

# Reguliranje proizvoda medicinske konoplje

---

Ramić, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:694699>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-07-05**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**LARA RAMIĆ**

**REGULIRANJE PROIZVODA MEDICINSKE KONOPLJE**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Siniša Tomić**

**Split, listopad 2021.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija**  
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 70. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 8. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 5. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** prof. dr. sc. Siniša Tomić

**Pomoć pri izradi:** dr. sc. Josipa Bukić i dr. sc. Doris Rušić

### REGULIRANJE PROIZVODA MEDICINSKE KONOPLJE

Lara Ramić, broj indeksa: 190

#### Sažetak

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja je istražiti regulatorni okvir medicinske konoplje na globalnoj razini.

**Materijal i metode:** Napravljen je pregled postojeće regulacije proizvoda medicinske konoplje u EU, SAD-u, Kanadi, Japanu, Australiji i Novom Zelandu. Analizirani su pravni propisi i zakonski tekstovi koji definiraju status medicinske konoplje u pojedinoj državi. Fokus pretraživanja regulative medicinskog kanabisa bio je na lijekovima s odobrenjem za stavljanje u promet, načinu dobivanja odobrenja za uporabu medicinskog kanabisa, odobrenim indikacijama, načinu propisivanja te pojedinostima karakterističnim za pojedinu državu.

**Rezultati:** Medicinski kanabis predmet je rasprava i istraživanja na globalnoj razini. Primijećena je dioba proizvoda na bazi kanabisa na one s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet i na one bez navedenog odobrenja. Lijek s odobrenjem osigurava pacijentu proizvod s visokim stupnjem kontrole i sigurnosti ustanovljenom kliničkim i ne kliničkim ispitivanjima. Regulatorne agencije u EU, Kanadi, SAD-u, Australiji i Novom Zelandu odobrile su nekoliko lijekova na bazi medicinskog kanabisa za određene indikacije. U Japanu je još uvijek na snazi strogi zakon koji brani ikakvu uporabu kanabisa u medicinske i ne medicinske svrhe. U većini zemalja uspostavljen je regulatorni okvir za uzgajanje medicinskog i ne medicinskog kanabisa te je je definiran postotak THC-a koji dijeli te kategorije. Zajedničko svim obrađenim državama, izuzev Japana, koji tek razmatra uvođenje medicinskog kanabisa, je trend liberalizacije i sve veća zasićenost tržišta svim proizvodima na bazi kanabisa- od prehrambenih proizvoda bez THC-a do odobrenih lijekova za točno definirane indikacije.

**Zaključak:** Zakoni o regulaciji medicinskog kanabisa variraju ovisno o kontinentu, državi te čak i pokrajini unutar države. Potrebno je ispitati različite modele kontrole te donijeti jedinstveni zaključak o budućnosti medicinskog kanabisa. Dodatna istraživanja o samoj farmakodinamici i farmakokinetici kanabinoida zasigurno će doprinijeti sigurnijem regulatornom okviru koji štiti pacijenta, ali i samog propisivača medicinskog kanabisa.

**Ključne riječi:** medicinska konoplja, farmaceutsko zakonodavstvo

**Rad sadrži:** 48 stranica, 3 slike, 1 tablica i 68 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

#### Sastav Povjerenstva za obranu:

1. prof. dr. sc. Siniša Tomić
2. doc. dr. sc. Joško Božić
3. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin

**Datum obrane:** 15. listopada 2021.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 70 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 8 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 5

**Mentor:** Siniša Tomić, Ph.D., Full Professor

**Technical assistance:** Josipa Bukić, PhD and Doris Rušić, PhD

### REGULATION OF MEDICINAL CANNABIS PRODUCTS

Lara Ramić, index number: 190

#### Summary

**Objectives:** The aim of this study was to review the regulatory framework medicinal cannabis at a global level.

**Material and methods:** An overview of existing regulations for medical cannabis products in the EU, USA, Canada, Japan, Australia and New Zealand was made. Legal regulations and legal texts that define the status of medical cannabis in a particular country are analyzed. The focus of the search for medical cannabis regulations was on medicinal products with a marketing authorization, the method of obtaining an authorization for the use of medical cannabis, approved indications, the method of prescribing certain country-specific characteristics.

**Results:** Medical cannabis is the subject of discussion and research all over the world. A division of cannabis-based products into those with a marketing authorization and those without authorization was observed. The approved medicinal product means the patient will get a product with a high degree of control and safety established by clinical and non-clinical trials. Regulatory agencies in the EU, Canada, the US, Australia and New Zealand have approved several medical cannabis-based drugs for specific indications. In Japan, a strict law is still in place that prohibits any use of cannabis for medical and non-medical purposes. In most countries, a regulatory framework has been established for the cultivation of medical and non-medical cannabis, and a percentage of THC that divides these categories has been defined. Common to all processed countries, except Japan, which is still considering the introduction of medical cannabis, is the trend of liberalization and increasing market saturation of all cannabis-based products - from food products without THC to approved drugs for well-defined indications.

**Conclusion:** Laws regulating medical cannabis vary depending on the continent, the state, and even the province within the state. Different control models need to be examined and a unique conclusion drawn about the future of medical cannabis. Additional research on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of cannabinoids itself will certainly contribute to a safer regulatory framework that protects the patient, but also the prescriber of medical cannabis.

**Key words:** medicinal cannabis, pharmaceutical legislation

**Thesis contains:** 48 pages, 3 figures, 1 table, 68 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. prof. dr. sc. Siniša Tomić
2. doc. dr. sc. Joško Božić
3. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin

**Defense date** 15th of October 2021

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Podrijetlo i taksonomija.....	2
1.2. Kanabinoidi i načini njihovog uzimanja.....	5
1.3. Endokanabinoidni sustav .....	6
1.4. Učinci THC-a i CBD-a na organizam .....	9
1.5. Zloupotreba i nuspojave kanabisa .....	10
1.6. Korištenje kanabisa u medicinske svrhe.....	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	14
3. MATERIJAL I METODE.....	16
4. REZULTATI.....	19
4.1. Europska unija .....	20
4.1.1. Nizozemska.....	22
4.1.2. Italija .....	22
4.1.3. Njemačka .....	23
4.1.4. Republika Hrvatska.....	23
4.2. Ujedinjeno Kraljevstvo.....	24
4.3. Sjedinjene Američke Države .....	24
4.4. Kanada .....	26
4.5. Australija .....	27
4.6. Novi Zeland .....	28
4.7. Japan .....	28
5. RASPRAVA.....	30
6. ZAKLJUČCI.....	34
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	36
8. SAŽETAK.....	43
9. SUMMARY .....	45
10. ŽIVOTOPIS .....	47

*Hvala mojoj obitelji koja je sa mnom proživljavala svaki trenutak ovog puta i pružala mi bezuvjetnu ljubav i potporu.*

*Hvala Tomi koji je uvijek bio uz mene.*

*Hvala prijateljima i kolegama na brojnim uspomenama kojih ćemo se zauvijek sjećati.*

*Bez vas ništa ne bi bilo isto.*

*Na kraju, želim zahvaliti sebi na ustrajnosti i uzdizanju iznad svake prepreke.*

## **POPIS KRATICA**

- 2-AG – 2-arahidonoilglicerol (engl. *2-arachidonoylglycerol*)
- ACP – Kolegij američkih liječnika (engl. *The American College of Physicians*)
- AEA – N-arahidonoil-etanolamin (engl. *N-arachidonoyl ethanolamide*)
- CB1R – kanabinoidni receptor 1 (engl. *cannabinoid receptor 1*)
- CB2R – kanabinoidni receptor 2 (engl. *cannabinoid receptor 2*)
- CBC – kanabikromen (engl. *cannabichromene*)
- CBCVA – kanabikromevarinična kiselina (engl. *cannabichromevarinic acid*)
- CBD – kanabidiol (engl. *cannabidiol*)
- CBDVA – tetrahidrokanabidivarinatna kiselina (engl. *tetrahydrocannabidivarinic acid*)
- CBGM – kanabigerol monometileter (engl. *cannabigerol monomethyl ether*)
- CBGVA – kanabigerovarinatna kiselina (engl. *cannabigerovarinic acid*)
- CBL – kanabiciklol (engl. *cannabicyclol*)
- CBN – kanabinol (engl. *cannabinol*)
- DAD – dnevni ili gotovo dnevni (engl. *daily or almost daily*)
- ECS – endokanabinoidni sustav (engl. *endocannabinoid system*)
- EEA – Europski gospodarski prostor (engl. *European Economic Area*)
- EMA – Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)
- EMCDDA – Europski centar za nadzor droga i ovisnosti o drogama (engl. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*)
- EU – Europska unija (engl. *European Union*)
- FAAH – hidrolaza amida masnih kiselina (engl. *fatty acid amide hydrolase*)
- FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)
- FLS – sinoviociti nalik fibroblastu (engl. *fibroblast-like synoviocytes*)
- GABA – gamaaminobutiratna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*)
- GACP – Smjernice dobre poljoprivredne i sakupljačke prakse (engl. *Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices*)
- HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode
- HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)
- JMMA – Japansko udruženje za medicinsku marihuanu (engl. *Japanese Medical Marijuana Association*)
- KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MGL – monoglicerol lipaza (engl. *monoacylglycerol lipase*)

MHLW – Ministarstvo zdravlja i socijalne skrbi (engl. *Ministry of Health, Labour and Welfare*)

MMID – identifikacijska iskaznica za medicinski kanabis (engl. *medical marijuana identity card*)

MQS – minimalni standard kvalitete medicinskog kanabisa (engl. *medicinal cannabis minimum quality standards*)

MS – multipla skleroza (engl. *multiple sclerosis*)

NASEM – Nacionalna akademija znanosti, inženjerstva i medicine (engl. *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine*)

NCSL – Nacionalna konferencija državnih zakonodavstava (eng. *National Conference of State Legislatures*)

NHS – Nacionalna zdravstvena služba (engl. *National Health Service*)

NNT – broj bolesnika potreban za liječenje (engl. *number need to treat*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

OMC – Ured za medicinski kanabis (engl. *Office of Medicinal Cannabis*)

PPAR – peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor (engl. *peroxisome proliferator-activated receptors*)

SAS-B – shema posebnog TGA pristupa, kategorija B (engl. *TGA Special Access Scheme Category B*)

SŽS – središnji živčani sustav

TGA – Australaska agencija za lijekove (engl. *Therapeutic Goods Administration*)

THC – tetrahidrokanabinol (engl. *tetrahydrocannabinol*)

THCA – tetrahidrokanabinolinatna kiselina (engl. *tetrahydrocannabinolic acid*)

THCV – tetrahidrokanabivarin (engl. *tetrahydrocannabivarin*)

TRPV1– član 1 podporodice V prolaznog receptijskog potencijala kationskog kanala (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*)

UN – Ujedinjeni narodi (engl. *United Nations*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)



## **1. UVOD**

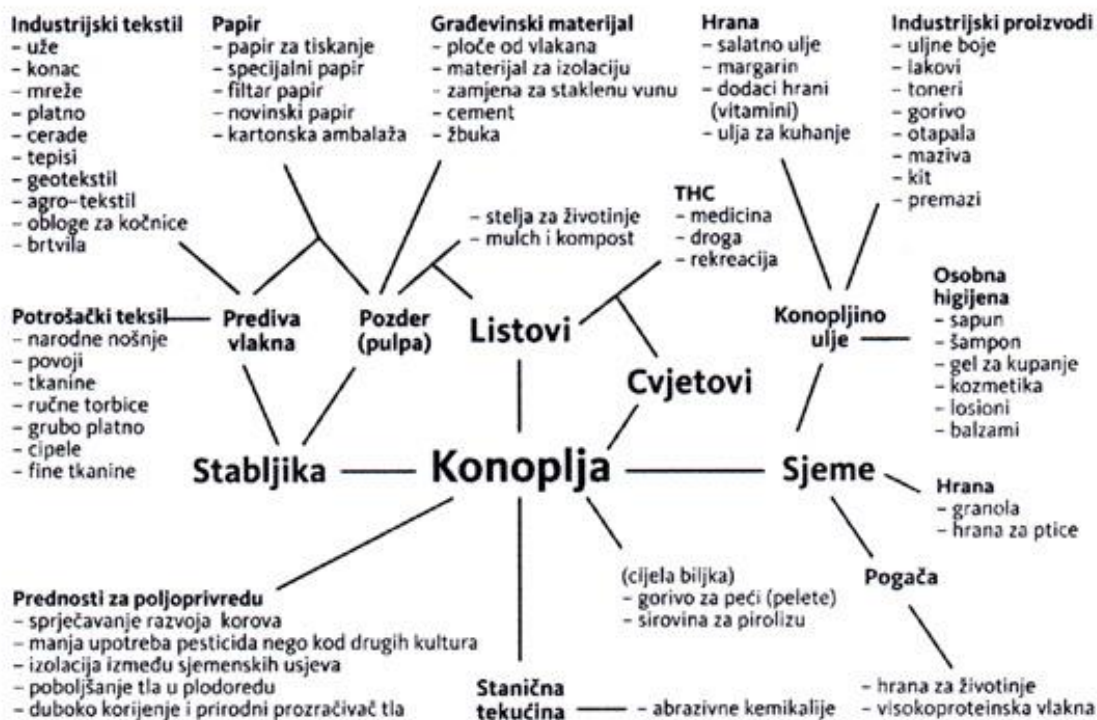
## 1.1. Podrijetlo i taksonomija

Kanabis je jedna od najstarijih kultiviranih biljaka (1). Vjeruje se da ime potječe od asirskog izraza „qunnubu“ ili „qunnabu“ (2). Još od davnina koristila je ljudima kao hrana, tkanina za šivanje odjeće, materijal za gradnju, gorivo, papir, kozmetika te kao lijek za brojna patološka stanja (3, 4). Najstariji artefakt, pronađen u Mezopotamiji u 8. stoljeću prije Krista, bio je upravo komad tkanine načinjene od kanabisa (2). Spominje se u brojnim kulturama - od drevne kineske i indijske do grčke, gdje Claudius Galen opisuje indikacije za liječenje kanabisom (5, 6).

