁷⁰. La sindrome di Lennox-Gastaut è caratterizzata da una severa encefalopatia epilettica e ritardo dello sviluppo. Diversi farmaci antiepilettici sono controindicati nella sindrome di Lennox-Gastaut perché possono causare un peggioramento delle convulsioni ⁷¹, tra questi la carbamazepina, oxcarbazepina e pregabalin, farmaci che sono stati rilevati occasionalmente in singoli casi gravi correlati al CBD nel database EudraVigilance.

Nella nostra analisi dei dati di EudraVigilance, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra la frequenza di aggravamento delle crisi e la mancanza di efficacia tra i casi in cui il CBD veniva prescritto senza CLB e quelli in cui sono stati prescritti entrambi i farmaci. Tuttavia, la nostra rilevazione di un'elevata prevalenza di reazioni avverse severe caratterizzate dal peggioramento dell'epilessia con l'uso del CBD nella pratica clinica sembra essere rilevante, perché questo problema non era emerso in precedenza attraverso gli studi clinici. La morte è stata segnalata come SAR in 6 casi, pari al 12,8% del numero totale di ICSRs gravi correlati al CBD in EudraVigilance. La morte improvvisa inaspettata nell'epilessia (SUDEP) è la principale causa di morte prematura, soprattutto in quei pazienti con epilessia refrattaria, e

purtroppo la sua esatta eziologia non è nota. Tuttavia, la ricerca su modelli animali ha rivelato che neurotrasmettitori quali la serotonina (5-HT) e l'adenosina, entrambi bersagli dell'attività biologica del CBD, potrebbero essere coinvolti nei meccanismi fisiopatologici della SUDEP ⁷².

In ogni caso, in generale, il CBD viene considerato un composto caratterizzato da un profilo di rischio basso, anche quando vengono prescritte dosi più elevate ⁴⁴. Le preoccupazioni relative all'uso medico del CBD, d'altro canto, sono legate anche a potenziali interazioni farmacologiche. Questo aspetto è collegato all'attività inibitoria del CBD su alcuni enzimi. Tale attività preoccupa, in particolare, quando vengono utilizzate dosi elevate del CBD in concomitanza con farmaci antiepilettici, con potenziale conseguente riduzione delle concentrazioni ematiche di questi ultimi ⁷³. Un altro aspetto che deve essere approfondito studiato è la possibile tossicità epatica del CBD e la sua presenza in pratica clinica ⁴².

CONCLUSIONI PRIMO STUDIO

Nonostante siano limitati all'area europea, i dati del mondo reale provenienti da EudraVigilance indicano la possibilità che, in seguito alla prescrizione di CBD come agente antiepilettico, si manifestino possibili gravi effetti avversi che colpiscono prevalentemente adulti e bambini. Sulla base dei dati prodotti è possibile affermare che l'uso clinico del CBD come

agente antiepilettico richiede una maggiore cautela. In particolare, si ritiene necessario evitare l'uso off-label quando possibile, esercitare in generale un'appropriata sorveglianza dei potenziali effetti avversi, applicare una maggiore attenzione al possibile aggravamento della stessa malattia di base, cioè l'epilessia e al potenziale verificarsi di interazioni farmacologiche potenziali e note del CBD.

RISULTATI SECONDO STUDIO

Per la presente analisi, sono state considerate solo gli ICSRs che segnalano SAR a prodotti contenenti solo CBD non autorizzati come farmaco, dal 2017, data della prima ICSR correlata all'uso di CBD fino al 31 dicembre 2022.

Il numero totale di ICSRs contenenti sospette reazioni avverse (SAR) correlate all'uso del CBD non autorizzato come farmaco provenienti dai paesi dell'area europea tracciabile in EudraVigilance per gli anni 2019–2022 è di 539 (accesso in data 31 dicembre 2022). La maggior parte degli ICSRs sono stati segnalati dalla Francia, seguiti in ordine discendente da quelli segnalati da Regno Unito, Germania, Italia, Spagna, Paesi Bassi, Austria, Norvegia, Svezia e Danimarca. Gli ICSR gravi erano il 18,9% del numero totale degli ICSR relativi all'uso del CBD in prodotti senza licenza nell'EEA. Nella tabella 1 vengono riportati il numero totale delle SAR

non gravi e il numero di quelle gravi SAR elencate per paese di origine (Tabella 1).

