



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
SESSIONE LIII

Seduta del 11 giugno 2024

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
SEZIONE V

Vista la richiesta dell'ex Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico (DGDMF), prot. n. 0037669 del 7 maggio 2024, avente per oggetto:

“Richiesta di parere aggiornato circa l’inserimento di composizioni per somministrazione ad uso orale a base di cannabidiolo estratto da Cannabis nelle tabelle di cui al DPR 309/90. Ricorsi Tar Lazio avverso il D.M. 7 agosto 2023”.

pervenuta al Consiglio Superiore di Sanità (CSS) in pari data;

Visto il Decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990, n. 309, recante: Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza” e sue successive modifiche ed integrazioni (s.m.i), di seguito indicato come “Testo unico”;

Visto, in particolare, l’articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2) del Testo unico che prevede che il Ministro della salute, nell’ambito delle proprie competenze, stabilisce con proprio decreto il completamento e l’aggiornamento delle tabelle di cui all’articolo 13, sentiti il Consiglio superiore di sanità e l’Istituto superiore di sanità;

Visti, in particolare, i commi 1 e 2 dell’articolo 13 del Testo unico che prevedono:

1. *“Le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo del Ministero della salute e i medicinali a base di tali sostanze, ivi incluse le sostanze attive ad uso farmaceutico, sono raggruppate, in conformità ai criteri di cui all’articolo 14, in cinque tabelle, allegate al presente testo unico. Il Ministero della salute stabilisce con proprio decreto il completamento e l’aggiornamento delle tabelle con le modalità di cui all’articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2).*

2. *Le tabelle di cui al comma 1 devono contenere l’elenco di tutte le sostanze e dei preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali e sono aggiornate tempestivamente anche in base a quanto previsto dalle convenzioni e accordi medesimi ovvero a nuove acquisizioni scientifiche.”;*

Visto l'articolo 14 del Testo unico che specifica i criteri in base ai quali è effettuata la inclusione delle sostanze stupefacenti o psicotrope nelle Tabelle di cui all'articolo 13 dello stesso Testo unico;

Vista la classificazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope in cinque tabelle denominate: Tabella I, II, III, IV e Tabella dei medicinali. Nelle Tabelle I, II, III e IV trovano collocazione le sostanze con potere tossicomane ed oggetto di abuso, anche a scopo ludico o ricreativo, presenti nel mercato illecito, in ordine decrescente di potenziale d'abuso e capacità di indurre dipendenza. Nella tabella denominata Tabella dei medicinali sono indicati i medicinali a base di sostanze attive stupefacenti o psicotrope, ivi incluse le sostanze attive ad uso farmaceutico, di corrente impiego terapeutico ad uso umano o veterinario. La tabella dei medicinali è suddivisa in cinque sezioni indicate con le lettere A, B, C, D, ed E dove sono distribuiti i medicinali in conformità ai criteri per la formazione delle Tabelle di cui al citato articolo 14;

Vista la collocazione in Tabella I di sostanze quali: 1) l'oppio e i materiali da cui possono essere ottenute le sostanze oppiacee naturali, estraibili dal papavero sonnifero; gli alcaloidi ad azione narcotico-analgésica da esso estraibili; le sostanze ottenute per trasformazione chimica di quelle prima indicate; le sostanze ottenibili per sintesi che siano riconducibili, per struttura chimica o per effetti, a quelle oppiacee precedentemente indicate; eventuali intermedi per la loro sintesi; 2) le foglie di coca e gli alcaloidi ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale da queste estraibili; le sostanze ad azione analoga ottenute per trasformazione chimica degli alcaloidi sopra indicati oppure per sintesi; 3) le sostanze di tipo amfetaminico ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale; 4) ogni altra sostanza che produca effetti sul sistema nervoso centrale ed abbia capacità di determinare dipendenza fisica o psichica dello stesso ordine o di ordine superiore a quelle precedentemente indicate; 5) gli indolici, siano essi derivati triptaminici che lisergici, e i derivati feniletilamminici, che abbiano effetti allucinogeni o che possano provocare distorsioni sensoriali; 6) le sostanze ottenute per sintesi o semisintesi che siano riconducibili per struttura chimica o per effetto farmaco-tossicologico al tetraidrocannabinolo; 7) ogni altra pianta o sostanza naturale o sintetica che possa provocare allucinazioni o gravi distorsioni sensoriali e tutte le sostanze ottenute per estrazione o per sintesi chimica che provocano la stessa tipologia di effetti a carico del sistema nervoso centrale; 8) le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente lettera, in conformità alle modalità indicate nella tabella dei medicinali di cui alla lettera e);