*C. Sativa* koristila se kao sveta biljka u ritualima nekoliko religija (3). U budističkoj i hinduističkoj kulturi koristili su se cvjetovi i smola kanabisa u svrhu meditacije i komunikacije s duhovima. Medicinska uporaba kanabisa u brojnim bolestima dokumentirana je u kineskim zapisima još 2800 godina pr. Kr. (2). Prema nekim izvorima riječ „kanabis“ bila je prisutna u pojedinim semitskim jezicima te se nekoliko puta spominje kroz knjige Starog Zavjeta (4). Širenje kanabisa u Europi datira u 19. stoljeće kada ju je Napoleon donio u Europu nakon vojnih kampanja u Egiptu (2).

William Brooke O'Shaughnessy objavio je u Indiji rezultate svog istraživanja o kanabisu. O'Shaughnessy upoznaje Europljane s učinkom kanabisa, biljke koje su dotada poznavali samo malobrojni stanovnici Marseillea i to zahvaljujući Napoleonu. U svom radu ovaj irski doktor opisuje analgetski, antikonvulzivni i antiemetički učinak kanabisa (2, 5). Zabilježeno je da su kraljica Elizabeta I. i Elizabeta Austrijska (Sissi) konzumirale kanabis kao analgetik kod menstrualnih bolova, za smirivanje kašlja i za stimulaciju apetita (5). Fosili kanabisa iznimno su rijetki, što otežava otkrivanje njegovog podrijetla. Analiza kloroplastne deoksiribonukleinske kiseline upućuje na sjeveroistok Tibetanske visoravni (7). Danas kanabis možemo naći u prirodi gdje raste kao korov ili u organiziranoj proizvodnji na plantažama (1).

Industrijska se konoplja koristi u proizvodnji tekstila, kozmetike, papira, građevnog materijala. Za to su zaslužna njena čvrsta, izdržljiva i druga vlakna. Pojedini dijelovi biljke imaju različite primjene u industriji (Slika 1) (8).



Slika 1. Uporaba konoplje

Izvor: <https://www.agrivi.com/hr/blog/povratak-industrijske-konoplje-za-opstanak-covjecanstva/>, datum pristupa: 23. rujna 2021.

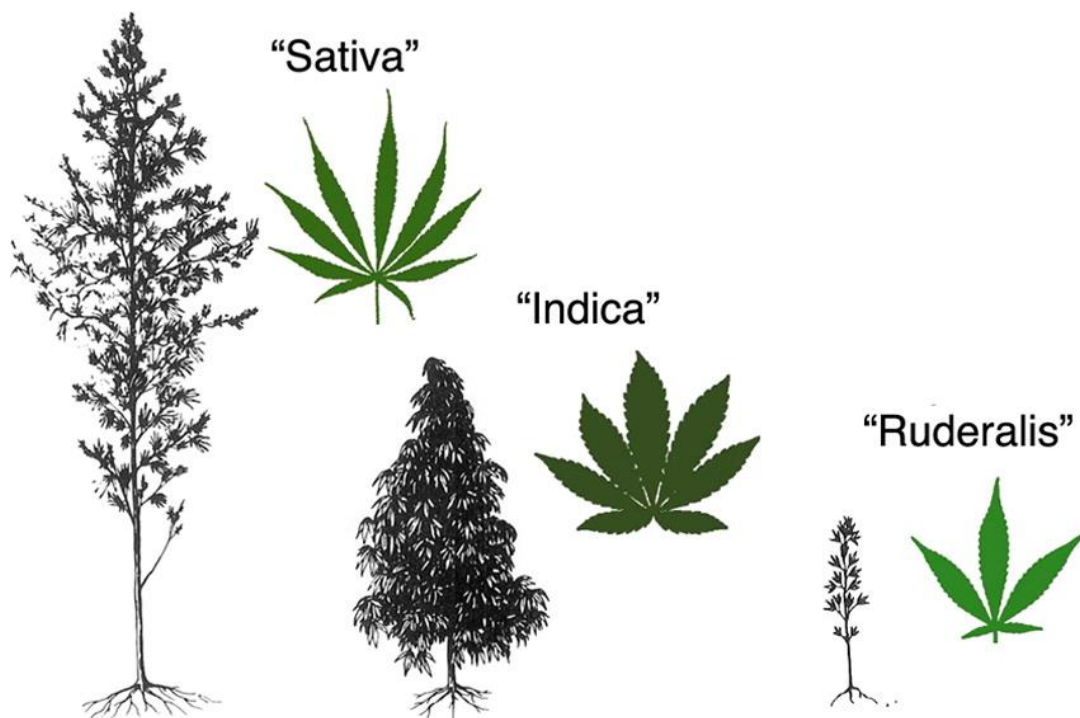
*Cannabis sativa* L. (*C. sativa*) po taksonomiji pripada porodici *Cannabaceae* te rodu *Cannabis* (6). U literaturi nalazimo i konoplju *C. indica* koja se prije pogrešno smatrala drugom vrstom. Pravilno bi *C. indicu* bilo nazvati podvrstom vrste *C. sativa*. Dakle, podvrste *C. sativa subsp. sativa* i *C. sativa subsp. indica* dijele se na četiri sorte:

- *C. sativa subsp. sativa var. sativa*
- *C. sativa subsp. sativa var. spontanea*
- *C. sativa subsp. indica var. indica*
- *C. sativa subsp. indica var. kafiristanica*

Navedene podvrste ponajprije se razlikuju po morfologiji, omjeru delta-9-tetrahidrokanabinola (THC) i kanabidiola (CBD) te geografskom podrijetlu (7). THC i CBD su dvije osnovne komponente kanabisa koje doprinose terapijskom učinku (9). Analizom rasprostranjenosti peluda kanabisa u Europi utvrđen je genski pomak u ovoj populaciji. Europska *C. sativa subsp. sativa* ima veću koncentraciju CBD-a negoli THC-a. Azijska *C.*

*sativa subsp. indica* proizvodi više THC (3, 7). Studije su pokazale da kanabis s omjerom THC-a i CBD-a 1:1 pokazuje najveći terapijski potencijal i najmanje nuspojava (3). Kanabis s većom koncentracijom psihoaktivne komponente (THC), odnosno većom od 0,2% suhe tvari te nižom koncentracijom komponente bez psihoaktivnog učinka (CBD) globalno je poznat pod nazivom „marihuana“ (6).

U Velikoj Britaniji dominira naziv kanabis, dok je u Sjevernoj Americi češće nalazimo pod imenom marihuana (10). Industrijskom konopljom (engl. *hemp*) se smatra biljka *Cannabis sativa* visoke razine CBD-a i niske razine THC-a, točnije koncentracija THC-a mora biti manja od 0,2% suhe tvari (11). Ovaj oblik *Cannabis sativa* ne posjeduje psihoaktivne učinke (6). Treba napomenuti da se navedena taksonomska podjela nerijetko zamjenjuje „žargonskom“ koja ju dijeli na „Sativu“, „Indicu“ i „Ruderalis“ (Slika 2). Pogrešno bi bilo primjerice poistovjetiti „Sativu“ s *C. sativom* (7).



Slika 2. „Žargonska“ taksonomija kanabisa

Izvor: John M. McPartland: *Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species*, datum pristupa: 23. rujna 2021.

## 1.2. Kanabinoidi i načini njihovog uzimanja

*Cannabis sativa* u svom sastavu ima brojne kemijski aktivne komponentne kao što su kanabinoidi, terpenoidi, flavonoidi i alkanoidi. Kanabinoidi, najaktivnija od navedenih skupina, većinski se nakupljaju u ženskim cvjetovima ove biljke. Danas je izolirano preko sto različitih kanabinoidnih spojeva (4). Ženske su biljke veće od muških biljaka i nose brojne cvjetove *Cannabis sativa*. Muški cvjetovi su metličastog izgleda. Kanabinoide nalazimo i u smoli kanabisa koja se luči iz epidermalnih žlijezda. Najzastupljeniji je opojni kanabinoid THC te potom njegovi izomeri kao npr. delta-8-tetrahidrokanabinol. Marihuana je osušeno cvijeće biljke *Cannabis sativa* koje se koristi u medicinske svrhe ili kao opojna droga (1). Medicinska se marihuana koristi u obliku uljne otopine ili tableta (12). Rekreativno se kanabis najčešće konzumira pušenjem „jointa“ (usitnjena biljka zamotana u papir cigarete, obično pomiješana s duhanom) (13, 14).

THC se u biljci nalazi u obliku tetrahidrokanabinolatne kiseline (THCA) koja u reakciji dekarboksilacije prelazi u svoj aktivan oblik- THC. Konzumacija sirove marihuane koja nije termički obrađena neće dovesti do njezinog psihoaktivnog učinka pošto reakciju dekarboksilacije katalizira upravo toplina (9). Učinak ovisi o prethodnom fizičkom i psihičkom stanju osobe i o primijenjenoj dozi (13). Struganjem smole s lišća i stabljike indijske konoplje dobiva se hašiš (12). Smola hašiša jačeg je učinka negoli ona marihuane, odnosno sadržava veću koncentraciju THC-a (9, 12). Dolazi u obliku ulja ili u krutom stanju. Najčešće se konzumira pušenjem pomiješan s duhanom u „joint“, ali može se unositi i oralnim putem u obliku kolačića te udisanjem para (15). Hašiš je namijenjen isključivo zlouporabi. Koncentracija THC-a varira od 80% u hašišu do 5% u marihuani, iako uočava se trend povećanja udjela THC-a u marihuani na uličnom tržištu (9, 16). Skank je vrsta kanabisa intenzivnog mirisa dobivena križanjem više različitih vrsta ove biljke. Skank sadrži veću koncentraciju THC-a u odnosu na hašiš ili biljne vrste (13, 15).

Iz sjemenki industrijske konoplje dobiva se vrsta konopljinog ulja koja se koristi u prehrambene svrhe radi visokog postotka esencijalnih masnih kiselina i antioksidansa. Takvo ulje u svom sastavu ne posjeduje THC, dok su razine CBD-a iznimno niske. Ulje kanabisa koje se dobiva iz cvjetova i lišća industrijske konoplje ne smije prelaziti razinu THC-a od 0,2% suhe tvari, dok je ulje marihuane uvijek iznad navedene granice. Obe vrste ulja se koriste u medicinske svrhe (17). Trenutno su aktualna istraživanja nekih biljki, primjerice Ehinacee, ginsenga i kakaovca, koja također sadrže kanabinoide (9, 17).

### 1.3. Endokanabinoidni sustav

CBD je prvi kanabinoid izoliran iz kanabisa još 1940. godine. Međutim, kako nije pokazivao psihoaktivne učinke zasjenilo ga je otkriće THC-a 1964. godine. Raphael Mechoulam izolirao ga je u Izraelu na Weizmann institutu (18). Testiranjem THC-a na majmunima okarakterizirao ga je kao psihoaktivnu sastavnicu. Kasnije je njegove učinke ispitao na zdravim volonterima. Ovisno o pojedincu uočio je različite psihološke reakcije- nekontrolirano smijanje, napadaje panike te otvorenost za rasprave. Zapaženi rezultati kasnije su pomogli u otkrivanju endokanabinoidnog sustava. Devane i suradnici ubrzo su opisali prvi kanabinoidni receptor, a nedugo zatim su izolirali i prvi endokanabinoid -N-arahidonoil-etanolamin (AEA) (5). N-arahidonoil-etanolamin (AEA) i 2-arahidonoilglicerol (2-AG), oba derivati arahidonatne kiseline, endogeni su agonisti kanabinoidnih receptora, odnosno endokanabinoidi.