TABLE 1 Individual Case Safety Reports (ICSRs) with suspected adverse reactions to unlicensed cannabidiol use in European Economic Area (EEA) and United Kingdom in the years 2017–2022, distributed by country of origin and severity.

Country of origin	Cases	% of total number of cases
France	259	48.0
United Kingdom	101	18.7
Germany	72	13.3
Italy	28	5.2
Spain	23	4.3
Netherlands	21	3.9
Austria	8	1.5
Norway	6	1.1
Sweden	5	0.9
Denmark	4	0.7
Severity		
Total number of serious and not serious ICSRs	539	100
Serious ICSRs	102	18.9%

Note: European countries signaling less than four cases are not reported.

la stratificazione per età indica che la fascia più colpita è rappresentata dagli adulti di età compresa tra 18 e 64 anni (58,8%), seguiti dai bambini di età compresa tra 3 e 11 anni (19,6%), persone di età compresa tra 65 e 85 anni (10,8%), adolescenti 12-17 anni (7,8%), bambini di età compresa tra 2 mesi e 2 anni (2,0%) e soggetti di età superiore a 85 anni (1,0%) (Figura 1).

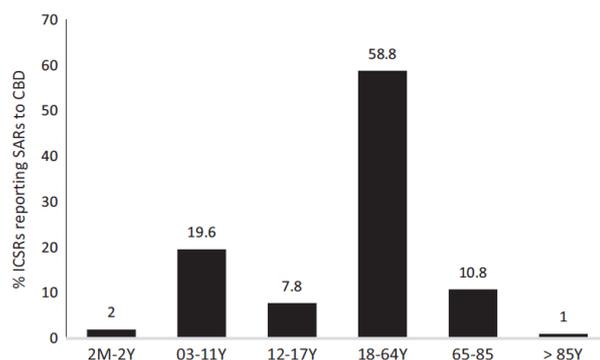


FIGURE 1 Percentage of serious individual case safety reports (ICSRs) in EudraVigilance database reporting serious suspected adverse reactions (SARs) to unlicensed cannabidiol (CBD) products in the years 2017–2022, in European Economic Area and United Kingdom, according to the age. Each column represents the percentage of the total numbers of cases ($N = 102$). 2 M–2 Y = two months–two years; 03–11 Y = three years–eleven years; 12–17 Y = twelve–seventeen years; 18–64 Y = eighteen–sixty four years; 65–85 Y = sixty five–eighty five years; >85 Y = more than 85 years.

Per quanto riguarda la distribuzione secondo il sesso, in EudraVigilance le SAR gravi correlate all’uso del CBD non autorizzato come farmaco si verificano maggiormente negli uomini (58,8%) rispetto alle donne. I casi in cui il CBD è stato assunto senza altre sostanze erano il 12,7% del numero totale di ICSRs gravi correlati al CBD. La morte è stata rilevata in 9 casi (9/102; 8,8%) (Tabella 2).

TABLE 2 Suspected adverse reactions (SARs) to unlicensed cannabidiol products in European Economic Area and United Kingdom according to sex, concomitant use with other substances, and death, reported in serious individual case safety reports (ICSRs) signaled in the years 2017–2022.

	%
Sex of people affected by serious ICSRs	40.2/58.8 (females/males)
Serious ICSRs reporting a concomitant use of cannabidiol with other substances	87.3
Death reported as outcome of SARs in serious ICSRs	8.8

Note: Data are reported as the percentage of total number of serious ICSRs ($N = 102$).

Per quanto riguarda le indicazioni per le quali è stato utilizzato il CBD, sospettato come causa delle SAR, esse sono elencate nella Tabella 3. Nelle ICSRs che segnalano casi SAR gravi, il CBD è stato utilizzato, in ordine decrescente, contro l'epilessia, per uso ricreazionale (come sostanza di abuso) e per il trattamento del dolore. Per una parte significativa (22,3%), la reazione avversa è stata segnalata senza alcuna specificazione di destinazione d'uso. Una percentuale minore di utilizzo riguardava disturbi neurologici, disturbi psichiatrici, disturbi cutanei e del sonno (Tabella 3).