Tenuto conto che l'ex DGDMF ha trasmesso al Consiglio, al fine di consentire la formulazione del previsto parere di competenza, un'articolata relazione illustrativa allegando inoltre il parere espresso dall'Istituto superiore di sanità (ISS) con la nota prot. n. 0020925 del 14.05.2024;

Preso atto che nella stessa relazione della DGDMF viene precisato che il Tar Lazio, con ordinanza n. 12908/2023, pubblicata il 26/10/2023, ha accolto la richiesta del ricorrente Imprenditori Canapa Italia-ICI (già Associazione nazionale #lacanapaciunisce) e, rinviando la discussione di merito, ha sospeso l'efficacia del decreto del Ministero della salute 7 agosto 2023, pubblicato in G.U. n. 194 del 21/08/2023, Revoca del decreto 28 ottobre 2020 di «Sospensione dell'entrata in vigore del decreto 1° ottobre 2020, recante: "Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione

B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis”»;

Considerato che nella sopra citata ordinanza di sospensione il Tar ha rilevato, in particolare, che *“la motivazione resa a supporto del D.M. gravato appare priva della richiesta integrazione istruttoria da parte del CSS e non sufficientemente chiara in ordine al dirimente profilo degli “accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica” di cui ai criteri indicati all’art. 14, co.1, lett. f) punto 1) del D.P.R. n. 390 del 1990”*;

Visto il precedente parere favorevole espresso dalla Sez. V del CSS nella seduta del 4.8.2020, relativo alla richiesta della DGDMF *“circa l’inserimento di composizioni per somministrazione ad uso orale a base di cannabidiolo estratto da Cannabis nelle tabelle di cui al DPR 309/90 dando ulteriore indicazione di collocamento nella sezione B, con relativo regime di fornitura tramite Ricetta Non Ripetibile (RNR)”*;

Considerato infine che le Tabelle del DPR 309/90 devono contenere l’elenco di tutte le sostanze e dei preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali, ai sensi del comma 2 articolo 13 del DPR 309/90 e s.m.i.;

Esaminata la richiesta e la documentazione ad essa allegata;

Vista la relazione del prof. Renato Bernardini, relatore sull’argomento;

Condivise e fatte proprie le valutazioni del relatore di seguito esposte

- Richiesta di parere aggiornato circa l’inserimento di composizioni per somministrazione ad uso orale a base di cannabidiolo estratto da Cannabis nelle tabelle di cui al DPR 309/90. Ricorsi Tar Lazio avverso il D.M. 7 agosto 2023:

La maggior parte dei farmaci a base di cannabis contiene un’ampia varietà di composti chimici. Il principale componente psicoattivo dei cannabinoidi è il delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC), che produce molte delle reazioni avverse segnalate in seguito a consumo di cannabis. Tali formulazioni possono contenere anche un’alta percentuale di cannabidiolo (CBD), tuttavia presentante proprietà analgesiche, neuroprotettive, anticonvulsivanti, antiemetiche, spasmolitiche ed antinfiammatorie.

Sono stati consultati diversi articoli di letteratura scientifica recente dai quali è possibile formulare ulteriori e nuove considerazioni sulle interazioni del CBD con farmaci e con THC, ai fini della valutazione di possibili effetti psicotropi del CBD. Per uso medico è stata sviluppata una varietà di prodotti cannabinoidi standardizzati, estratti dalla pianta di cannabis o prodotti sinteticamente (farmaci a base di cannabis). Risulta rilevante sottolineare che i prodotti di grado non medico, invece, non sono standardizzati e contengono quantità sconosciute di THC e CBD. È necessario ed opportuno, inoltre, tenere presente la reale possibilità che si verifichino importanti interazioni farmacologiche a seguito dell’assunzione concomitante di CBD con altri farmaci. Inoltre, il CBD è un inibitore del metabolismo del THC; di conseguenza, è plausibile ipotizzare che il THC si possa accumulare nel sistema nervoso centrale. Sulla base delle considerazioni emerse e della grande variabilità dei possibili effetti ed interazioni del CBD, appare necessario

valutare caso per caso il rapporto beneficio/rischio derivante dalla prescrizione/assunzione degli estratti a base di CBD, poiché il rischio di interazioni tra farmaci non riguarda solamente tale classe di molecole, ma potrebbe interessare qualsiasi associazione farmacologica, come dimostrato dalla letteratura disponibile. Considerata tale incertezza, che porta a concludere che non esistono prove sufficientemente robuste per asserire con assoluta sicurezza un'assenza di effetti psicotropi, diretti o indiretti, del CBD