Endokanabinoidni sustav (ECS) sastoji se od kanabinoidnih receptora, endogenih kanabinoida, transportnih proteina i enzima koji dovode do sinteze ili degradacije kanabinoida (19). Danas je poznato da ECS sudjeluje u održavanju homeostaze unutar organizma (20). Farmakološki učinak kanabinoidi ostvaruju preko 7-transmembranskih G-protein vezanih receptora (GPCR) koji inhibiraju aktivnost adenilat-ciklaze. Navedeni receptori nazvani su kanabinoidi receptori 1 i 2 (CB1R i CB2R) (16, 19). Postoje naznake da postoji još jedan receptor, GPR55, nazvan CB3, no o njemu još ne znamo puno (16). Posebnost ECS-a je retrogradna signalizacija, tj. signalizacija koja započinje u postsinaptičkim neuronima i djeluje na presinaptičke završetke. Endokanabinodi AEA i 2-AG sintetiziraju se u postsinaptičkim neuronima i otpuštaju u sinaptičku pukotinu odakle putuju do presinaptičkih neurona gdje stupaju u interakciju s CB1R (19).

Vezivanje za receptor kao posljedicu ima otvaranje kalijevih kanala, hiperpolarizaciju, zatvaranje kalcijevih kanala te inhibiciju otpuštanja pojedinih inhibicijskih i ekscitacijskih neurotransmitera (6). Supresija otpuštanja neurotransmitera odvija se na dva načina- prvo, inhibicijom kalcijevih naponskih kanala, što za posljedicu ima smanjenje presinaptičkog influksa kalcijevih iona, drugo, inhibicijom adenilat-ciklaze te time i cAMP/PKA signalnog puta (16, 19). Trajanje ovog retrogradnog signala determinirano je degradacijom 2-AG monoglicerol lipazom (MGL), odnosno AEA hidrolazom amida masnih kiselina (FAAH) (19, 21, 22). Zbog hidrofobne prirode i nenabijenosti endokanabinoidi ne mogu slobodno difundirati u sinapsi kao ostali neurotransmiteri. Razmotreno je nekoliko opcija kao objašnjenje

njihovog kretanja: jednostavna difuzija uslijed koncentracijskog gradijenta potaknutog enzimatskom razgradnjom, endocitoza, proteini nosači, no još uvijek nemamo siguran odgovor (19).

AEA se visokim afinitetom, kao parcijalni agonist, veže na CB1R dok je gotovo inaktivan prema CB2R. S druge strane, 2-AG je puni agonist oba CB receptora s niskim do srednjim afinitetom (6, 19). Oba navedena endokanabinoida se sintetiziraju kao odgovor na povišene koncentracije unutarstaničnog kalcija. Bazalna razina 2-AG u mozgu otprilike je sto puta veća od AEA. Poznata je činjenica da se endokanabinoidi sintetiziraju „na zahtjev“, iz lipidnih prekursora u membrani kroz brojne biosintetske puteve (23). Pretpostavlja se da je 2-AG primarni endogeni ligand za CB receptore u središnjem živčanom sustavu (SŽS) (19). 2-AG i AEA djeluju u gastrointestinalnom i imunološkom sustavu, gdje AEA primjerice inhibira aktivaciju proinflamatornih citokina (23). AEA je također puni agonist TRPV1 (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), koji je najpoznatiji po svojoj ulozi u sinaptičkoj transmisiji i regulaciji boli (19, 24).

Većina istraživanja usmjerena je na navedena dva endokanabinoida unatoč tome što je pronađeno još peptida i derivata arahidonatne kiseline koji se vežu za CB1R i pokazuju slične farmakološke učinke. CB1R kodiran je genom CNR1 koji se sastoji od 472 aminokiseline. Uz dugolančanu formu CB1R detektirana su i dodatna dva izomera s kraćim N- terminalnim krajevima kao posljedicom alternativnog prekrajanja. U nedavnim istraživanjima CB1R receptori s punom dužinom lanca dominiraju u mozgu i skeletnim mišićima, dok su CB1Rb, s delecijom od 33 aminokiseline, više prisutni u jetri i pankreasu. Farmakološka i fiziološka svojstva pojedinih varijanti nisu u potpunosti istražena (19).

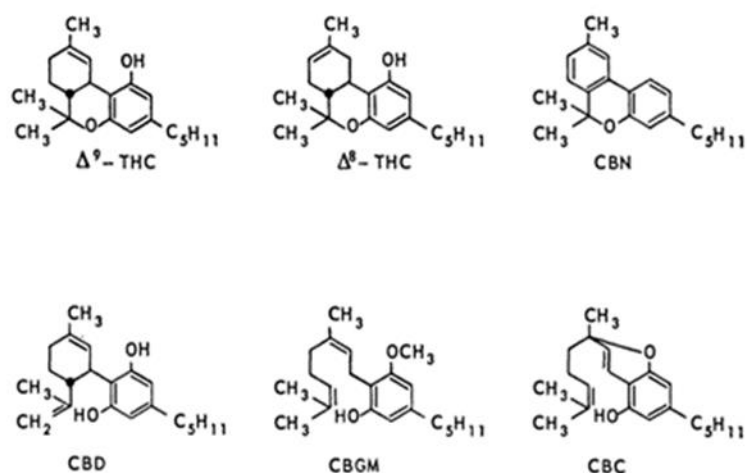
CB1R dominantno je prisutan u SŽS-u i probavnim organima gdje modulira aktivnost gastrointestinalnog (GI) sustava, sekreciju želučane kiseline, hormona neurotransmitera i izlučevina te također permeabilnost intestinalnog epitela. CB1 receptori većinski su smješteni u putevima prijenosa boli, stoga ne čudi da je jedna od najranijih primjena kanabisa bila u liječenju boli (24). Veća koncentracija navedenog receptora zamijećena je na inhibicijskim interneuronima gamaaminobutiratne kiseline (GABA) negoli na ekscitacijskim neuronima (16). Receptor CB1 dijelom kontrolira i apetit preko hipotalamusa u SŽS-u, unos hrane iz GI sustava te metabolizam. U normalnom, zdravom stanju organizma ekspresija CB1R u jetri je vrlo niska. Međutim, u patološkim uvjetima ona se naglo povećava. CB1R tada značajno doprinosi hepatičkoj inzulinskoj rezistenciji, fibrozi i lipogenezi. Sličnu pojavu vidimo i u

kardiovaskularnom sustavu gdje se događa progresija srčane disfunkcije. Kao rezultat aktivacije CB1R u kardiomiocitima, vaskularnim endotelnim stanicama i stanicama glatkih mišića uočeni su oksidativni stres, inflamacija i fibroza (19). Prisutnost CB1 receptora na hondrocitima, osteocitima te također na sinoviocitima nalik fibroblastu (engl. *fibroblast-like synoviocytes* -FLS) otvara pitanja o ulozi CB1 receptora u reumatoidnom artritisu (24).

CB2 receptor kodiran je CNR2 genom koji se sastoji od 360 aminokiselina. Pronađene su dvije izoforme CB2R u ljudskom organizmu. Jedna je dominantno prisutna u testisima, dok drugu nalazimo u slezeni i centru za nagrađivanje u mozgu (19). Najveću koncentraciju CB2R nalazimo na periferiji (keratinociti, završeci perifernih živaca, jetra, kosti, hematopoetske stanice). CB2R je uključen u regulaciju upalnih i imunoloških procesa. Vezanje za CB2 receptor na keratinocitima stimulira otpuštanje  $\beta$ -endorfina, koji na  $\mu$ -opioidnim receptorima inhibira nocicepciju (16). Receptori CB2 isto tako mogu doprinijeti olakšanju boli preko moduliranja otpuštanja dopamina (24). Utvrđena je i interakcija s drugim G-protein vezanim receptorima, nuklearnim receptorima (engl. *peroxisome proliferator-activated receptors*-PPARs) i ionskim kanalima (16). Zbog uključenosti endokanabinoidnog sustava u razne fiziološke procese polazu se nade u terapijske učinke kanabinoida na mnogim područjima (npr. analgezijski, neuroprotektivni, protuupalni i antibakterijski učinci) (24).

Kanabinoidi derivirani iz biljke kanabisa (fitokanabinoidi) također djeluju na endokanabinoidni sustav. Neki od fitokanabinoida su THC, CBD, kanabinol (CBN), kanabigrelol (CBG) i mnogi drugi (Slika 3) (1). Geranil-difosfat i olivetolna kiselina konvertiraju se enzimom sintazom u CBGA, centralni prekursor D9-THCA, CBDA i CBCA. Navedeni spojevi u svojoj strukturi imaju karakteristični n-pentilni lanac (C5- fitokanabinoidi). Dekarboksilacijom se dalje formiraju delta-9-tetrahidrokanabinol (D9-THC), kanabinol (CBN), CBD, kanabikromen (CBC) i kanabiciklol (CBL). Drugim putem iz geranil-difosfata i divarinične kiseline formira se kanabigerovanirna kiselina (CBGVA), spoj s n-propil postraničnim lancem (C3- fitokanabinoidi). Iz CBGVA sintetiziraju se delta-9-tetrahidrokanabivarinična kiselina (CBDVA) i kanabikromevarinatna kiselina (CBCVA). Njihovom dekarboksilacijom nastaju D9-THCV, CBNV, CBDV i CBLV (4).





Slika 3. Strukture kanabinoida

THC-tetrahidrokanabinol, CBN-kanabinol, CBD-kanabidiol, CBGM-kanabigerol monometileter, CBC- kanabikromen

Izvor: A practical and natural taxonomy for cannabis, Taxon, datum pristupa: 24. rujna 2021.

#### 1.4. Učinci THC-a i CBD-a na organizam

THC je nestabilan, amorfni spoj koji jednom kad je izoliran brzo poprima smeđu boju (4). Gotovo je netopljiv u vodi, ali je dobro topljiv u organskim otapalima te je iznimno lipofilan (25). THC je najproučavaniji kanabinoid i posjeduje najznačajnije fiziološke učinke (6). Kao što je ranije navedeno, sadržaj THC-a varira ovisno o sorti kanabisa. THC je odgovoran za brojne farmakološke učinke kanabisa, uključujući psihoaktivni učinak, analgezijski, protuupalni, antioksidativni, antipruritički, bronhodilatacijski, spazmolitički i miorelaksantni učinak (26). Parcijalni je agonist kanabinoidnih receptora 1 i 2. Posebno snažan afinitet pokazuje prema CB1 receptoru te, vjeruje se, na taj način ispoljava svoje psihoaktivne učinke. Oni se manifestiraju kao anksioznost, paranoja, promjene percepcije i kognitivni deficit (4, 26). Djelovanjem na CB2 receptor pokazuje protuupalna i imunološka djelovanja (4).

CBD je pokazao znatne analgetičke, protuupalne, antikonvulzivne i neuroprotektivne učinke, ali ne i psihoaktivne učinke kao THC (2, 4). Ovakvo djelovanje može se objasniti vrstom receptora na koje CBD djeluje. CBD ima slabiji afinitet prema CB receptorima, ali djeluje kao njihov antagonist u prisustvu THC-a. Svoje farmakološke učinke ostvaruje djelovanjem na adenzinske receptore, opioidne receptore, nikotinske receptore, serotoninске

receptore, glicinske receptore, ne endokanabinoidne G-protein vezane receptore i PPAR receptore. Pokazalo se da CBD može imati protektivni učinak kod pojedinih negativnih djelovanja THC-a (26). Dakle, CBD je kompetitivni negativni alosterički modulator CB1R i umanjuje učinkovitost i potentnost THC-a (27). CBD djeluje i kao inhibitor povratnog unosa endokanabinoida, povećava aktivnost serotoninskih 5-HT1A receptora, aktivira vaniloidne 1 receptore i G-protein receptor 55 (17).

Zapaženo je da brojne nuspojave THC-a, kao što su imunosupresija, anksioznost i problemi s pamćenjem, mogu biti poništene primjenom drugih spojeva kanabisa - terpenoida, kanabinoida i flavonoida (26). Tako je primjerice zamijećeno da CBD pokazuje anksiolitičke učinke kod životinja i ljudi na način da smanjuje anksioznost koju je inducirao THC (28). CBD je nedavno dobio FDA (engl. *Food and Drug Administration*- FDA) odobrenje za napadaje povezane s Lennox-Gastaut sindromom ili Dravet sindromom (29).

### **1.5. Zlouporaba i nuspojave kanabisa**

Kanabis je najčešće konzumirana nedopuštena supstanca na svijetu (14, 30). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) svake godine čak 6500 pojedinca počinje sa svakodnevnom konzumacijom marihuane, od čega 10-20% razvije ovisnost (14). Preparati kanabisa, uzimani pušenjem ili oralno, pokazali su miorelaksantne, spazmolitičke, protuupalne i antikonvulzivne učinke. Imaju utjecaj i na osjetila pa se boje i glazba mogu doimati jasnijima (31). Akutni učinci kanabisa uzimanog oralno traju 5-12 sati, a konzumiranog ostalim putevima 2-4 sata. Najveća biodostupnost THC-a utvrđena je pušenjem kanabisa (32).