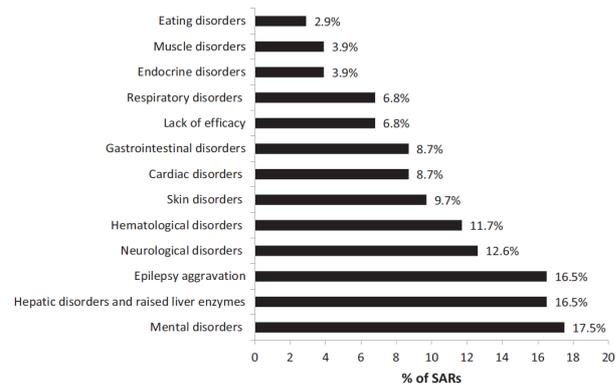
TABLE 3 Most frequent uses/indications for serious suspected adverse reactions to unlicensed cannabidiol products in individual case safety reports (ICSRs) of EudraVigilance signaled in the years 2017–2022 (N = 102) in European Economic Area and United Kingdom.

Uses/indications	ICSRs %
Epilepsy	38.8
Unknown	22.3
Abuse	14.6
Pain	13.6
Neurological disorders	4.9
Psychiatric disorders	2.9
Skin disorders	1.9
Sleep disorders	1.0

Nella Figura 2 sono elencate le SAR correlate all'uso del CBD non autorizzato come farmaco secondo la tipologia di reazione (gruppo di reazione). In ordine decrescente si tratta di: disturbi mentali, disturbi

epatici con aumento degli enzimi epatici, aggravamento dell'epilessia, disturbi neurologici e i disturbi ematologici.

FIGURE 2 Suspected adverse reactions (SARs) to unlicensed cannabidiol (CBD) in individual case safety reports (ICSRs) of EudraVigilance by reaction group (N = 102), signaled in European Economic Area and United Kingdom. Each bar represents the percentage of SARs by reaction group with respect to the total number of ICSRs (N = 102) related to CBD in EudraVigilance signaled in the years 2017–2022.



La tabella 4 mostra le SAR più frequenti relative a prodotti CBD senza licenza segnalate negli anni 2017-2022 nel SEE e nel Regno Unito, distribuiti per sesso. Disturbi mentali e disturbi epatici e l'aumento degli enzimi epatici si sono verificati più frequentemente nelle donne, mentre l'aggravamento dell'epilessia, disturbi neurologici ed ematologici si sono verificati più frequentemente negli uomini.

TABLE 4 Most frequent suspected adverse reactions to unlicensed cannabidiol products in the years 2017–2022 in European Economic area and United Kingdom distributed by sex.

Group of reaction	Females	Males
Mental disorders	11 (61.1%)	7 (38.9%)
Hepatic disorders and raised liver enzymes	10 (58.8%)	7 (41.2%)
Aggravation of epilepsy	3 (23.1%)	10 (76.9%)
Neurological disorders	4 (30.8%)	9 (69.2%)
Hematological disorders	2 (16.7%)	10 (83.3%)

Note: Data are represented as number of cases and percentage (in brackets) for each group of reaction.

I farmaci o le sostanze più frequentemente associate alle SAR correlate all'uso di CBD non autorizzato come farmaco erano i due agenti antiepilettici il clobazam e l'acido valproico. Tutti i farmaci o le sostanze concomitanti sono elencati in ordine crescente nella Figura 3.

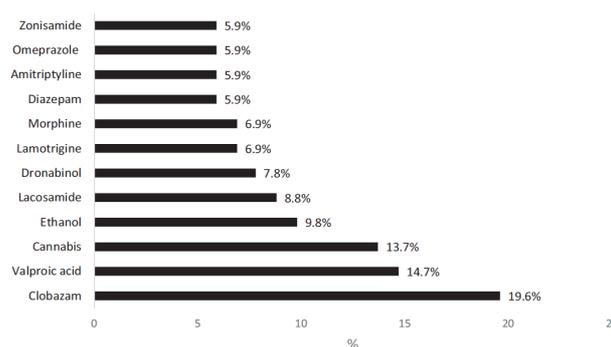


FIGURE 3 Drugs and substances taken by subjects who have experienced serious adverse reactions with the use of unlicensed products based on cannabidiol (CBD) in European Economic area and United Kingdom in the years 2017–2022. The graph shows only the drugs or substances associated with CBD in at least six cases. Each bar represents the concomitant use of drugs and substances, expressed as the percentage of total cases (N = 102) of serious suspected adverse reactions to unlicensed CBD.

