

STALIŠČE JAZMP V ZVEZI S PREDLOGOM O SPREMEMBI RAZVRSTITVE KONOPLJE IN UREDITVI GOJENJA KONOPLJE

7. 12. 2016

dr. Andreja Čufar, direktorica

Odbor za zdravstvo Državnega zbora je na seji 7. 10. 2016 sprejel sklep, da MZ konopljo premesti iz I. skupine prepovedanih drog, pripravi ustrezne pravne podlage, ki bodo omogočile zdravljenje z medicinsko konopljo kot zdravilom in ki bodo v Sloveniji omogočale pridelavo in predelavo konoplje v medicinske namene. Na podlagi tega sklepa je JAZMP pristopila k aktivnostim, ki so v njeni pristojnosti in so nujno potrebne za ureditev tega področja.

V okviru priprav na sodelovanje pri urejanju tega področja je JAZMP izvedla neformalno poizvedbo pri regulativnih organih drugih držav članic EU o legalni dostopnosti cvetnih in plodnih vršičkov konoplje (*Cannabis flos*) v medicinske namene. Povzetek poizvedbe je prikazan v spodnji razpredelnici.

Vprašanje	Povzetek odgovorov
Kakšen status ima <i>Cannabis flos</i>? Ali gre za registrirano zdravilo?	V nobeni državi članici EU cvetni in plodni vršički konoplje nimajo dovoljenja za promet z zdravilom oziroma niso avtorizirani (pogovorno rečemo, da niso registrirani).
V katerih državah članicah EU je <i>Cannabis flos</i> legalno dostopen za medicinske namene?	<p>Na Nizozemskem, Češkem in v Italiji so posušeni cvetni in plodni vršički konoplje dostopni kot magistralno zdravilo, to je zdravilo, katerega sestavo predpiše zdravnik na posebni recept na svojo osebno odgovornost.</p> <p>Samo v izjemnih okoliščinah in pod posebnimi pogoji – kadar je dokumentirano dokazano, da so zdravniki poskusili z vsemi avtoriziranimi zdravili in odobrenimi terapijami, vendar z njimi ni bilo mogoče doseči zadovoljivih terapevtskih izidov (za t. i. sočutno uporabo), lahko pristojni organi za zdravila izdajo dovoljenje za uvoz oz. vnos posušениh cvetnih in plodnih vršičkov konoplje ustrezne kakovosti v naslednjih državah: Danska, Estonija, Finska, Nemčija, Norveška, Švedska.</p> <p>V naslednjih državah posušeni cvetni in plodni vršički konoplje niso legalno dostopni za medicinske namene: Avstrija, Belgija, Bolgarija, Francija, Luksemburg, Poljska, Portugalska, Španija, Malta, Madžarska, Irska, Slovaška, Velika Britanija.</p>

Za kakšne indikacije se *Cannabis flos* predpisuje in kdo ga lahko predpiše?

Nizozemska

Posušeni cvetni in plodni vršički konoplje se uporabljajo za lajšanje naslednjih bolezenskih stanj, ki pa jih ne zdravijo:

- bolečina in mišični spazmi/krči, povezani z multiplo sklerozo ali poškodbo hrbtenjače;
- navzea, zmanjšan apetit, izguba telesne mase ali izčrpanost, povezani za rakom ali AIDS-om;
- navzea in bruhanje, povezana z jemanjem zdravil ali obsevanjem zaradi raka, okužbe s HIV ali AIDS-a;
- dolgotrajna nevrogena bolečina, ki jo povzroča npr. poškodba živca, fantomska bolečina okončin, obrazna nevralgija ali kronična bolečina zaradi pasovca;
- tiki, povezani s Tourettovim sindromom.

Zdravnik lahko predpiše medicinsko konopljo le, če s standardno terapijo in zdravili z dovoljenjem za promet ni mogoče doseči zadovoljivega izida ali pa imajo ta zdravila preveč neželenih učinkov.