Kod pušenja, gotovo trenutno javljaju se subjektivni učinci, približno kao prilikom intravenske primjene (33). Za usporedbu, oralno konzumirani THC pokazuje svoje učinke nakon 30-130 minuta (32, 33). Nakon oralne konzumacije THC se u jetri metabolizira u svoj aktivni oblik 11-hidroksi-THC (16). Konzumacija inhalacijskim putem zaobilazi jetreni metabolizam te je koncentracija proporcionalna koncentraciji THC-a u plazmi (34). Prilikom inhalacije ili pušenja može doći do iritacije bronha kao posljedica udisanja ugljikovog dioksida (CO<sub>2</sub>), što je dokazano i povišenom koncentracijom ugljikova monoksida (CO) u pušača kanabisa. Kancerogene tvari prisutne u kanabisu poput 3,4-benzpirena i benzantracena također imaju negativne posljedice na respiratorni sustav pušača. Pušenje kanabisa ostavlja slične

posljedice na respiratorni sustav kao i kronično pušenje duhana-bronhitis, kronični kašalj, upala grkljana (13, 30).

Često znamo čuti izjave da je marihuana manje štetna od duhana, što je potpuno neutemeljeno. Osoba koja puši marihuanu udahne tri do pet puta veću količinu katrana i ugljikovog monoksida nego pušač duhana. Prilikom zlouporabe zapaženi su brojni štetni učinci, primjerice halucinacije, osjećaj eufrije, poremećaj percepcije, crvenilo očiju, dehidracija (9). Kognitivni i psihomotorni učinci imaju učinke slične alkoholu ili anksioliticima, benzodiazepinima. Mogu utjecati na stvaranje „praznina“ u pamćenju, dovode do pogoršanja motorike, usporavaju vrijeme koordinacije i smanjuju mogućnost koncentracije (14, 35). Poznato je da pojedinci koji konzumiraju kanabis često imaju lošije rezultate na testovima kognitivnih funkcija, procesuiranja informacija i vizualno-prostorne percepcije. Kod pretjerane konzumacije mogu dovesti do halucinacija, anksioznosti, depresije. Navedeni učinci izraženiji su pri istovremenoj konzumaciji s alkoholom (14).

Akutno mogu djelovati na kardiovaskularni sustav te dovesti do tahikardije, vazodilatacije i ortostatske hipotenzije u uspravnom položaju (3, 13). Kronična konzumacija marihuane može dovesti do ovisnosti, tolerancije, fenomena ustezanja i negativnih posljedica na brojne sustave u organizmu. Utvrđeno je da pušenje „jointa“ može dovesti do razvoja kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), orofaringealnog i bronhalnog karcinoma. Problemi u pamćenju mogu se zadržati dugo vremena nakon prestanka konzumacije. Utvrđeno je da CBD može smanjiti rizik razvijanja psihotične bolesti povezane s konzumacijom kanabisa (16). Po trenutnim saznanjima može biti opasan za trudnice, dojilje i djecu te je kontraindiciran u žena i muškaraca koji žele osnovati obitelj (14). Također, utvrđeno je da su vozači koji konzumiraju kanabis češće sudionici prometnih nesreća i to već u dozi od 5-10 mg THC-a. Za primjer, u jednom „jointu“ možemo pronaći i do 150 mg THC-a (13).

Učestala uporaba kanabisa u adolescentskoj dobi povezana je s razvojem shizofrenije, kroničnog psihijatrijskog poremećaja (3). Hiperaktivnost endokanabinoidnog sustava povezana je sa suicidalnim mislima i impulzivnim ponašanjem (14). Moguće je razvijanje fenomena ustezanja koji nalikuje alkoholnom, opioidnom ili benzodijazepinskom. Očituje se nesanicom, nemirom, anksioznošću, anoreksijom, povećanom agresivnošću, tremorom i autonomnim učincima. Osim fizičke ovisnosti često se raspravlja i o psihičkoj ovisnosti koja po trenutnim saznanjima vrlo vjerojatno ovisi o samome pojedincu (17). Trenutno nema puno informacija o interakcijama i kontraindikacijama medicinskog kanabisa. Poznata

kontraindikacija korištenja dronabinola je osjetljivost na djelatnu tvar, a istodobna konzumacija s ritonavinom može dovesti do povećanja serumskih koncentracija dronabinola i potencijalno dovesti do toksičnosti. Uočen je aditivni sedativni učinak nabiksimola pri istodobnoj konzumaciji sa sedativima, lijekovima koji imaju sedativne i psihotropne učinke te sa hipnoticima. Dodatno, alkohol može stupiti u interakciju s nabiksimolom, posebno utječe na koordinaciju, koncentraciju i sposobnost brze reakcije. Nabiksimol se pokazao kao slabi inhibitor CYP enzima (14).

## 1.6. Korištenje kanabisa u medicinske svrhe

Prohibicija kultivacije, opskrbe i posjedovanja kanabisa od sredine 20. stoljeća otežali su izvođenje znanstvenih istraživanja (2). Godine 1932. uklonjena je iz Britanske farmakopeje radi svojih psihoaktivnih učinaka i kasnije je uvrštena na popis tvari koje imaju zabranu korištenja u terapijske svrhe (4). Također, 20. stoljeće donijelo je i brojne napretke u medicini: cjepiva protiv kolere i tetanusa, koji su djelovali na uzrok same bolesti, barbiturati koji su postali nezamjenjivi u psihijatriji te su kanabinoidi pali u drugi plan. U terapiji boli pojavila se acetilsalicilatna kiselina i drugi učinkoviti analgetici (2). Nedavnim studijama utvrđeno je da kanabinoidi biljnog podrijetla i endokanabinoidi istodobno djeluju na perifernu i bol unutar SŽS-a (6).

Zbog povećanja broja dokaza o učinkovitosti kanabinoida u tretiranju boli i NNT-u (engl. *number need to treat*- NNT) od 3,4 Kanadsko društvo za bol (engl. *Canadian Pain Society*) preporučuje kanabinoide kao treći red terapije za kroničnu neuropatsku bol. Godine 2017. Američka nacionalna akademija znanosti, inženjerstva i medicine (engl. *US National Academies of Sciences, Engineering and Medicine*- NASEM) objavila je da je korištenje kanabisa u svrhu terapije boli potkrijepljeno kliničkim istraživanjima te da postoji nepobitan dokaz o njegovoj učinkovitosti (36, 37).

ACP (engl. *The American College of Physicians*) preporuča konzumaciju medicinske marihuane u sljedećim indikacijama; stimulans apetita kod gubljenja težine povezanog s HIV-om (virus humane imunodeficijencije), antiemetik prilikom kemoterapija, analgetik kod karcinomske boli, kod glaukoma za smanjenje intraokularnog tlaka, kao spazmolitik u nekim neuromuskularnim bolestima, primjerice MS-u (3). Među zabilježenom konzumacijom medicinskog kanabisa upravo je kronična bol navedena kao najčešća indikacija. Medicinska

literatura bilježi dokaze za korištenje kanabisa/kanabinoida u terapiji kronične glavobolje, migrene, idiopatske intrakranijalne hipertenzije, cluster glavobolje i one povezane s trigeminalnom neuralgijom (37).

Bol je jedan od najčešćih simptoma bolesti te također jedan od simptoma koji najviše utječe na kvalitetu života (2). Akutna bol uspješno se liječi nesteroidnim protuupalnim lijekovima (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*- NSAID) i/ili opioidnim lijekovima. Terapija kronične boli je nešto manje uspješna i često ograničavajuća. Adjuvantni analgetici su lijekovi čija primarna indikacija nije liječenje boli, ali mogu biti korišteni za smanjenje boli, bilo sami bilo s drugim analgeticima. Uloga kanabionida kao adjuvantnih analgetika u liječenju kronične boli već je dugo predmet rasprave. CB1 receptori su deset puta koncentriraniji u mozgu negoli opioidni  $\mu$ -receptori. Pokazalo se da opioidni analgetici i kanabinoidi imaju sinergistički učinak te smanjuju dozu opioida potrebnu za analgetski učinak. U provedenoj studiji koja je uključivala pacijente s kroničnom boli bol se smanjila u prosjeku za 27% nakon dodanog inhalacijskog kanabisa te nije primijećena promjena u plazmatskoj koncentraciji opioida (37).

Brojne su studije radene na temu terapije kronične boli i kanabisa. Studije su uključivale pušenje kanabisa, oromukozne ekstrakte ili sintetičke kanabinoide. Varirali su u koncentraciji THC-a, THC + CBD te nedavno istraživanje koje je uključivalo sami CBD. Godine 2011. napisan je sustavni pregled 18 randomiziranih kontrolnih kliničkih studija s ciljem procjenjivanja kanabisa u terapiji kronične ne karcinomske boli. Od ukupno 925 uključenih pacijenata pokazalo se da je u 83% slučajeva (15 od 18 studija) kanabis imao statistički relevantan pozitivan analgetski učinak. Petnaest studija pokazalo je pozitivne ishode u liječenju neuropatske boli, fibromialgije, reumatoidnog artritisa i kombinirane kronične boli. Godine 2013. također je objavljen osvrt na 38 randomiziranih kontrolnih studija koje su uključivale 2423 pacijenta. U 71% slučajeva utvrđen je pozitivan analgezijski učinak. Druga studija razmatrala je učinak dihidrokodeina i nabilona-sintetskog kanabinoida. Dihidrokodein se pokazao kao učinkovitiji analgetik, međutim dio ispitanika dobro je reagirao i na nabilon. Neke studije pokazale su i pozitivne ishode korištenja kanabinoida u terapiji karcinomske boli, boli inducirane dobrovoljnim ispitanicima, kroničnoj neuropatskoj boli, kroničnoj boli u MS-u, nespecifičnoj boli i boli povezanoj s HIV-om, traumom ili operacijskim zahvatom. Još neki fitokanabinoidi doprinose općem analgetičkom učinku, primjerice kanabikromen (CBC), kanabigerol (CBG), tetrahidrokanabivarin (THCV) i brojni drugi (37).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je istražiti regulatorni okvir medicinske konoplje na globalnoj razini.

Hipoteze:

1. Postoje nejednakosti u stupnju zakonske regulacije medicinskog kanabisa među državama.
2. U državama koje su liberalnije po pitanju zakona o medicinskom kanabisu prisutna je manja stigmatizacija društva usmjerena prema korisnicima.

### **3. MATERIЈAL I METODE**



Napravljen je pregled postojeće regulative medicinskog kanabisa u SAD-u, Kanadi, Japanu, Australiji, Novom Zelandu te odabranim zemljama Europske unije (engl. *European Union*- EU). Izvori podataka za područje EU bile su stranice Europskog centra za nadzor droga i ovisnosti o drogama (engl. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* - EMCDDA) i Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency* - EMA).

Za podatke iz Nizozemske pretraživanje se vršilo na stranici *Office of Medicinal Cannabis* (OMC), tijelo pod nadzorom nizozemske vlade dok se za podatke o regulaciji medicinskog kanabisa unutar Italije pretraživanje se vršilo na stranicama Ministarstva zdravstva Republike Italije s ključnom riječi „cannabis medica“, „cannabis sativa“.

Za Saveznu Republiku Njemačku pretraživanje se vršilo na stranicama Agencije za medicinski kanabis (engl. *Medicinal Cannabis Agency*) koja pripada Saveznom institutu za lijekove i medicinske proizvode (BfArM) pod ključnim riječima „medicinal cannabis“ i „cannabis sativa“.

Za podatke o regulaciji medicinskog kanabisa u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK) pretraživanje se vršilo na stranici Agencije za kontrolu lijekova i zdravstvenih proizvoda u Velikoj Britaniji (engl. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) uz ključne riječi „medicinal cannabis“ i „cannabis sativa“, a za podatke iz Republike Hrvatske pretraživanje se vršilo na stranicama Središnjeg državnog ureda za razvoj digitalnog društva; Središnji katalog službenih dokumenata RH s ključnim riječima „kanabis“, „konoplja“ i „medicinski kanabis“.

Za pregled regulative medicinskog kanabisa u SAD-u pretraživane su stranice FDA-a, NCSL-a (engl. *National Conference of State Legislatures*) i na stranicama Ministarstva pravosuđa Sjedinjenih Američkih Država (engl. *U.S. Department of Justice*). Ključne riječi u pretraživanju bile su „cannabis“ te „medicinal cannabis“. Podaci iz Kanade dobiveni su na stranici Kanadske vlade (engl. *Government of Canada*), odnosno Health Canada uz ključnu riječ „medicinal cannabis“. Za podatke iz Australije pretraživanje se vršilo na stranicama Australijske vlade (engl. *Australian Government*) te stranici Australijske agencije za lijekove (engl. *Therapeutic Goods Administration*) uz ključnu riječ „medicinal cannabis“.