ESPRIME PARERE

favorevole all'inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis, confermando anche il relativo regime di fornitura tramite Ricetta Non Ripetibile (RNR)

Riferimenti Bibliografici

1. van den Elsen, G. a. H.; Ahmed, A.I.A.; Lammers, M.; Kramers, C.; Verkes, R.J.; van der Marck, M.A.; Rikkert, M.G.M.O. Efficacy and Safety of Medical Cannabinoids in Older Subjects: A Systematic Review. *Ageing Res Rev* 2014, 14, 56–64, doi:10.1016/j.arr.2014.01.007.
2. Kauert, G.F.; Ramaekers, J.G.; Schneider, E.; Moeller, M.R.; Toennes, S.W. Pharmacokinetic Properties of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Serum and Oral Fluid. *Journal of Analytical Toxicology* 2007, 31, 288–293, doi:10.1093/jat/31.5.288.
3. Stella, N. THC and CBD: Similarities and Differences between Siblings. *Neuron* 2023, 111, 302–327, doi:10.1016/j.neuron.2022.12.022.
4. Atakan, Z. Cannabis, a Complex Plant: Different Compounds and Different Effects on Individuals. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012, 2, 241–254, doi:10.1177/2045125312457586.
5. Kogan, N.M.; Mechoulam, R. Cannabinoids in Health and Disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2007, 9, 413–430, doi:10.31887/DCNS.2007.9.4/nkogan.
6. Oberbarnscheidt, T.; Miller, N.S. The Impact of Cannabidiol on Psychiatric and Medical Conditions. *J Clin Med Res* 2020, 12, 393–403, doi:10.14740/jocmr4159.
7. Russo, E.B.; McPartland, J.M. Cannabis Is More than Simply Delta(9)-Tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 165, 431–432; author reply 433–434, doi:10.1007/s00213-002-1348-z.
8. McCarberg, B.H.; Barkin, R.L. The Future of Cannabinoids as Analgesic Agents: A Pharmacologic, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Overview. *Am J Ther* 2007, 14, 475–483, doi:10.1097/MJT.0b013e3180a5e581.
9. Karst, M.; Salim, K.; Burstein, S.; Conrad, I.; Hoy, L.; Schneider, U. Analgesic Effect of the Synthetic Cannabinoid CT-3 on Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003, 290, 1757–1762, doi:10.1001/jama.290.13.1757.
10. Hampson, A.J.; Grimaldi, M.; Axelrod, J.; Wink, D. Cannabidiol and (-)Delta9-Tetrahydrocannabinol Are Neuroprotective Antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95, 8268–8273, doi:10.1073/pnas.95.14.8268.
11. Rock, E.M.; Bolognini, D.; Limebeer, C.L.; Cascio, M.G.; Anavi-Goffer, S.; Fletcher, P.J.; Mechoulam, R.; Pertwee, R.G.; Parker, L.A. Cannabidiol, a Non-Psychotropic Component of Cannabis, Attenuates Vomiting and Nausea-like Behaviour via Indirect Agonism of 5-HT(1A) Somatodendritic Autoreceptors in the Dorsal Raphe Nucleus. *Br J Pharmacol* 2012, 165, 2620–2634, doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01621.x.
12. Baker, D.; Pryce, G.; Croxford, J.L.; Brown, P.; Pertwee, R.G.; Huffman, J.W.; Layward, L. Cannabinoids Control Spasticity and Tremor in a Multiple Sclerosis Model. *Nature* 2000, 404, 84–87, doi:10.1038/35003583.