Češka republika

Pooblašчени zdravniki določene specialnosti lahko predpisujejo posušene cvetne in plodne vršičke konoplje za naslednje indikacije:

- neobvladljiva kronična bolečina (zlasti bolečina zaradi rakavih obolenj, bolečina, povezana z degenerativnimi boleznimi mišično-skeletnega sistema, sistemske bolezni vezivnih tkiv in imunopatološka stanja, nevropatska bolečina in lajšanje bolečine pri glavkomu);
- spastičnost in povezana bolečina pri multipli sklerozi ali poškodbi hrbtenjače, neboleča permanentna spastičnost, ki bistveno omejuje gibanje, premikanje ali dihanje, kinetični sindromi, ki jih povzroča nevrolška bolezen ali druge komplikacije, ki izvirajo iz nevrolških bolezni ali poškodb možganov ali hrbtenice s poškodbo hrbtenjače, nevrolški tremor zaradi Parkinsonove bolezni in druge nevrolške težave;
- navzea in bruhanje, pospeševanje apetita zaradi zdravljenja rakavih bolezni ali okužbe z virusom HIV;
- Tourettov sindrom;
- nekatere dermatoze in mukozne lezije.

Predpišejo jih lahko le na e-recept, v količini 180 g/mesec za posameznega pacienta, kadar so izčrpane druge terapevtske možnosti.

V Italiji

(še) ni priporočenih indikacij.

Posušeni cvetni in plodni vršički konoplje so namenjeni pacientom, ki niso odzivni na standardno terapijo.

Ali se <i>Cannabis flos</i> plača iz javnih sredstev?	<u>Nizozemska</u> Odvisno od zavarovanja.
	<u>Češka republika</u> Ne.
	<u>Italija</u> Da, vendar ni splošno pravilo v vseh pokrajinah.

V 18 državah članicah EU ima dovoljenje za promet zdravilo Sativex, ki vsebuje dva ekstrakta konoplje, od katerih je eden standardiziran na THC (tetrahidrokanabinol), drugi pa na CBD (kanabidiol). Sativex je indiciran za simptomatsko zdravljenje odraslih z zmerno do resno spastičnostjo pri multipli sklerozi, ki se niso ustrezno odzvali na drugo terapijo in so po uvedbi terapije s Sativexom imeli značilno izboljšanje simptomov spastičnosti. JAZMP je proizvajalca že večkrat pozvala, naj pridobi dovoljenje za promet s tem zdravilom tudi v Sloveniji, vendar še nismo prejeli odgovora.

Na Hrvaškem se ekstrakt iz konoplje lahko predpisuje magistralno.

Drugi izdelki iz konoplje, razen navedenih, po naših podatkih niso legalno na voljo v državah članicah EU.

Gojenje konoplje

Gojenje konoplje za medicinske namene (za uporabo v obliki posušenih cvetnih in plodnih vršičkov konoplje) je dovoljeno na Nizozemskem, na Češkem, v Italiji.

Na Nizozemskem je za nadzor gojenja v strogo nadzorovanih pokritih rastlinjaki s kontroliranimi pogoji, analiznega preskušanja, pakiranja in distribucije do pooblaščenih lekarn pristojen Urad za medicinsko konopljo. V tej državi je bolnikom omogočen dostop do konoplje v okviru državnega programa, s katerim so Nizozemci želeli zmanjšati uporabo konoplje nekontrolirane kakovosti, ki so jo uporabniki in bolniki nabavljali iz nekontroliranih virov.

Na Češkem je bila v okviru Državne agencije za kontrolo zdravil (SUKL) ustanovljena Agencija za medicinsko konopljo, ki izdaja dovoljenja za gojenje konoplje, odkupuje pridelano konopljo ter zagotavlja njeno distribucijo in izvoz.

V Italiji konopljo lahko goji vojaška kemična tovarna v Firencah, ki mora ves pridelek dostaviti Ministrstvu za zdravje. Ministrstvo nato določi, kam se bo pridelek prodal, in opravlja nadzor nad pogoji gojenja konoplje za medicinske namene.