Podaci o regulativi medicinskog kanabisa na Novom Zelandu pretraživani su na stranici Ministarstva zdravstva Novog Zelanda (engl. *Ministry of Health*) s ključnom riječi „medicinal cannabis“. Za podatke iz Japana pretraživanje se vršilo na stranici Ministarstva zdravstva, rada i socijalne skrbi (engl. *Ministry of Health, Labour and Welfare*- MHLW) s ključnom riječi

„medicinal cannabis“ te na stranici Japanskog udruženja za medicinsku marihuanu (engl. *Japanese Medical Marijuana Association- JMMA*).

Fokus pretraživanja regulative medicinskog kanabisa svih navedenih država bio je na lijekovima s odobrenjem za stavljanje u promet na bazi kanabisa, načinu dobivanja odobrenja za uporabu medicinskog kanabisa, odobrenim indikacijama, načinu propisivanja te pojedinostima karakterističnim za pojedinu državu.

## **4. REZULTATI**

Imajući u vidu sve fiziološke učinke kanabisa ne čudi činjenica da naponi za zakonski kontroliranom uporabom traju već gotovo stotinu godina (38). Prvi put se kontrola pokušala uspostaviti 1925. godine na Međunarodnoj konvenciji o opijumu. Kao farmaceutski aktivna prepoznata je smola indijske konoplje te joj je zabranjen izvoz u zemlje u kojima je na stanju zabrana njezinog konzumiranja. Konvencija je također predložila sankcioniranje kršenja nacionalnih zakona vezanih za konoplju. Godine 1961., 1971. i 1988. održane su tri konvencije Ujedinjenih naroda (UN) koje su za cilj imale uspostaviti kontrolu nad tržištem droga koje je raslo iz godine u godinu. Klasificirali su narkotike i psihoaktivne supstance s obzirom na razinu rizika koje predstavljaju za zdravlje, rizika zlouporabe te terapijske vrijednosti. Još 1961. „kanabis“ je klasificiran kao bilo koja biljka roda *Cannabis* (38, 39).

#### **4.1. Europska unija**

Sve zemlje EU našle su se među popisnicama svih triju konvencija UN-a, a od tada je uvedena još veća kontrola kanabisa na prostorima EU (38, 39). Kanabis zahtjeva kontrolu ukoliko sadrži više od 0,2% THC-a. Sjeme kanabisa ne zahtjeva nužno nacionalnu kontrolu radi činjenice da ono gotovo uopće nema THC u svom sastavu. EU dozvoljava kultivaciju kanabisa koji imaju sadržaj THC-a manji od 0,2%, odnosno konoplje koja se koristi u industrijske svrhe (39). Regulatorni okvir za lijekove za humanu upotrebu određen je Direktivom 2001/83/EC. Direktiva nije obvezujući pravni akt nego definira cilj kojeg sve države članice EU trebaju ostvariti. Način na koji će pojedina država ostvariti taj cilj svaka država odlučuje samostalno (40).

U zemljama EU kanabinoidi su uglavnom indicirani za tretiranje kronične boli, mučnine i povraćanja uslijed kemoterapije te kao spazmolitici u, primjerice, MS-u (38). Za navedene indikacije nalazimo ih u raznim oblicima, od kojih samo neki imaju odobrenje za stavljanje lijeka u promet (engl. *marketing authorisation*). Posjedovati odobrenje za stavljanje lijeka u promet podrazumijeva prethodno podnošenje zahtjeva i prijavu lijeka regulatornom tijelu, koje zatim ocjenjuje prijavu i izdaje odobrenje (41). U Republici Hrvatskoj u prometu može biti samo lijek s odobrenjem za stavljanje u promet te lijekovi koji imaju odobrenje za paralelan uvoz ili odobrenje za paralelan promet. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može biti dano od strane Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ili Europske komisije centralnim postupkom (42, 43).

Svi lijekovi koji su prošli navedeni centralizirani postupak odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogu se naći u prometu i propisati od strane doktora medicine za dopuštene indikacije u svim članicama EU. Lijek koji ima odobrenje za stavljanje lijeka u promet prošao je testove sigurnosti i efikasnosti kroz dugotrajna ne klinička i klinička ispitivanja. Također, ispituje se ispunjava li lijek tražene zahtjeve kvalitete (44). Odobrenje od strane EME trenutno ima nekolicina lijekova s kanabinoidima kao djelatnom tvari. Primjerice Epidyolex (sadrži 10% CBD-a izoliranog iz kanabisa) u indikaciji za rezistentnu dječju epilepsiju (38). Trenutno nekoliko lijekova na bazi nabiksimola, dronabinola ili nabilona ima odobrenje za stavljanje lijeka u promet u državama članicama EU (Tablica 1) (38, 41). Uloga EME je nadzor, znanstvena procjena i motrenje sigurnosti kroz farmakovigilanciju. EMA koordinira mrežom svih nacionalnih regulatornih tijela unutar EU (43). Dronabinol i nabilon sintetski su kanabinoidi koji se kao lijekovi uzimaju oralnom primjenom. Nabiksimol je bio prvi odobreni lijek na bazi konoplje u EU (45). Velika Britanija, Kanada i većina zemalja EU odobrile su nabiksimol za primjenu u obliku raspršivača, koji sadrži THC i CBD u omjeru 1:1 (Sativex®) (12). S druge strane prisutni su medicinski pripravci koji nemaju odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Termin „pripravci kanabisa“ odnosi se na proizvode dobivene iz biljke *Cannabis sativa*; ulja, ekstrakti, preparati (npr.tinkture) te magistralni pripravci. Navedeni pripravci kanabisa variraju u koncentraciji THC-a odnosno CBD-a.

Tablica 1. Odobreni lijekovi na bazi nabiksimola, dronabinola i nabilona u državama članicama EU

Naziv lijeka	Sastav	Indikacija
CASAMET I CANAMES	Nabilon (sintetski kanabinoid sličan THC-u)	Terapija karcinoma
MARINOL I SYNDROS SATIVEX	Dronabinol (sintetski THC) Nabiksimol (biljni izvor, otprilike jednako THC-a i CBD-a)	Karcinom, HIV, MS MS

Izvor: Medical use of cannabis and cannabinoids , datum pristupa: 25. rujna 2021.

Nadalje, nijedna zemlja nije odobrila pušenje kanabisa u medicinske svrhe. Ponajprije iz razloga što sadržaj aktivnih tvari varira od biljke do biljke te je stoga doktoru medicine i farmaceutu teško procijeniti količinu aktivne tvari koja dospije u organizam. Također, pušenjem se unose i štetne tvari koje nastaju izgaranjem kanabisa (41). Internacionalni zakoni ne zabranjuju kultivaciju kanabisa u medicinske svrhe. Svaka država ima pravo legalizirati

kultivaciju medicinskog kanabisa na vlastitome teritoriju te regulirati uvjete koje uzgajivač mora ispoštovati (38). Primjer države koja je legalizirala kultivaciju kanabisa u medicinske svrhe i ima regulatorno tijelo odgovorno za kultivaciju medicinskog kanabisa je Nizozemska (46). Kultivacija i obrada kanabisa direktno utječu na kvalitetu aktivnih tvari i moraju biti u skladu s odredbama konvencija UN-a i smjernicama dobre poljoprivredne i sakupljačke prakse koje donosi svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization- WHO*). Za države članice EU EMA donosi smjernice (engl. *Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices- GACP*) koje govore o sistemu kontrole kvalitete uzgajanih biljaka od kultivacije do distribucije (47). Kultivacija medicinskog kanabisa unutar EU trenutno je dozvoljena u Austriji, Češkoj, Njemačkoj, Malti, Nizozemskoj, Italiji, Grčkoj i Portugalu (38). Osim u navedenim zemljama medicinska marihuana odobrena je i u Švedskoj, Finskoj, Danskoj, Velikoj Britaniji, Češkoj, Poljskoj, Slovačkoj, Italiji, Njemačkoj, Austriji, Sloveniji, Mađarskoj, Portugalu, Švicarskoj, Belgiji, Francuskoj, Španjolskoj, Nizozemskoj i Rumunjskoj (48).

#### **4.1.1. Nizozemska**

Nizozemska, poznata po svojim liberalnim zakonima o kanabisu, oformila je 2001. godine OMC. OMC je tijelo pod nizozemskom vladom koje drži monopol u distribuciji i opskrbi ljekarni kanabisom. Proizvođači kanabisa moraju imati odobrenje nizozemske vlade te su obvezni svu uzgojenu količinu prodati OMC-u, koji proizvod dalje dostavlja ljekarnama. Sastav varira u sadržaju THC-a i CBD-a te je kanabis moguće propisati za karcinomsku bol, MS, HIV, kroničnu neurološku bol te tikove povezane s Tourettovim sindromom (41).

#### **4.1.2. Italija**

U Italiji je 2017. godine donesena odredba o kultivaciji i primjeni medicinske konoplje. Ovim zakonom se regulira uporaba kanabisa kao medicinskog proizvoda, potiču znanstvena istraživanja o mogućim daljnjim indikacijama, garantiraju se jednaki kriteriji, na nacionalnoj razini, za dobavljanje kanabisa te se potiče razvoj proizvodnje i proizvodnih tehnika kanabisa u svrhu pojednostavljenja administracije medicinske konoplje (2). Indikacije za propisivanje medicinske konoplje ne variraju značajno od onih u ostatku EU. To su primjerice spastičnost, kronična bol, mučnina i gubitak apetita povezani s karcinomom ili HIV-om, glaukom i Tourettov sindrom (41).

#### **4.1.3. Njemačka**

U Njemačkoj lijekovi koji sadrže nabilon i nabiksimol dostupni su putem liječničkog recepta. Pacijenti kod kojih su sve terapijske opcije iscrpljene mogu na recept u ljekarni dobiti osušene cvjetove kanabisa i standardizirane ekstrakte. Liječnički recept nije ograničen samo na određene specijaliste ili na određene indikacije, kao što je to primjerice u Republici Hrvatskoj. Maksimalna dopuštena količina koja se može propisati na recept za razdoblje od mjesec dana je 100 grama. Za kronične i terminalne pacijente zdravstvene osiguravajuće kuće obavezne su pokriti troškove liječenja medicinskom marihuanom. Kako bi uspostavila lokalnu proizvodnju i standardiziranu kvalitetu 2017. godine oformljena je vladina „agencija za kanabis“ (41). Kanabis imaju pravo uzgajati tvrtke koje su odabrane u europskom natječaju i koje je zatim izabrala agencija za kanabis. Konoplja se uzgaja isključivo u ljekovite svrhe (49).

#### **4.1.4. Republika Hrvatska**

U Republici Hrvatskoj lijekove koje sadrže dronabinol, THC ili nabilon propisuju doktori opće/obiteljske medicine, zdravstvene zaštite predškolske djece i zdravstvene zaštite žena po preporuci doktora medicine specijalista neurologije, internističke onkologije, onkologije i radioterapije, infektologije i specijalista pedijatra sa subspecijalizacijom iz neuropedijatrije na neponovljivi recept (50). Navedeni lijekovi mogu se propisati za ublažavanje tegoba kod MS-a, karcinoma, epilepsije i HIV-a. Nabiksimol, nabilon i dronabinol nemaju odobrenje za stavljanje lijeka u promet, ali se mogu uvesti na temelju pojedinačnog recepta. Prikupljeni znanstveni dokazi upućuju na to da nijedan pripravak na bazi indijske konoplje nije sposoban zaliječiti ili trajno izliječiti bolest, ali mogu smanjiti neke simptome (12, 16). Ukupna količina propisanog THC-a ne smije biti veća od 7,5g i to za maksimalno 30 dana liječenja (50). Za izradu magistralnih i galenskih pripravaka biljni pripravci moraju biti standardizirani, odnosno moraju imati točno utvrđenu količinu THC-a (51).

Hrvatski Pravilnik o uvjetima za uzgoj konoplje, načinu prijave uzgoja maka te uvjetima za posjedovanje opojnih droga u veterinarstvu propisuje uvjete koje mora ispunjavati pravna ili fizička osoba koja uzgaja konoplju te način izdavanja odobrenja za uzgoj konoplje (52). Zakonom o izmjenama i dopunama Zakona o suzbijanju zlouporabe droga („Narodne novine“, broj 39/19) uveden je pojam industrijske konoplje koji označava podvrstu konoplje (*Cannabis sativa L.*) s ukupnim sadržajem THC-a 0,2% i manjim. Ovim zakonom dekriminalizirana je proizvodnja konoplje (51). U Republici Hrvatskoj dopušteno je uzgajati

konoplju u svrhu proizvodnje hrane i hrane za životinje ukoliko sadržaj THC-a u suhoj tvari ne prelazi 0,2% (53). U primjerice SAD-u ova vrijednost iznosi 0,3% suhe tvari THC-a (54). Za uzgoj se mogu koristiti sorte konoplje upisane u Sortnu listu Republike Hrvatske u skladu sa Zakonom o sjemenu, sadnom materijalu i priznavanju sorti poljoprivrednog bilja. Dozvola za uzgoj konoplje izdat će se pravnoj ili fizičkoj osobi koja ispunjava sljedeće uvjete spomenutog Pravilnika: upisana je u Upisnik poljoprivrednih gospodarstava, uzgaja konoplju na poljoprivrednom zemljištu u vlasništvu ili posjedu ili temeljem korištene poljoprivredne površine upisane u ARKOD (nacionalni sustav identifikacije zemljišnih parcela) sustav na površini najmanje 1 ha te nije pravomoćno osuđena za kazneno djelo zlouporabe droga u zadnjih pet godina od datuma podnošenja Zahtjeva (52). Navedena dozvola vrijedi za jednu sjetvenu sezonu (53).