DISCUSSIONE SECONDO STUDIO

Per quanto riguarda la Cannabis, attualmente è possibile prescrivere preparazioni galeniche

contenenti come materia prima preparazioni derivate dalla cannabis e due farmaci a base di cannabis utilizzati in terapia che hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio e registrato in Europa, Regno Unito, Canada e Australia. Uno di questi derivati a base di cannabis è il nabiximols, una formulazione spray orale a base di due estratti contenenti ciascuno dosi simili di THC o CBD e approvati per il trattamento del dolore derivante dalla spasticità associata alla sclerosi multipla. Il nabiximols causa effetti avversi acuti indistinguibili da quelli prodotti dal solo THC ⁷⁴. Un altro farmaco è stato approvato come agente antiepilettico e si basa solo sul CBD 100 µg/mL contenuto nell'olio di sesamo privo di THC. Anche la sua registrazione è stata ottenuta grazie ai numerosi dati preclinici e clinici che sono stati inclusi nei dossier preparati per l'autorizzazione all'immissione in commercio ³⁷.

Gli effetti contro l'infiammazione e l'interferenza positiva con attività del sistema immunitario insieme all'assenza di psicotomimetici effetti, hanno evidenziato il CBD come una delle sostanze più interessanti potenzialmente utilizzabile nella cura dei disturbi caratterizzati da processi infiammatori e disturbi di origine autoimmunitaria ⁷⁵. Tuttavia, nonostante la crescente popolarità di questa sostanza, il profilo di sicurezza del CBD non è stato ancora definitivamente tracciato. Il CBD può causare diversi

effetti avversi, come è stato osservato nei bambini trattati per convulsioni refrattarie ad altri farmaci ⁷⁶. Alcuni di questi effetti avversi includono l'aumento della temperatura, ma anche convulsioni ⁴⁹. Questi sintomi, insieme a diarrea temporanea e riduzione dell'appetito sono stati confermati da altri studi, ma gli effetti a lungo termine del CBD nei pazienti affetti da epilessia non sono ancora definitivamente noti ^{50,51}.

La presente ricerca rappresenta il primo “report” di farmacovigilanza basato su dati del mondo reale sulle reazioni avverse collegate al consumo di prodotti a base di CBD non autorizzati come farmaco. Nonostante le informazioni siano limitate al territorio dell'Unione Europea, esse indicano che gli effetti avversi gravi collegati all'uso del CBD si manifestano maggiormente in adulti di età compresa tra 18 e 64 anni e i bambini di età compresa tra 3 e 11 anni e suggeriscono anche che le SAR gravi si verificano più frequentemente quando il CBD viene assunto in concomitanza con altri farmaci o sostanze. Le SAR segnalate in relazione all'assunzione di CBD non autorizzato come farmaco sono prevalentemente legate a tentativi empirici di trattare i disturbi epilettici e, a seguire, all'uso ricreazionale e a tentativi di alleviare il dolore. L'aggregazione delle reazioni avverse a prodotti a base di CBD non autorizzati come farmaco per gruppi di reazione mostra come più frequentemente si verificano

disturbi mentali, disturbi epatici con aumento degli enzimi epatici, aggravamento dell'epilessia preesistente, disturbi neurologici e disturbi ematologici. Il numero complessivo delle SAR potrebbe indicare che i soggetti colpiti sono in numero maggiore di sesso maschile rispetto al sesso femminile, invece, l'analisi per singolo gruppo di reazioni avverse mostra che le donne sono più affette da disturbi mentali ed epatici, mentre più frequentemente i maschi soffrono di SAR caratterizzate dall'aggravamento dell'epilessia neurologica e disturbi ematologici.

La maggiore frequenza di reazioni avverse caratterizzate da disturbi mentali potrebbe sorprendere, poiché questo composto è stato più volte citato come possibile sostanza chimica da utilizzare per trattare i disturbi psichiatrici ^{6,77,78}. Una possibile spiegazione per la comparsa di disturbi mentali potrebbe essere che il CBD è un agonista completo del recettore serotoninergico 5-HT1A ⁷⁹. A questo proposito, è interessante notare come si ritiene che la serotonina sia coinvolta in diversi effetti della cannabis, come il sollievo di ansia e dolore ⁶³ ed è di grande importanza anche per il tono dell'umore e i meccanismi di gratificazione ⁸⁰. Inoltre, è necessario considerare che l'uso di prodotti senza licenza contenente CBD implica il loro probabile consumo in assenza di controllo medico e minore attenzione verso l'uso concomitante di altre sostanze. Per quanto

riguarda le SAR caratterizzate da disturbi epatici, è importante notare come ciò sia stato rilevato anche nell'analisi del primo studio, relativa ai dati sulle SAR provenienti dal mondo reale collegate alla prescrizione di CBD autorizzato come farmaco e utilizzato nella terapia di pazienti affetti da epilessia ⁷⁶.