V Avstriji je gojenje dovoljeno pod okriljem Avstrijske agencije za zdravje in varnost hrane AGES samo za zdravila, ki bodo pridobila dovoljenje za promet, ne pa za uporabo v obliki posušenih cvetnih in plodnih vršičkov konoplje.

JAZMP želi v povezavi s spremembami na področju urejanja uporabe konoplje v medicinske namene izpostaviti in opozoriti na naslednje:

1) Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

Konoplja (*Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* Lam.) vsebuje več kot 80 različnih kanabinoidov (vsaj 85 je identificiranih), ki imajo v telesu različna prijemališča v osrednjem živčnem sistemu, perifernem živčnem sistemu in imunskem sistemu. Najpomembnejša in najbolj proučevana kanabinoida sta THC (tetrahidrokanabinol), ki je centralno delujoč, in CBD (kanabidiol), ki deluje v perifernem živčnem sistemu in imunskem sistemu (periferno delujoč). Celovito delovanje konoplje in njenih sestavin na različne kanabinoidne in druge receptorje ter vsi mehanizmi tako pozitivnih kot negativnih učinkov na telo še niso znani oziroma potrjeni. Študij je sicer veliko, vendar mnoge od njih niso bile opravljene po strogih merilih in standardih za neklinično in klinično preskušanje zdravil, zato je njihova uporabnost vprašljiva. Bistveno manj študij kot v preučevanje koristnosti, je usmerjeno v preučevanje tveganj zlasti kronične uporabe. V prihodnosti potrebujemo predvsem študije, ki bi ovrednotile njihove kronične učinke in varnost.

Izdelek, ki je namenjen za uporabo v medicini na podlagi svojega farmakološkega, imunološkega oz. metaboličnega delovanja, pridobi pravni status zdravila takrat, ko ima dokazano ustrezno kakovost, pa tudi koristnost uporabe ob sprejemljivem tveganju. Razmerje med koristjo in tveganjem je mogoče ugotoviti šele na podlagi podatkov, ki jih pridobimo iz ustreznih nekliničnih in kliničnih študij določene učinkovine ali kombinacije učinkovin. Šele nato se lahko odobrijo indikacije za klinično uporabo, vključno z odmerjanjem.

Nekateri kanabinoidi (tetrahidrokanabinol in nabilon) ter zdravilo, izdelano z industrijskim postopkom, ki vsebuje kombinacijo standardiziranih ekstraktov konoplje (Sativex®), so v več državah EU uspešno prestali zahtevni postopek avtorizacije (pogovorno 'registracije'), tj. pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom. To pomeni, da so bili na podlagi predložene dokumentacije zanje ugotovljene kakovost, varnost in učinkovitost ter pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem.

Za rastlinsko drogo (posušene cvetne in plodne vršičke) konoplje za medicinske namene po naših podatkih še nikjer v svetu ni bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom, kar pomeni, da še ni dokončnih podatkov o varnosti in učinkovitosti, ki bi omogočili oceno razmerja med koristjo in tveganjem pri uporabi. Evropska farmakopeja, temeljni evropski zakonik, ki predpisuje standarde kakovosti za zdravilne učinkovine, med drugim tudi za več rastlinskih drog, trenutno še ne vsebuje monografije za konopljo. Po naših informacijah je bil v letošnjem letu sprejet sklep o začetku izdelave monografije za cvetne in plodne vršičke konoplje (*Cannabis flos*), vendar so postopki izdelave monografij zaradi strokovne zahtevnosti in vključevanja zainteresirane javnosti dolgotrajni, zato monografije o konoplji v Evropski farmakopeji ni pričakovati kmalu (predvidoma vsaj še dve leti).

Po našem mnenju bi najvišji organi medicinske stroke (razširjeni strokovni kolegiji) morali sprejeti nacionalne smernice za uporabo konoplje v medicinske namene, ki jih bodo zdravniki upoštevali pri predpisovanju na recept. Pri tem poudarjamo, da so izsledki študij, izvedenih po standardih dobre klinične prakse, za potrditev terapevtskih indikacij omejeni, zato priporočamo kritičnost pri določanju področij uporabe konoplje (npr. metaanalize organizacije Cochrane, ki se ukvarja z vrednotenjem klinične vrednosti zdravil).