13. Malfait, A.M.; Gallily, R.; Sumariwalla, P.F.; Malik, A.S.; Andreakos, E.; Mechoulam, R.; Feldmann, M. The Nonpsychoactive Cannabis Constituent Cannabidiol Is an Oral Anti-Arthritic Therapeutic in Murine Collagen-Induced Arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97, 9561–9566, doi:10.1073/pnas.160105897.
14. Batalla, A.; Bos, J.; Postma, A.; Bossong, M.G. The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 2020, 11, 618184, doi:10.3389/fphar.2020.618184.
15. Wheeler, M.; Merten, J.W.; Gordon, B.T.; Hamadi, H. CBD (Cannabidiol) Product Attitudes, Knowledge, and Use Among Young Adults. *Subst Use Misuse* 2020, 55, 1138–1145, doi:10.1080/10826084.2020.1729201.
16. Lo, L.A.; Christiansen, A.L.; Strickland, J.C.; Pistawka, C.A.; Eadie, L.; Vandrey, R.; MacCallum, C.A. Does Acute Cannabidiol (CBD) Use Impair Performance? A Meta-Analysis and Comparison with Placebo and Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC). *Neuropsychopharmacology* 2024, doi:10.1038/s41386-024-01847-w.
17. Laprairie, R.B.; Bagher, A.M.; Kelly, M.E.M.; Denovan-Wright, E.M. Cannabidiol Is a Negative Allosteric Modulator of the Cannabinoid CB1 Receptor. *Br J Pharmacol* 2015, 172, 4790–4805, doi:10.1111/bph.13250.
18. Onaivi, E.S.; Ishiguro, H.; Gong, J.-P.; Patel, S.; Perchuk, A.; Meozzi, P.A.; Myers, L.; Mora, Z.; Tagliaferro, P.; Gardner, E.; et al. Discovery of the Presence and Functional Expression of Cannabinoid CB2 Receptors in Brain. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1074, 514–536, doi:10.1196/annals.1369.052.
19. Van Sickle, M.D.; Duncan, M.; Kingsley, P.J.; Mouihate, A.; Urbani, P.; Mackie, K.; Stella, N.; Makriyannis, A.; Piomelli, D.; Davison, J.S.; et al. Identification and Functional Characterization of Brainstem Cannabinoid CB2 Receptors. *Science* 2005, 310, 329–332, doi:10.1126/science.1115740.
20. Ibeas Bih, C.; Chen, T.; Nunn, A.V.W.; Bazetou, M.; Dallas, M.; Whalley, B.J. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* 2015, 12, 699–730, doi:10.1007/s13311-015-0377-3.
21. Zhornitsky, S.; Potvin, S. Cannabidiol in Humans—the Quest for Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012, 5, 529–552, doi:10.3390/ph5050529.
22. Lucas, C.J.; Galettis, P.; Schneider, J. The Pharmacokinetics and the Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018, 84, 2477–2482, doi:10.1111/bcp.13710.
23. de Almeida, D.L.; Devi, L.A. Diversity of Molecular Targets and Signaling Pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect* 2020, 8, e00682, doi:10.1002/prp2.682.
24. Ohlsson, A.; Lindgren, J.E.; Andersson, S.; Agurell, S.; Gillespie, H.; Hollister, L.E. Single-Dose Kinetics of Deuterium-Labelled Cannabidiol in Man after Smoking and Intravenous Administration. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1986, 13, 77–83, doi:10.1002/bms.1200130206.