I meccanismi che causano l'epatotossicità e l'aumento associato degli enzimi epatici non sono ancora noti. Per questo motivo si suggerisce di incentivare il monitoraggio della funzione epatica nei pazienti che assumono CBD e che sono vulnerabili in relazione a malattie epatiche ⁸¹. Per quanto riguarda il verificarsi dell'aggravamento dell'epilessia nelle persone che assumono CBD, è interessante notare che, sebbene la risposta prevalente al CBD sia una riduzione della frequenza delle crisi, un numero minore dei pazienti può manifestare un peggioramento, in alcuni casi drammatico ⁶⁶.

A seguito della presente analisi, emerge che le precauzioni da adottare quando si utilizza CBD senza licenza sono: prudenza nell'uso di dosi elevate (a causa della mancanza di evidenza clinica), sorveglianza adeguata dei potenziali effetti avversi, in particolare disturbi mentali, disturbi epatici, aggravamento dell'epilessia preesistente, disturbi neurologici e disturbi ematologici.

Sulla base dei dati provenienti da studi clinici condotti con CBD come farmaco antiepilettico,

sappiamo che i pazienti trattati con CBD da 5 a 20 mg/kg due volte al giorno in associazione con altri antiepilettici manifestano come eventi avversi più frequenti: sonnolenza, diarrea, perdita di appetito, affaticamento, vomito, febbre, convulsioni e suscettibilità alle infezioni delle vie respiratorie superiori. Di questi eventi avversi, l'84% sono lievi a moderati, mentre le reazioni avverse gravi comprendevano febbre, convulsioni, tromboflebite, apnea ed eruzioni cutanee ⁸².

Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine del CBD, uno studio su pazienti con epilessia infantile che ricevevano CBD in add-on therapy (20 mg/kg/giorno) per un periodo esteso fino a 144 settimane, si è osservata una riduzione della frequenza delle convulsioni, ma è stata riscontrata nel 91% di tutti i pazienti la necessità di un trattamento di emergenza e il 41% dei pazienti ha manifestato effetti avversi gravi. Questi erano nella maggior parte dei casi simili a quelli riportati negli studi a breve termine: sonnolenza, convulsioni e diarrea ⁵⁰. Dati provenienti da uno studio clinico effettuato arruolando pazienti con epilessia associata alla sclerosi tuberosa complessa e resistenza ai farmaci antiepilettici trattati con CBD per via orale (25 mg/kg/giorno) per 16 settimane, hanno mostrato, come osservato per altri studi, che gli effetti avversi più comuni erano diarrea transitoria, riduzione dell'appetito e sonnolenza, tutto risolvendosi durante

il periodo di trattamento di 16 settimane nella maggior parte dei pazienti ⁵¹.

CONCLUSIONI SECONDO STUDIO

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono la necessità di ampliare il livello di informazione rivolta a consumatori, medici e farmacisti sulle potenziali reazioni avverse che possono derivare dall'uso di prodotti CBD senza licenza disponibili sul mercato (spesso venduti via web). Ciò è particolarmente importante poiché emerge come le reazioni avverse si verificano con maggiore frequenza nei soggetti affetti da epilessia, anche in età pediatrica. Questo dato indica che i prodotti a base di CBD senza licenza sono spesso usati come antiepilettici senza alcuna autorizzazione all'uso per questa indicazione. Un'altra preoccupazione, confermata dalle segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti a base di CBD senza licenza, è il rischio di potenziali interazioni farmacologiche, in particolare con farmaci antiepilettici. Questa possibilità è un'ulteriore insidia per coloro che utilizzano il CBD non autorizzato come farmaco e non sono informati al riguardo di eventuali reazioni indesiderate. Inoltre, ad

aggravare questo aspetto c'è anche la percezione da parte dei consumatori che un prodotto, per di più naturale, venduto al di fuori del mercato farmaceutico ufficiale potrebbe essere meno pericoloso ritenendo in maniera errata che presenti un profilo di sicurezza migliore rispetto al CBD regolarmente autorizzato dagli enti regolatori.