#### **4.2. Ujedinjeno Kraljevstvo**

U UK-u kanabis u medicinske svrhe spada u drugu kategoriju droga, zajedno s opioidnim analgeticima. U teoriji ova kategorizacija znači da je omogućeno propisivanje na recept. Nacionalna zdravstvena služba (engl. *National Health Service*- NHS) ograničava propisivanje medicinskog kanabisa na djecu s rijetkim oblikom epilepsije i pacijente na kemoterapiji sa simptomima mučnine nakon što im druge opcije liječenja nisu dale rezultate. Zbog ovako strogo režima predviđa se da će pojedinci tražiti kanabis na ilegalnom tržištu (55).

#### **4.3. Sjedinjene Američke Države**

U SAD-u je FDA odobrila mnoge kanabinoide za medicinsku uporabu na temelju obavljenih kliničkih istraživanja. Marinol je odobren još 1985. godine kao antiemetik kod pacijenata na kemoterapiji. Cesamet je odobren 1992. godine kao stimulant apetita u oboljelih od HIV-a. Kroz 1990.-e godine farmaceutske kompanije unutar SAD-a prestale su razvijati nove kanabinoide. Jedan od razloga je visoka cijena razvoja dok su indikacije vrlo specifične. Također za primjerice kroničnu bol, koja je ipak češća u populaciji, postoje puno učinkoviti analgetici od kanabinoida. Imajući i na umu i zakonska ograničenja kanabinoida jasno je zašto se usporio razvoj novih spojeva. Inicijativa za legalizacijom medicinske marihuane u Kaliforniji izglasana je još 1996. godine. Medicinska marihuana koristila se kod mučnine, gubitka težine, boli i mišićnog spazma (41).



Trenutno je u SAD-u medicinska marihuana legalizirana u 36 saveznih država i 4 teritorija. Zakon o regulaciji ne medicinske uporabe marihuane za odrasle pojedince prihvaćen je u 18 saveznih država, 2 teritorija i Kolumbijskom distriktu (56). U 11 država dozvoljena je upotreba proizvoda „niskog THC-a i visokog CBD-a“ u medicinske svrhe. Savezni zakon marihuanu klasificira kao supstancu prvog reda, odnosno supstancom s visokim potencijalom za razvijanje ovisnosti. Prema tome distribucija kanabisa smatra se kršenjem saveznog zakona. Unatoč tome što savezni zakon brani uporabu kanabisa veći broj saveznih država ima vlastiti program regulacije medicinske marihuane. Dopušta se pacijentima koji ispunjavaju uvjete za korištenje pristup medicinskom kanabisu preko kvalificiranih medicinskih radnika u državnim ambulantomama. Savezne države s vlastitim zakonima o medicinskoj marihuani imaju jedinstvena pravila o tome tko može uzgajati, prodavati i konzumirati medicinsku konoplju. Svaka država donosi svoje programe neovisno o programima drugih saveznih država. Regulira se sve od sorte kanabisa koju pacijent smije konzumirati do količine kanabisa koju pacijent ima pravo uzgajati kod kuće. Također, svaka država ima svoju listu odobrenih indikacija (57).

Primjerice, gotovo sve države dozvoljavaju uporabu medicinskog kanabisa kod ublažavanja napadaja kod oboljelih od epilepsije. Odobrene indikacije su i simptomi povezani s karcinomima, MS-om, HIV-om, neurodegenerativnim bolestima, kroničnom boli i posttraumatskim stresnim poremećajem. U pojedinim saveznim državama uvedene su osobne kartice za medicinsku marihuanu (engl. *medical marijuana identity card*- MMID). Ove kartice omogućavaju pacijentima ulazak u medicinske ambulante gdje slobodno mogu kupiti kanabis u sklopu svoje terapije. Kartice izdaje savezna država, ali prethodno pacijent mora dobiti pisanu preporuku svojeg obiteljskog liječnika da mu je medicinska marihuana uistinu potrebna. Pacijent i doktor opće prakse zajedno se moraju usuglasiti da je kanabis efikasna terapija te indikacija za koju bi je pacijent koristio mora biti odobrena od strane savezne države. Naknada za posjedovanje ovakve kartice varira od države do države. Doktor medicine ne smije samo propisati kanabis na liječnički recept radi saveznog zakona prema kojemu je konzumacija marihuane ilegalna. Kad su savezne države krenule u punu legalizaciju marihuane za odrasle postavilo se pitanje ima li još potrebe za korištenjem kartica. Analizom se ipak utvrdilo da postoje brojne prednosti za vlasnike MMID-a. Troškovi i porezi su puno niži jer konzumaciju u medicinske svrhe pokriva zdravstveno osiguranje, dok su doze dopuštene u rekreacijske svrhe često niže od onih koje su potrebne pacijentu u medicinske svrhe (57).

Pojedine savezne države imaju politiku suzbijanja diskriminacije prema pacijentima koji konzumiraju kanabis u medicinske svrhe. Poneke zahtijevaju od poslodavaca da zaštite

svoje zaposlenike i prilagode se ovoj vrsti pacijenata. Uglavnom vrijedi pravilo da dokle god pacijent ne donosi medicinski kanabis na posao, ne radi na mjestu gdje utjecaj kanabisa na zaposlenika može biti takav da dovodi u opasnost druge i nije vladin zaposlenik, poslodavci ne smiju pozitivan test na kanabis uzeti u obzir prilikom zapošljavanja. Trenutno nekoliko saveznih država razmatra mogućnost da se takvim pacijentima dozvoli biti pod utjecajem medicinskog kanabisa tijekom radnog vremena (58). Dobna granica za konzumaciju u rekreativne svrhe je 21 godina, dok je ta granica niža kad se radi o medicinskoj upotrebi. Dodatno, većina saveznih država dopušta veću količinu kućnog uzgoja marihuane ukoliko se konzumira u medicinske svrhe negoli u rekreativne (57).

#### **4.4. Kanada**

Kanada je 2018. godine legalizirala proizvodnju, distribuciju, prodaju i ne medicinsku uporabu kanabisa za odraslu populaciju. Medicinska marihuana u Kanadi je legalizirana već dva desetljeća (59). Da bi pacijent dobio odobrenje za konzumaciju medicinske marihuane mora najprije dobiti medicinski dokument od ovlaštenog zdravstvenog radnika. Medicinski dokument mora sadržavati podatke slične onima na receptu, to uključuje informacije o zdravstvenom radniku, pacijentovo ime i datum rođenja, razdoblje korištenja do maksimalno jedne godine te dnevna količina osušene marihuane izražena u gramima. Medicinska marihuana pacijentu s odobrenjem je dostupna na tri načina; od proizvođača s odobrenjem za uzgoj, registracijom u *Health Canada*- odjel savezne vlade koji postavlja zahtjeve vezane uz zdravlje i sigurnost prema Zakonu o hrani i lijekovima i pratećim propisima, politikama i smjernicama ili dobivanjem odobrenja za vlastiti uzgoj određene količine kanabisa ili određivanjem pojedinca koji bi umjesto njih uzgajao odobrenu količinu marihuane (60).

U prvih godinu dana od stupanja ovog zakona na snagu promjene su bile minimalne, najviše u vidu dobavljanja kanabisa iz legalnih izvora te blagog povišenja konzumacije. Istraživanja provedena u SAD-u i Kanadi sugeriraju da je legalizacija utjecala na sam odnos prema kanabisu te na određene demografske grupe (npr. povećana konzumacija kanabisa posebno je izražena kod osoba starijih od 25 godina). Kanadske provincije i teritoriji odgovorni su za kontrolu prodaje i distribucije kanabisa na njihovom prostoru. Također su u mogućnosti uvesti dodatne restrikcije kao primjerice povećanje minimalne dobi za konzumaciju, dostupnost proizvoda te ograničenja posjedovanja. Dodatno istraživanje u Kanadi provedeno 2021. godine. Do konca 2020. godine gotovo polovica Kanađana u dobi od 15 do 17 godina su barem jednom konzumirali kanabis. Uočen je rast u svim dobnim skupinama s obzirom na broj

prije legalizacije. Dijelom je to svakako opravdano povećanom dostupnosti kanabisa- otvoreno je više legalnih dućana i „online“ stranica. Osim povremene uočen je i porast svakodnevne konzumacije kanabisa, tzv. DAD (engl. *daily or almost daily*). DAD je povezan s rizikom ovisnosti, korištenja drugih supstanci te slabijim mentalnim zdravljem. Premda konzumaciju kanabisa povijesno više vezujemo uz muški spol istraživanje je pokazalo smanjenje razlike između konzumanata muškog i ženskog spola. Međutim, ono je nastalo uslijed povećanja konzumacije unutar ženskog spola, a ne smanjenja unutar muškog. Legalizacija je kanabis učinila znatno dostupnijim negoli prije te tako omogućila konzumaciju i mogućnost uzimanja većih količina lakšom bez pravnih, ali ne i bez zdravstvenih posljedica (59).

#### **4.5. Australija**

Australija je godine 2016. legalizirala medicinski kanabis. Nabixsimol (Sativex) je do nedavno bio jedini lijek na bazi kanabisa upisan u bazu lijekova Australijske agencije za lijekove (engl. *Therapeutic Goods Administration- TGA*). Dolazi u obliku oromukoznog spreja koji sadržava THC i CBD u omjeru 1:1. Odobren je u indikaciji za tretiranje spastičnosti kod oboljelih od MS-a. Epidyolex je lijek na bazi CBD-a koji je u SAD-u i Europi odobren za liječenje rezistentne dječje epilepsije, primjerice Dravetovog sindroma, a od nedavno je odobren i u Australiji. Ostali proizvodi s medicinskim kanabisom dostupni u Australiji nisu registrirani kao lijekovi. Većinom su to oralni preparati, sprejevi i kapsule s ekstraktom kanabisa u maloj dozi. Najzastupljeniji su oni koji u sastavu imaju samo CBD, ali dostupni su i oni s kombinacijom THC-a i CBD-a te sa samim THC-om. Omjer CBD-a i THC-a u kombiniranim pripravcima je većinski 10:1, 20:1 ili 50:1. Spomenuti preparati pacijentima su dostupni kroz posebne programe (engl. *TGA Special Access Scheme Category B- SAS-B*) ili putem odobrene sheme propisivanja (engl. *Authorised Prescriber Scheme*) (61).

Doktor medicine prijavljuje se u sustav Australijske agencije za lijekove koja mu može dati odobrenje za propisivanje medicinskog kanabisa. Takvo odobrenje omogućava doktoru medicine propisivanje specifičnog preparata određenoj grupi pacijenata, a ne zahtjeva individualna odobrenja. SAS-B propisivanje zahtjeva kliničko opravdanje za uporabu određenog preparata s medicinskom marihuanom za pojedinačnog pacijenta. Također, potrebno je navesti razloge za korištenje neregistriranog proizvoda umjesto onoga s odobrenjem. Podaci o sigurnosti i efikasnosti te motrenje pacijenta su obavezni. Proizvodi koji sadrže THC spadaju u skupinu kontroliranih lijekova. U tom slučaju potrebno je odobrenje za

propisivanje od strane odjela za zdravstvo nadležnog za pojedinu državu odnosno teritorij. Proizvodi koji sadrže samo CBD ne trebaju takvu vrstu odobrenja (61).

Trenutno se najviše odobrenja za korištenje medicinskog kanabisa daje za smanjenje kronične boli. To uključuje bol uzrokovanu artritisom, bol u donjim leđima, bol u vratu i razne forme neuropatske boli. U navedenim slučajevima najčešće se uzimaju oralne otopine koje sadrže THC i ponekad dodatno CBD. Ostale indikacije koje se mogu odobriti preko SAS-B-a uključuju anksioznost, simptomi povezani uz karcinom, epilepsiju, nesanicu i spastičnost kod oboljelih od MS-a. Preparati koji sadrže isključivo CBD dominantno se koriste kod pacijenata koji boluju od epilepsije ili anksioznosti (61, 62). Iako se iz godine u godinu vidi porast u konzumaciji medicinskog kanabisa ipak postoje brojne prepreke koje i propisivača i pacijenta odgovaraju od ovog načina liječenja. Proces dobivanja odobrenja za propisivanje i/ili konzumaciju medicinskog kanabisa često je dug i mukotrpan. Također, propisivač nosi svu legalnu odgovornost ukoliko pacijentu iz nekog razloga medicinski kanabis naštetiti. Dodatna otegotna okolnost je visoka cijena ovakvih pripravaka jer australski zdravstveni sustav ne pokriva cjelokupne troškove liječenja (41, 61).