25. Carrier, E.J.; Auchampach, J.A.; Hillard, C.J. Inhibition of an Equilibrative Nucleoside Transporter by Cannabidiol: A Mechanism of Cannabinoid Immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103, 7895–7900, doi:10.1073/pnas.0511232103.
26. Holland, M.L.; Allen, J.D.; Arnold, J.C. Interaction of Plant Cannabinoids with the Multidrug Transporter ABCB1 (MRP1). *Eur J Pharmacol* 2008, 591, 128–131, doi:10.1016/j.ejphar.2008.06.079.
27. Holland, M.L.; Panetta, J.A.; Hoskins, J.M.; Bebawy, M.; Roufogalis, B.D.; Allen, J.D.; Arnold, J.C. The Effects of Cannabinoids on P-Glycoprotein Transport and Expression in Multidrug Resistant Cells. *Biochem Pharmacol* 2006, 71, 1146–1154, doi:10.1016/j.bcp.2005.12.033.
28. Zhu, H.-J.; Wang, J.-S.; Markowitz, J.S.; Donovan, J.L.; Gibson, B.B.; Gefroh, H.A.; DeVane, C.L. Characterization of P-Glycoprotein Inhibition by Major Cannabinoids from Marijuana. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, 317, 850–857, doi:10.1124/jpet.105.098541.
29. Auzmendi, J.; Palestro, P.; Blachman, A.; Gavernet, L.; Merelli, A.; Talevi, A.; Calabrese, G.C.; Ramos, A.J.; Lazarowski, A. Cannabidiol (CBD) Inhibited Rhodamine-123 Efflux in Cultured Vascular Endothelial Cells and Astrocytes Under Hypoxic Conditions. *Front Behav Neurosci* 2020, 14, 32, doi:10.3389/fnbeh.2020.00032.
30. Feinshtein, V.; Erez, O.; Ben-Zvi, Z.; Erez, N.; Eshkoli, T.; Sheizaf, B.; Sheiner, E.; Huleihel, M.; Holcberg, G. Cannabidiol Changes P-Gp and BCRP Expression in Trophoblast Cell Lines. *PeerJ* 2013, 1, e153, doi:10.7717/peerj.153.
31. Holland, M.L.; Lau, D.T.T.; Allen, J.D.; Arnold, J.C. The Multidrug Transporter ABCG2 (BCRP) Is Inhibited by Plant-Derived Cannabinoids. *Br J Pharmacol* 2007, 152, 815–824, doi:10.1038/sj.bjp.0707467.
32. Feinshtein, V.; Erez, O.; Ben-Zvi, Z.; Eshkoli, T.; Sheizaf, B.; Sheiner, E.; Holcberg, G. Cannabidiol Enhances Xenobiotic Permeability through the Human Placental Barrier by Direct Inhibition of Breast Cancer Resistance Protein: An Ex Vivo Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013, 209, 573.e1–573.e15, doi:10.1016/j.ajog.2013.08.005.
33. Harvey, D.J.; Mechoulam, R. Metabolites of Cannabidiol Identified in Human Urine. *Xenobiotica* 1990, 20, 303–320, doi:10.3109/00498259009046849.
34. Jiang, R.; Yamaori, S.; Takeda, S.; Yamamoto, I.; Watanabe, K. Identification of Cytochrome P450 Enzymes Responsible for Metabolism of Cannabidiol by Human Liver Microsomes. *Life Sci* 2011, 89, 165–170, doi:10.1016/j.lfs.2011.05.018.
35. Mazur, A.; Licht, C.F.; Prather, P.L.; Zielinska, A.K.; Bratton, S.M.; Gallus-Zawada, A.; Finel, M.; Miller, G.P.; Radomińska-Pandya, A.; Moran, J.H. Characterization of Human Hepatic and Extrahepatic UDPGlucuronosyltransferase Enzymes Involved in the Metabolism of Classic Cannabinoids. *Drug Metab Dispos* 2009, 37, 1496–1504, doi:10.1124/dmd.109.026898.