LIMITI DEGLI STUDI

I limiti di questo studio di farmacovigilanza sono principalmente: la mancanza di un denominatore, la natura non certa, ma sospetta dei singoli segnali relativi alle reazioni avverse contenuti in EudraVigilance (essi rappresentano qualsiasi evento avverso per il quale esiste una ragionevole possibilità, ma non la certezza che la sostanza possa averlo causato), l'incompletezza dei dati disponibili per singolo caso nelle schede (ICSR) contenute nella banca dati pubblica EudraVigilance. Inoltre, presenta le problematiche strutturalmente collegate ai sistemi delle segnalazioni spontanee delle reazioni avverse ai farmaci, principalmente rappresentati dalla sotto segnalazione (under-report) e dalle potenziali inesattezze. Tuttavia, attraverso l'analisi dei dati del campione, in genere elevati, si possono ottenere informazioni che altrimenti non possono essere

ricavate dagli studi clinici randomizzati, incluse quelle riguardanti l'adeguatezza della prescrizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. 2006;28(2):153-157. doi:10.1590/s1516-44462006000200015
2. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):833. doi:10.3390/ijms19030833
3. Vučković S, Srebro D, Vujović KS, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol*. 2018;9:1259. doi:10.3389/fphar.2018.01259
4. Milando R, Friedman A. Cannabinoids: Potential Role in Inflammatory and Neoplastic Skin Diseases. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(2):167-180. doi:10.1007/s40257-018-0410-5
5. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliabatella-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 2016;33(12):1357-1392. doi:10.1039/c6np00074f
6. Calapai G, Mannucci C, Chinou I, et al. Preclinical and Clinical Evidence Supporting Use of Cannabidiol in

- Psychiatry. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2019;2019:2509129. doi:10.1155/2019/2509129
7. Morales P, Goya P, Jagerovic N, Hernandez-Folgado L. Allosteric Modulators of the CB1 Cannabinoid Receptor: A Structural Update Review. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):22-30. doi:10.1089/can.2015.0005
 8. Alexander SPH. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;64:157-166. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.07.001
 9. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358
 10. Freeman AM, Petrilli K, Lees R, et al. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:696-712. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.09.036
 11. Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int*. 2019;102(2):412-420. doi:10.5740/jaoacint.18-0208
 12. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):199-215. doi:10.1038/sj.bjp.0707442
 13. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-360. doi:10.2165/00003088-200342040-00003
 14. Bloomfield MAP, Hindocha C, Green SF, et al. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacol Ther*. 2019;195:132-161. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.10.006
 15. Boggs DL, Peckham A, Boggs AA, Ranganathan M. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: Separating the chemicals from the “weed,” a pharmacodynamic discussion.

- Ment Health Clin.* 2016;6(6):277-284.
doi:10.9740/mhc.2016.11.277
16. Grotenhermen F, Russo E, Zuardi AW. Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans: Comment on Merrick et al. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016;1(1):102-112; DOI: 10.1089/can.2015.0004. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):1-4.
doi:10.1089/can.2016.0036
 17. Renard J, Norris C, Rushlow W, Laviolette SR. Neuronal and molecular effects of cannabidiol on the mesolimbic dopamine system: Implications for novel schizophrenia treatments. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;75:157-165.
doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.006
 18. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol.* 2015;172(3):737-753.
doi:10.1111/bph.12944
 19. Mao K, You C, Lei D, Zhang H. High dosage of cannabidiol (CBD) alleviates pentylentetrazole-induced epilepsy in rats by exerting an anticonvulsive effect. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):8820-8827.
 20. Arnold JC, Boucher AA, Karl T. The yin and yang of cannabis-induced psychosis: the actions of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in rodent models of schizophrenia. *Curr Pharm Des.* 2012;18(32):5113-5130.
doi:10.2174/138161212802884726
 21. Bumb JM, Enning F, Leweke FM. Drug repurposing and emerging adjunctive treatments for schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(7):1049-1067.
doi:10.1517/14656566.2015.1032248
 22. Mannucci C, Navarra M, Calapai F, et al. Neurological Aspects of Medical Use of Cannabidiol. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(5):541-553.
doi:10.2174/1871527316666170413114210
 23. Rosenberg EC, Louik J, Conway E, Devinsky O, Friedman D. Quality of Life in Childhood Epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with