#### **4.6. Novi Zeland**

Jedini proizvod s medicinskim kanabisom koji ima odobrenje je Sativex. Svi preparati koji sadrže CBD propisuju se na recept. Ostali proizvodi kanabisa koji u sastavu imaju druge kanabinoide osim CBD-a pripadaju klasi B1, odnosno kontroliranim supstancama. Svi proizvodi koji sadrže medicinski kanabis i dostupni su na Novom Zelandu moraju ispunjavati standarde minimalne kvalitete medicinskog kanabisa (engl. *medicinal cannabis minimum quality standards*- MQS). MQS je uveden da bi doktori koji propisuju medicinski kanabis imali povjerenje u njegovu kvalitetu i konzistentnost. Medicinski kanabis može propisati doktor medicine s dozvolom za rad na Novom Zelandu. Ukoliko zadovoljava MQS ili je odobren kao lijek može se pripisati bez preporuke specijalista ili odobrenja od ministarstva. Na receptu mora biti označeno zaštićeno ime proizvoda, aktivni sastojak, upute za korištenje, uključujući dozu i put primjene. Proizvodi s CBD-om mogu se propisati u količini za najviše tri mjeseca (63).

#### **4.7. Japan**

U Japanu je još od 1948. godine na snazi Zakon o kontroli kanabisa koji zabranjuje kultivaciju i posjedovanje kanabisa (64, 65). Samo osobe s posebnim odobrenjem imaju pravo posjedovati, uzgajati, distribuirati ili koristiti kanabis u istraživačke svrhe. Takvu dozvolu ne mogu dobiti ovisnici o drogama, kanabisu ili opijumu, osoba osuđena na kaznu zatvora,

maloljetna osoba, osobe koje su Pravilnikom Ministarstva zdravstva, rada i socijalne skrbi navedene kao osobe koje zbog tjelesnih ili psihičkih smetnji ne mogu pravilno rukovati kanabisom (65). Dvije su vrste dozvola koje se mogu ishoditi. Jedna je za „kultivatora kanabisa“, a druga za „istraživača kanabisa“. Dozvola za uzgajivača kanabisa daje se farmerima koji konoplju uzgajaju u svrhu prodaje vlakana i sjemenki. Legalno je samo sjeme biljke i stabljika, oni gotovo i ne sadrže THC te se u Japanu većinski koriste za izradu tkanine. Samo nekolicina znanstvenika ima navedenu dozvolu za farmaceutska istraživanja u sklopu sveučilišta. Ovim zakonom brani se i medicinska upotreba kanabisa. Zabrana je usmjerena i na propisivanje od strane doktora medicine i konzumacije od strane pacijenta. Sve više liječnika i pacijenata zahtjeva legalizaciju medicinskog kanabisa (64). Stručno vijeće koje se sastalo sredinom ove godine raspravljalo je o promjeni strogih japanskih zakona. Najavljena je izmjena Zakona o kontroli kanabisa za sljedeću godinu i moguća legalizacija kanabisa u medicinske svrhe (66).

## **5. RASPRAVA**

Često smo svjedoci brojnih rasprava o legalizaciji kanabisa te njegovoj medicinskoj upotrebi. Pregledom zakona pojedinih država uočljiv je trend liberalizacije, posebno u posljednjih nekoliko godina. Dijelom je za to zaslužna sve veća priklonjenosti medicinskoj upotrebi biljnih preparata među pojedinim pacijentima (67). Također, pristup medicinskom kanabisu u SAD-u i Kanadi potaknuo je Europu i ostatak svijeta na liberalizaciju vlastitih zakona. Regulacija lijekova unutar Europe funkcionira kroz pedeset regulatornih agencija unutar Europskog gospodarskog prostora (engl. *European Economic Area*- EEA). EEA zemljama pripada 28 članica EU te Island, Lihtenštajn i Norveška. Ovakav umreženi sustav osigurava svim građanima EU pristup sigurnim i učinkovitim lijekovima visoke kvalitete. Navedenom pridonosi i farmokovigilancijski sustav koji detektira i obrađuje svaku uočenu neželjenu reakciju ili nuspojavu lijeka odobrenog unutar EU. Legislativa EU pokriva samo lijekove na bazi kanabisa koji imaju odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Magistralni i galenski pripravci ne podliježu navedenom zakonu te su ostavljeni na regulaciju svakoj članici EU zasebno. Iz tog razloga vidljiv je drukčiji pristup navedenim pripravcima od članice do članice (41).

Unutar EU nekoliko je lijekova na bazi kanabisa s odobrenjem za stavljanje u promet. U većini zemalja EU dostupan je lijek koji sadrži nabixsimol, dok su dronabinol i nabilon nešto manje rasprostranjeni. Unutar EU ne postoji univerzalan zakon o medicinskom kanabisu već svaka država ima svoj način regulacije. Gotovo sve zemlje u kojima je odobren medicinski kanabis propisuju ga za iste indikacije. To su primjerice kronična bol, simptomi vezani uz karcinom, HIV, spastičnost kod MS-a i neki oblici epileptičnih napadaja. Niti jedna zemlja nije odobrila konzumaciju medicinskog kanabisa pušenjem. Japan izuzetno odudara od ostalih država za koje je napravljen regulatorni pregled. U svojim strogim zakonima ne dopušta uporabu medicinskog kanabisa, a kazne za njegovo ilegalno posjedovanje sežu i do 7 godina zatvora. S druge strane SAD i Kanada primjer su liberalnih zemalja u kojima postoje brojni preparati kanabisa dostupni za medicinsku, ali i rekreativnu konzumaciju. U pojedinim zemljama pacijent mora ispuniti posebne registracijske zahtjeve za konzumaciju medicinske marihuane te ulazi u sustav praćenja. Primjerice u SAD-u je to spomenuti MMID sustav, dok u drugim zemljama ovakav ili sličan program ne postoji (npr. Slovenija, UK, Španjolska). SAD je pokrenuo i program edukacije poslodavaca kako bi zaposlenici koji u terapiji imaju medicinski kanabis imali odgovarajući tretman i razumijevanje. U Republici Hrvatskoj medicinski kanabis se može propisati na recept, ali se po pojedinačnom receptu propisani preparat uvozi. U Australiji je medicinski kanabis moguće dobiti na recept, ali zbog visoke

cijene lijeka i kompleksnog dobivanja odobrenja za propisivanje medicinskog kanabisa često se odustaje takve terapije (38).

U nekim drugim državama, kao što je SAD, pristup medicinskom kanabisu je puno jednostavniji za pacijenta, ali i propisivača. Dok u pojedinim zemljama, kao što su primjerice Novi Zeland i Italija, bilo koji doktor medicine s odobrenjem za samostalan rad smije propisati medicinski kanabis u Republici Hrvatskoj vrijedi drugačiji zakon. Medicinski kanabis propisuje se isključivo po preporuci specijalista navedenih u Pravilniku o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept. Kultivacija medicinskog kanabisa trenutno nije dozvoljena u Republici Hrvatskoj (50). S druge strane neke države, primjerice Italija i Njemačka, uspostavile su tijela za regulaciju uzgoja kanabisa i definirali njihove odgovornosti (38).

EU dozvoljava kultivaciju kanabisa koji imaju sadržaj THC-a manji od 0,2%, odnosno konoplje koja se koristi u industrijske svrhe. U SAD-u FDA je ovu granicu postavio na 0,3% THC-a. U Japanu dozvolu za uzgajanje konoplje ima samo mali broj uzgajivača koji prolaze rigorozne kontrole. Tako su primjerice testirani na metabolite kanabinoida u urinu. Niti jedna ispitana osoba nije imala pozitivan rezultat što je potaklo japansku vladu da najavi moguću liberalizaciju sadašnjih zakona. Još su uvijek dokazi za konzumaciju medicinskog kanabisa manjkavi te se u niti jednoj državi ne preporučuje za liječenje nego samo za smanjenje simptoma određenih bolesti i to nikada u prvoj liniji terapije. Upravo navedene tvrdnje objašnjenja su japanske vlade na pitanje zašto je medicinski kanabis još uvijek zabranjen u toj zemlji. Također, treba uzeti u obzir i moguće nuspojave te stigmatizaciju društva. Potrebna su i dodatna saznanja o dugoročnim posljedicama na zdravlje pojedinca, pogotovo jer je uobičajeno konzumiraju osobe slabijeg općeg stanja (68).

Dok je medicinski kanabis u Kanadi legalno izvoziti u druge zemlje u Japanu su na snazi zatvorske i novčane kazne za izvoz ili uvoz kanabisa bez posebnog odobrenja. U pojedinim zemljama provode se istraživanja koja za cilj imaju pokazati promjene u društvu koje su uslijedile liberalizacijom kanabisa. Tako je nedavno istraživanje u Kanadi pokazalo da se legalizacijom povećao broj korisnika kanabisa, ali tržište je pod većom kontrolom negoli je bilo prije (59). Međutim, u UK-u stručnjaci predviđaju da će zbog strogih mjera i uskih indikacija medicinskog kanabisa pacijenti tražiti neprovjerene preparate na ilegalnom tržištu (41). Na kraju treba napomenuti da je put do legalizacije medicinskog kanabisa u pojedinoj državi opsežan i dugotrajan. Treba li imati receptni režim izdavanja, kako i koliko limitirati



propisivanje, je li potrebna preporuka specijalista, kako regulirati i trebali li uopće dopustiti uzgajanje kanabisa kod kuće, kako će se kanabinoidi uklopiti u već postojeće terapije te za koje indikacije medicinski kanabis uopće treba biti odobren samo su neka od pitanja (41). Pregledom regulativa odabranih država uočena je varijabilnost pristupa koji se trenutno primjenjuju te važnost stalnog razvoja i novih saznanja radi oblikovanja regulatornog okvira koji će zadovoljiti sve strane uključene u ovu problematiku.

## **6. ZAKLJUČCI**

Zaključci koji proizlaze iz ovog rada su:

1. Regulatorni okviri variraju od onih vrlo liberalnih do strogih konzervativnih. Praćenjem obje krajnosti trebali bi se ishoditi zaključci koji će ucrtati put ovog pitanja u budućnosti.
2. Na globalnom tržištu dostupni su brojni preparati bazirani na kanabisu koji se koriste u medicinske svrhe. Potrebno je poticati konzumaciju onih za koje postoji najveći broj dokaza njihovog djelovanja, ali i najviše informacija o riziku od neželjenih reakcija ili nuspojava dobivenih programom monitoringa.
3. Zakone treba jasno definirati te zaštititi pacijente koji konzumiraju medicinski kanabis kao dio svoje terapije od stigmatizacije kroz edukaciju društva.
4. Konačnih, čvrstih dokaza kako medicinski kanabis dugoročno djeluje na organizam nema. Regulatorna tijela trebala bi poticati daljnja istraživanja i ispitati omjer koristi i rizika konzumacije medicinskog kanabisa u patološkim stanjima.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal cannabis: history, pharmacology and implications for the acute care setting. *P T*. 2017;42:180-8.
2. Zaami S, Di Luca A, Di Luca NM, Montanari Vergallo G. Medical use of cannabis: Italian and European legislation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:1161-7.
3. Capriotti T. Medical Marijuana. *Home Healthcare Now*. 2016;34:10-5.
4. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M i sur. A comprehensive ethnopharmacological review a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018;227:300-15.
5. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22:223-8.
6. Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: What a long strange trip it's been.... *Headache*. 2015;55:885-916.
7. McPartland JM. Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018;1:203-12.
8. Agrivi. [Internet]. Povratak industrijske konoplje za opstanak čovječanstva [pristupljeno 21. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.agrivi.com/hr/blog-hr/povratak-industrijske-konoplje-za-opstanak-covjecanstva/>.
9. Markus Klaric M, Klaric D, Brborovic O, Capak K. Marihuana – zlouporaba i medicinska uporaba. *J Appl Health Sci*. 2020;6:137-51.
10. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol*. 2014;71:271-9.
11. Hilderbrand RL. Hemp & cannabidiol: What is a medicine? *Mo Med*. 2018;115:306-9.
12. Wright S, Guy G. Licensed cannabis-based medicines: benefits and risks. U: Pertwee RG, urednik. *Handbook of Cannabis*. 1. izdanje. Oxford University Press; 2014. str. 373–81.
13. Durakovic D. Medicinska marihuana. *Jahr*. 2016;7:331-42.
14. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013;33:195-209.
15. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and later life outcomes. *Addiction*. 2008;103:969-76.
16. Vuckovic S, Srebro D, Vujovic Savic K, Vucetic C, Prostran M. Cannabinoids and pain: new insights from old molecules. *Front Pharmacol*. 2018;9:1259.

17. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:1840-51.
18. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* 2006;147:163-71.
19. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018;19:833.
20. Woods SC. The endocannabinoid system: mechanisms behind metabolic homeostasis and imbalance. *Am J Med.* 2007;120:9-17;29-32.
21. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;29:1-8.
22. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev.* 2009;89:309-80.
23. Maccarrone M, Bab I, Biro T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V i sur. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36:277-96.
24. Bruni N, Della Pepa C, Oliaro-Bosoo S, Pessione E, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. *Molecules.* 2018;23:2478.
25. Sidiropoulou K, Mamalis S, Passos I, Pliakou E. The use of cannabis and cannabinoids for medical purposes. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int Ed.* 2017;31:120-9.
26. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids and health. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19:309-16.
27. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* 2015;172:4790-805.
28. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics.* 2015;12:825-36.
29. Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Epidiolex (cannabidiol): A new hope for patients with Dravet or Lennox-Gastaut syndromes. *Ann. Pharmacother.* 2019;53:603-11.
30. Substance abuse and mental health services administration (SAMHSA). [Internet]. Results from the 2010 National survey on drug use and health: Summary of national findings [pristupljeno 21. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHNationalFindingsResults2010-web/2k10ResultsRev/NSDUHresultsRev2010.pdf>.

31. Fachner J. An ethno-methodological approach to cannabis and music perception, with EEG brain mapping in a naturalistic setting. *Anthropology of Consciousness*. 2008;17:78-103.
32. Hložek T, Uttl L, Kadeřábek L, Balíková M, Lhotková E, Horsley RR i sur. Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27:1223-37.
33. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S i sur. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J. Psychopharmacol*. 2013;27:19–27.
34. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:2477-82.
35. Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P, Feinstein A. Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76:1153-60.
36. Zolotov Y, Metri S, Calabria E, Kogan M. Medical cannabis education among healthcare trainees: A scoping review. *Complement Ther Med*. 2021;58:102675.
37. Baron EP. Medicinal properties of cannabinoids, terpenes, and flavonoids in cannabis, and benefits in migraine, headache, and pain: An update on current evidence and cannabis science. *Headache*. 2018;58:1139-86.
38. Lipnik-Stagelj M, Razinger B. A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2020;71:12-8.
39. European monitoring centre for drugs and drug addiction [Internet]. Cannabis legislation in Europe, An overview [pristupljeno 21. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4135/TD0217210ENN.pdf>.
40. Službene stranice Europske unije. [Internet]. Uredbe, direktive i ostali pravni akti [pristupljeno 21. rujna 2021.]; Dostupno na: [https://europa.eu/european-union/law/legal-acts\\_hr](https://europa.eu/european-union/law/legal-acts_hr).
41. European monitoring centre for drugs and drug addiction. [Internet]. Medical use of cannabis and cannabinoids: Questions and answers for policymaking [pristupljeno 21. rujna 2021.]; Dostupno na: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186ENN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf).
42. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). [Internet]. Stavljanje lijeka u promet [pristupljeno 21. rujna 2021.]; Dostupno na:

- <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Stavljanje-lijeka-u-promet/>.
43. Službene stranice Europske unije. [Internet]. European Medicines Agency (EMA) [pristupljeno 22. rujna 2021.]; Dostupno na: [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema\\_en](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_en).
  44. Eur-Lex.[Internet]. Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu [pristupljeno 28. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/ALL/?uri=celex:32011L0083>.
  45. Gazdek D. Marihuana u medicinske svrhe-javnozdravstveni aspekt. Liječnički vjesnik. 2014;136:0-0.
  46. Office of Medicinal Cannabis (OMC). [Internet]. OMC publishes tender for grower(s) [pristupljeno 28. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://english.cannabisbureau.nl/latest/news/2018/02/01/omc-publishes-tender-for-growers>.
  47. European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Guidelines on Good agricultural and collection practices (GACP) for starting materials of herbal origin [pristupljeno 28. rujna 2021.]; Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/guideline-good-agricultural-collection-practicegacp-starting-materials-herbal-origin\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/guideline-good-agricultural-collection-practicegacp-starting-materials-herbal-origin_en.pdf).
  48. Hogg C. Global report: 6 countries leading the medical marijuana discussion. The Medical Marijuana Review. 2013;17:438.
  49. Bundesinstitut für arzneimittel und medizinprodukte. [Internet]. Cannabisagentur [pristupljeno 29. rujna 2021.]; Dostupno na: [https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Cannabisagentur/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Cannabisagentur/_node.html).
  50. Središnji katalog službenih dokumenata. [Internet]. Pravilnik o izmjenama i dopunama Pravilnika o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept (NN 107/2015) [pristupljeno 29. rujna 2021.]; Dostupno na: [http://digarhiv.gov.hr/arhiva/263/140856/narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015\\_10\\_107\\_2092.html](http://digarhiv.gov.hr/arhiva/263/140856/narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_10_107_2092.html).
  51. Središnji katalog službenih dokumenata. [Internet]. Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o suzbijanju zlouporabe droga (NN 039/2019) [pristupljeno 29. rujna 2021.];



- Dostupno na: [http://digarhiv.gov.hr/arhiva/263/195825/narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2019\\_04\\_39\\_799.html](http://digarhiv.gov.hr/arhiva/263/195825/narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2019_04_39_799.html).
52. Središnji katalog službenih dokumenata. [Internet]. Pravilnik o izmjenama i dopunama Pravilnika o uvjetima za uzgoj konoplje, načinu prijave uzgoja maka te uvjetima za posjedovanje opojnih droga u veterinarstvu (NN 057/2016) [pristupljeno 29.rujna 2021.]; Dostupno na: [http://digarhiv.gov.hr/arhiva/263/151592/narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2016\\_06\\_57\\_1458.html](http://digarhiv.gov.hr/arhiva/263/151592/narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2016_06_57_1458.html).
53. Ministarstvo poljoprivrede Republike Hrvatske. [Internet]. Duhan i konoplja [pristupljeno 29.rujna 2021.]; Dostupno na: <https://poljoprivreda.gov.hr/duhan-i-konoplja/198>.
54. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Internet]. FDA regulation of cannabis and cannabis-derived products, including cannabidiol (CBD) [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>.
55. Stevens A. Medicinal cannabis in the UK. *BMJ*. 2018;363:4844.
56. National conference of state legislatures (NCSL). [Internet]. State medical marijuana laws [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>.
57. Leafly. [Internet]. Medical marijuana laws in the United States [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.leafly.com/learn/legalization/medical-states>.
58. National conference of state legislatures (NCSL). [Internet]. Cannabis and employment laws [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.ncsl.org/research/labor-and-employment/cannabis-employment-laws.aspx>.
59. Rotermann M. Looking back from 2020, how cannabis use and related behaviours changed in Canada. *Health Rep*. 2021;32:3-14.
60. Health Canada. [Internet]. Understanding the new access to cannabis for medical purposes regulations [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/drugs-health-products/understanding-new-access-to-cannabis-for-medical-purposes-regulations.html>.
61. Arnold JC, Nation T, McGregor IS. Prescribing medicinal cannabis. *Aust Prescr*. 2020;43:152-9.

62. Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration. [Internet]. Medicinal cannabis [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/medicinal-cannabis>.
63. Ministry of Health, New Zealand. [Internet]. Medicinal Cannabis Agency [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.health.govt.nz/our-work/regulation-health-and-disability-system/medicinal-cannabis-agency>.
64. International association for cannabinoid medicines. [Internet]. Arakaki M. Legal aspects of marijuana use, Country report-Japan. [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=314&lng=en>.
65. Japanese law translation. [Internet]. Cannabis control law [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: <http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail/?id=2594&vm=04&re=02>.
66. Ministry of Health, Labour and Welfare. [Internet]. Summary report on the meeting to discuss measures for cannabis and other drugs . [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_19460.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_19460.html).
67. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*. 2011;163:1344-64.
68. National institute on drug abuse. [Internet]. Marijuana research report [pristupljeno 30. rujna 2021.]; Dostupno na: <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/marijuana/marijuana-safe-effective-medicine>.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je istražiti regulatorni okvir medicinske marihuane na globalnoj razini.

**Materijal i metode:** Napravljen je pregled postojeće regulacije proizvoda medicinske konoplje u EU, SAD-u, Kanadi, Japanu, Australiji i Novom Zelandu. Analizirani su pravni propisi i zakonski tekstovi koji definiraju status medicinske konoplje u pojedinoj državi. Fokus pretraživanja regulative medicinskoga kanabisa bio je na lijekovima s odobrenjem za stavljanje u promet, načinu dobivanja odobrenja za uporabu medicinskog kanabisa, odobrenim indikacijama, načinu propisivanja te pojedinostima karakterističnim za pojedinu državu.

**Rezultati:** Medicinski kanabis predmet je rasprava i istraživanja na globalnoj razini. Primijećena je dioba proizvoda na bazi kanabisa na one s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet i na one bez navedenog odobrenja. Lijek s odobrenjem osigurava pacijentu proizvod s visokim stupnjem kontrole i sigurnosti ustanovljenom kliničkim i ne kliničkim ispitivanjima. Regulatorne agencije u EU, Kanadi, SAD-u, Australiji i Novom Zelandu odobrile su nekoliko lijekova na bazi medicinskog kanabisa za određene indikacije. U Japanu je još uvijek na snazi strogi zakon koji brani ikakvu uporabu kanabisa u medicinske i ne medicinske svrhe. U većini zemalja uspostavljen je regulatorni okvir za uzgajanje medicinskog i ne medicinskog kanabisa te je definiran postotak THC-a koji dijeli te kategorije. Zajedničko svim obrađenim državama, izuzev Japana koji tek razmatra uvođenje medicinskog kanabisa, je trend liberalizacije i sve veća zasićenost tržišta svim proizvoda na bazi kanabisa- od prehrambenih proizvoda bez THC-a do odobrenih lijekova za točno definirane indikacije.

**Zaključci:** Zakoni o regulaciji medicinskog kanabisa variraju ovisno o kontinentu, državi te čak i pokrajini unutar države. Potrebno je ispitati različite modele kontrole te donijeti jedinstveni zaključak o budućnosti medicinskog kanabisa. Dodatna istraživanja o samoj farmakodinamici i farmakokinetici kanabinoida zasigurno će doprinijeti sigurnijem regulatornom okviru koji štiti pacijenta, ali i samog propisivača medicinskog kanabisa.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis title:** Regulation of medicinal cannabis products

**Objectives:** The aim of this study was to review the regulatory framework for medicinal cannabis at a global level.

**Material and Methods:** An overview of existing regulations for medical cannabis products in the EU, USA, Canada, Japan, Australia and New Zealand was made. Legal regulations and legal texts that define the status of medical cannabis in a particular country are analyzed. The focus of the search for medical cannabis regulations was on medicinal products with a marketing authorization, the method of obtaining an authorization for the use of medical cannabis, approved indications, the method of prescribing certain country-specific characteristics.

**Results:** Medical cannabis is the subject of discussion and research all over the world. A division of cannabis-based products into those with a marketing authorization and those without authorization was observed. The approved medicinal product means the patient will get a product with a high degree of control and safety established by clinical and non-clinical trials. Regulatory agencies in the EU, Canada, the US, Australia and New Zealand have approved several medical cannabis-based drugs for specific indications. In Japan, a strict law is still in place that prohibits any use of cannabis for medical and non-medical purposes. In most countries, a regulatory framework has been established for the cultivation of medical and non-medical cannabis, and a percentage of THC that divides these categories has been defined. Common to all processed countries, except Japan, which is still considering the introduction of medical cannabis, is the trend of liberalization and increasing market saturation of all cannabis-based products - from food products without THC to approved drugs for well-defined indications.

**Conclusions:** Laws regulating medical cannabis vary depending on the continent, the state, and even the province within the state. Different control models need to be examined and a unique conclusion drawn about the future of medical cannabis. Additional research on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of cannabinoids itself will certainly contribute to a safer regulatory framework that protects the patient, but also the prescriber of medical cannabis.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

IME I PREZIME: Lara Ramić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 19. kolovoza 1997. Split, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Lička ulica 9, 21000 Split

E-ADRESA: lara.ramic@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2004. – 2012. Osnovna škola Spinut, Split

2012. – 2016. Opća gimnazija Marka Marulića, Split

2016. - 2021. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet,  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

## **RADNO ISKUSTVO**

11. 2016. – 01. 2017. – Promotor Nivea proizvoda, Beiersdorf AG

03. 2020. - 08. 2020. - Studentski rad u proizvodnom pogonu Galenskog laboratorija Ljekarni  
Splitsko-dalmatinske županije

08. 2020. – danas – Studentski rad u Odjelu istraživanja, razvoja i registracije proizvoda u  
Galenskom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

22.2. 2021. – 1.9. 2021. – Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije,  
Ljekarna „Plokite“

## **POSEBNE VJEŠTINE**

STRANI JEZICI: engleski – izvrsno, njemački, francuski – osnovno

RAD NA RAČUNALU: MS Office, Word, Excel, Eskulap 2000

Završena Osnovna glazbena škola Josip Hatze

Vozačka dozvola B kategorije