36. Epidyolex | European Medicines Agency Available online:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex> (accessed on 6 June 2024).
37. Radomska-Pandya, A.; Mazur, A.; Lichti, C.F.; Gallus-Zawada, A.; Zielinska, A.K.; Bratton, S.M.; Moran, J.H. Human Hepatic and Extrahepatic UDP-Glucuronosyltransferase (UGTs) Enzymes Involved in the Metabolism of Cannabinoids. *The FASEB Journal* 2008, 22, 711.4-711.4, doi:10.1096/fasebj.22.1_supplement.711.4.
38. Nye, J.S.; Seltzman, H.H.; Pitt, C.G.; Snyder, S.H. High-Affinity Cannabinoid Binding Sites in Brain Membranes Labeled with [3H]-5'-Trimethylammonium Delta 8-Tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 1985, 234, 784-791.
39. Yamaori, S.; Kinugasa, Y.; Jiang, R.; Takeda, S.; Yamamoto, I.; Watanabe, K. Cannabidiol Induces Expression of Human Cytochrome P450 1A1 That Is Possibly Mediated through Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling in HepG2 Cells. *Life Sci* 2015, 136, 87-93, doi:10.1016/j.lfs.2015.07.007.
40. Yamaori, S.; Kushihara, M.; Yamamoto, I.; Watanabe, K. Characterization of Major Phytocannabinoids, Cannabidiol and Cannabinol, as Isoform-Selective and Potent Inhibitors of Human CYP1 Enzymes. *Biochem Pharmacol* 2010, 79, 1691-1698, doi:10.1016/j.bcp.2010.01.028.
41. Yamaori, S.; Koeda, K.; Kushihara, M.; Hada, Y.; Yamamoto, I.; Watanabe, K. Comparison in the in Vitro Inhibitory Effects of Major Phytocannabinoids and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Contained in Marijuana Smoke on Cytochrome P450 2C9 Activity. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012, 27, 294-300, doi:10.2133/dmpk.dmpk-11-rg-107.
42. Jiang, R.; Yamaori, S.; Okamoto, Y.; Yamamoto, I.; Watanabe, K. Cannabidiol Is a Potent Inhibitor of the Catalytic Activity of Cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013, 28, 332-338, doi:10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-129.
43. Yamaori, S.; Ebisawa, J.; Okushima, Y.; Yamamoto, I.; Watanabe, K. Potent Inhibition of Human Cytochrome P450 3A Isoforms by Cannabidiol: Role of Phenolic Hydroxyl Groups in the Resorcinol Moiety. *Life Sci* 2011, 88, 730-736, doi:10.1016/j.lfs.2011.02.017.
44. Yamaori, S.; Okamoto, Y.; Yamamoto, I.; Watanabe, K. Cannabidiol, a Major Phytocannabinoid, as a Potent Atypical Inhibitor for Cytochrome P450 2D6. *Drug Metab Dispos* 2011, doi:10.1124/dmd.111.041384.
45. Al Saabi, A.; Allorge, D.; Sauvage, F.-L.; Tournel, G.; Gaulier, J.-M.; Marquet, P.; Picard, N. Involvement of UDPGlucuronosyltransferases UGT1A9 and UGT2B7 in Ethanol Glucuronidation, and Interactions with Common Drugs of Abuse. *Drug Metab Dispos* 2013, 41, 568-574, doi:10.1124/dmd.112.047878.
46. Arellano, A.L.; Papaseit, E.; Romaguera, A.; Torrens, M.; Farré, M. Neuropsychiatric and General Interactions of Natural and Synthetic Cannabinoids with Drugs of Abuse and Medicines. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017, 16, 554-566, doi:10.2174/1871527316666170413104516.
47. Russell, G.R.; Phelps, S.J.; Shelton, C.M.; Wheless, J.W. Impact of Drug Interactions on Clobazam and NDesmethylclobazam Concentrations in Pediatric Patients With Epilepsy. *Ther Drug Monit* 2018, 40, 452-462, doi:10.1097/FTD.0000000000000530.
48. Devinsky, O.; Cross, J.H.; Laux, L.; Marsh, E.; Miller, I.; Nabbout, R.; Scheffer, I.E.; Thiele, E.A.; Wright, S.; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017, 376, 2011-2020, doi:10.1056/NEJMoa1611618.
49. Geffrey, A.L.; Pollack, S.F.; Bruno, P.L.; Thiele, E.A. Drug-Drug Interaction between Clobazam and Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy. *Epilepsia* 2015, 56, 1246-1251, doi:10.1111/epi.13060.
50. Martin, J.H.; Schneider, J.; Lucas, C.J.; Galettis, P. Exogenous Cannabinoid Efficacy: Merely a Pharmacokinetic Interaction? *Clin Pharmacokinet* 2018, 57, 539-545, doi:10.1007/s40262-017-0599-0.
51. Bansal, S.; Zamarripa, C.A.; Spindle, T.R.; Weerts, E.M.; Thummel, K.E.; Vandrey, R.; Paine, M.F.; Unadkat, J.D. Evaluation of Cytochrome P450-Mediated Cannabinoid-Drug Interactions in Healthy Adult Participants. *Clin Pharmacol Ther* 2023, 114, 693-703, doi:10.1002/cpt.2973.
52. Bellanca, C.M.; Augello, E.; Cantone, A.F.; Di Mauro, R.; Attaguile, G.A.; Di Giovanni, V.; Condorelli, G.A.; Di Benedetto, G.; Cantarella, G.; Bernardini, R. Insight into Risk Factors, Pharmacogenetics/Genomics, and Management of Adverse Drug Reactions in Elderly: A Narrative Review. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 1542, doi:10.3390/ph16111542.