- cannabidiol. *Epilepsia*. 2017;58(8):e96-e100.
doi:10.1111/epi.13815
24. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015;172(20):4790-4805. doi:10.1111/bph.13250
 25. Hassan S, Eldeeb K, Millns PJ, Bennett AJ, Alexander SPH, Kendall DA. Cannabidiol enhances microglial phagocytosis via transient receptor potential (TRP) channel activation. *Br J Pharmacol*. 2014;171(9):2426-2439. doi:10.1111/bph.12615
 26. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*. 2007;152(7):1092-1101. doi:10.1038/sj.bjp.0707460
 27. Fogaça MV, Campos AC, Coelho LD, Duman RS, Guimarães FS. The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: Role of neurogenesis and dendritic remodeling. *Neuropharmacology*. 2018;135:22-33. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.03.001
 28. Scuderi C, Steardo L, Esposito G. Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPAR γ involvement. *Phytother Res PTR*. 2014;28(7):1007-1013. doi:10.1002/ptr.5095
 29. Sonogo AB, Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FS. Cannabidiol attenuates haloperidol-induced catalepsy and c-Fos protein expression in the dorsolateral striatum via 5-HT1A receptors in mice. *Behav Brain Res*. 2016;309:22-28. doi:10.1016/j.bbr.2016.04.042
 30. Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006;372(5):354-361. doi:10.1007/s00210-006-0033-x
 31. Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, et al. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Δ^9 -tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-

- compulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219(3):859-873. doi:10.1007/s00213-011-2415-0
32. Tura M, Mandrioli M, Gallina Toschi T. Preliminary Study: Comparison of Antioxidant Activity of Cannabidiol (CBD) and α -Tocopherol Added to Refined Olive and Sunflower Oils. *Mol Basel Switz*. 2019;24(19):3485. doi:10.3390/molecules24193485
33. Calapai F, Cardia L, Sorbara EE, et al. Cannabinoids, Blood–Brain Barrier, and Brain Disposition. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):265. doi:10.3390/pharmaceutics12030265
34. Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, et al. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(4):781-792. doi:10.1007/s00213-012-2955-y
35. Chesney E, Oliver D, McGuire P. Cannabidiol (CBD) as a novel treatment in the early phases of psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(5):1179-1190. doi:10.1007/s00213-021-05905-9
36. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802. doi:10.1111/epi.12631
37. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2020;22(1):1-14. doi:10.1684/epd.2020.1141
38. epidyolex-epar-product-information_en.pdf. Accessed October 15, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf
39. de Wilde S, de Jong MGH, Le Brun PPH, Guchelaar HJ, Schimmel KJM. Unlicensed pharmaceutical preparations for clinical patient care: Ensuring safety. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(1):3-8. doi:10.1002/pds.4335
40. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(1):9-28. doi:10.1007/s00213-020-05712-8

41. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*. 2018;32(11):1053-1067. doi:10.1007/s40263-018-0578-5
42. Ewing LE, Skinner CM, Quick CM, et al. Hepatotoxicity of a Cannabidiol-Rich Cannabis Extract in the Mouse Model. *Mol Basel Switz*. 2019;24(9):1694. doi:10.3390/molecules24091694
43. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Bohn T, et al. Statement on safety of cannabidiol as a novel food: data gaps and uncertainties. *EFSA J*. 2022;20(6):e07322. doi:10.2903/j.efsa.2022.7322
44. Chesney E, Oliver D, Green A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2020;45(11):1799-1806. doi:10.1038/s41386-020-0667-2
45. Corroon J, MacKay D, Dolphin W. Labeling of Cannabidiol Products: A Public Health Perspective. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(4):274-278. doi:10.1089/can.2019.0101
46. Brunetti P, Lo Faro AF, Pirani F, et al. Pharmacology and legal status of cannabidiol. *Ann Ist Super Sanita*. 2020;56(3):285-291. doi:10.4415/ANN_20_03_06
47. European database of suspected adverse drug reaction reports - Search. Accessed October 15, 2023. https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html
48. Downloading IBM SPSS Statistics 28. Published October 5, 2022. Accessed October 15, 2023. <https://www.ibm.com/support/pages/downloading-ibm-spss-statistics-28>
49. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60(2):294-302. doi:10.1111/epi.14628

50. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res.* 2019;154:13-20. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015
51. Wu JY, Cock HR, Devinsky O, et al. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. *Epilepsia.* 2022;63(5):1189-1199. doi:10.1111/epi.17199
52. Foster BC, Abramovici H, Harris CS. Cannabis and Cannabinoids: Kinetics and Interactions. *Am J Med.* 2019;132(11):1266-1270. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.017
53. Beers JL, Fu D, Jackson KD. Cytochrome P450-Catalyzed Metabolism of Cannabidiol to the Active Metabolite 7-Hydroxy-Cannabidiol. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2021;49(10):882-891. doi:10.1124/dmd.120.000350
54. Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(5):462-471. doi:10.1097/JCP.0000000000001089
55. Karaźniewicz-Łada M, Główska AK, Mikulska AA, Główska FK. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions among Antiepileptic Drugs, Including CBD, Drugs Used to Treat COVID-19 and Nutrients. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9582. doi:10.3390/ijms22179582
56. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014;46(1):86-95. doi:10.3109/03602532.2013.849268
57. Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia.* 2020;61(9):1854-1868. doi:10.1111/epi.16674
58. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-

- label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(9):2228-2239.
doi:10.1111/epi.17000
59. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(10):2505-2517.
doi:10.1111/epi.17036
60. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011-2020.
doi:10.1056/NEJMoa1611618
61. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888-1897.
doi:10.1056/NEJMoa1714631
62. French ED, Dillon K, Wu X. Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport*. 1997;8(3):649-652. doi:10.1097/00001756-199702100-00014
63. De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):136-150.
doi:10.1097/j.pain.0000000000001386
64. Shrader SH, Tong YG, Duff MB, Freedman JH, Song ZH. Involvement of dopamine receptor in the actions of non-psychoactive phytocannabinoids. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;533(4):1366-1370.
doi:10.1016/j.bbrc.2020.10.021
65. Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1801-1811. doi:10.1056/NEJMra1010481
66. Rogawski MA. Reduced efficacy and risk of seizure aggravation when cannabidiol is used without clobazam. *Epilepsy Behav EB*. 2020;103(Pt A):106506.
doi:10.1016/j.yebeh.2019.106506
67. Zavala-Tecuapetla C, Luna-Munguia H, López-Meraz ML, Cuellar-Herrera M. Advances and Challenges of Cannabidiol

- as an Anti-Seizure Strategy: Preclinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16181. doi:10.3390/ijms232416181
68. Leahy JT, Chu-Shore CJ, Fisher JL. Clobazam as an adjunctive therapy in treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:673-681. doi:10.2147/NDT.S20173
69. Ng YL, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: part 1: periapical health. *Int Endod J.* 2011;44(7):583-609. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01872.x
70. Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatr Drugs.* 2016;18(3):197-208. doi:10.1007/s40272-016-0171-7
71. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev.* 2000;22(2):75-80. doi:10.1016/s0387-7604(99)00113-8
72. Zhao H, Long L, Xiao B. Advances in sudden unexpected death in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2022;146(6):716-722. doi:10.1111/ane.13715
73. Gilmartin AG, Groy A, Gore ER, et al. In vitro and in vivo induction of fetal hemoglobin with a reversible and selective DNMT1 inhibitor. *Haematologica.* 2021;106(7):1979-1987. doi:10.3324/haematol.2020.248658
74. Bennici A, Mannucci C, Calapai F, et al. Safety of Medical Cannabis in Neuropathic Chronic Pain Management. *Molecules.* 2021;26(20):6257. doi:10.3390/molecules26206257
75. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1691428. doi:10.1155/2018/1691428
76. Ammendolia I, Mannucci C, Cardia L, et al. Pharmacovigilance on cannabidiol as an antiepileptic agent. *Front Pharmacol.* 2023;14. Accessed October 15, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1091978>

77. Hasbi A, Madras BK, George SR. Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. *Brain Sci.* 2023;13(2):325. doi:10.3390/brainsci13020325
78. Telch MJ, Fischer CM, Zaizar ED, Rubin M, Papini S. Use of Cannabidiol (CBD) oil in the treatment of PTSD: Study design and rationale for a placebo-controlled randomized clinical trial. *Contemp Clin Trials.* 2022;122:106933. doi:10.1016/j.cct.2022.106933
79. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res.* 2005;30(8):1037-1043. doi:10.1007/s11064-005-6978-1
80. Müller CP, Homberg JR. The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav Brain Res.* 2015;277:146-192. doi:10.1016/j.bbr.2014.04.007
81. Gingrich J, Choudhuri S, Cournoyer P, Downey J, Muldoon Jacobs K. Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2023;176:113799. doi:10.1016/j.fct.2023.113799
82. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology.* 2018;90(14):e1204-e1211. doi:10.1212/WNL.0000000000005254