Mogoča bi bila le uporaba magistralnih zdravil z rastlinsko drogo konoplje za medicinske namene farmacevtske kakovosti (s standardizirano vsebnostjo THC, CBD, kontroliranimi nečistotami in drugimi zahtevanimi parametri kakovosti, ki bi morali izhajati iz mednarodnih oz. nacionalnih standardov z veljavnostjo na ozemlju Republike Slovenije), torej zdravil, katerih sestavo predpiše zdravnik na posebni recept v dvojniku na svojo osebno odgovornost, kadar zelenega terapevtskega učinka pri posamičnem bolniku ne more doseči z zdravili z dovoljenjem za promet.

Poudarjamo tudi, da mora zaradi varovanja zdravja, pravic in koristi preskušancev kakršnokoli klinično preskušanje konoplje in njenih pripravkov potekati v skladu z zakonodajo o kliničnih preskušanjih zdravil in mora biti priglašeno pri JAZMP. Zdravila, ki se klinično preskušajo, morajo biti proizvedena po načelih dobre proizvodne prakse (GMP). Če zdravilo še nima dovoljenja za promet, mora imeti proizvajalec certifikat GMP za zdravila v preskušanju. Zdravilo se lahko začne klinično preskušati le po predloženih rezultatih o analiznem in nekliničnem farmakološko-toksikološkem preskušanju zdravila, ki so vključeni v vlogo za prigrasitev kliničnega preskušanja. Vloga mora vsebovati tudi mnenje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Posebno vprašanje je izdelava galenskih zdravil z vsebnostjo rastlinske droge konoplje. Zahteve po standardizaciji učinkovine so najmanj enake kot za magistralna zdravila, pojavlja pa se tudi vprašanje oblikovanja in preverjanja receptur. Galenska izdelava zdravil je delno urejena z določbami ZZdr-2 in določa predvsem razmerja med njimi in industrijsko proizvedenimi zdravili, ki pa jih v primeru konoplje na trgu ni. Zdravila, ki bi bila proizvedena z industrijskim postopkom, pa bi potrebovala pridobitev dovoljenja za promet. Začasno dovoljenje za promet (vnos/uvoz zdravil brez dovoljenja za promet v Republiki Sloveniji), ki bi ga izdala JAZMP na podlagi druge ali tretje alineje tretjega odstavka 20. člena ZZdr-2, sicer predstavlja regulativno možnost, a bi bilo zaradi varovanja javnega zdravja tako dovoljenje lahko dodeljeno le zdravilu, ki je že pridobilo dovoljenje za promet v vsaj eni od drugih držav članic EU/EGP. Kot smo že navedli, v EU takšnih zdravil (še) ni, zato bi bilo za morebitno v Republiki Sloveniji razvito in industrijsko proizvedeno novo zdravilo treba izdelati popoln registracijski dosje. Ta bi zahteval visok finančni vložek (stroški lahko znašajo tudi do nekaj sto milijonov evrov) in več let časa za izvajanje študij, predvsem pa usposobljenost in interes imetnika dovoljenja za proizvodnjo zdravil.

2) Tveganja pri uporabi konoplje, objektivno obveščanje javnosti, razmejitev med rekreativno uporabo konoplje, njeno medicinsko uporabo in uporabo v živilih

Podoba v medijih in javnosti o vsesplošni koristnosti in neškodljivosti konoplje med ljudmi ustvarja zmedo in neutemeljena pričakovanja, hkrati pa zmanjšuje kritičen odnos do nevarnosti njene rekreativne uporabe.

Za zdaj še ni ustreznih znanstvenih dokazov, da bi konoplja in njene sestavine vzročno zdravile katero koli bolezen, lajšajo lahko le nekatere simptome in se zato uporabljajo samo kot dopolnilna terapija. Pozabiti ne smemo niti na neželene učinke, med katerimi so najbolj zaskrbljujoči kronični učinki, kot so odvisnost, toleranca z odtegnitvenimi simptomi, povečano tveganje za ponovni akutni srčni infarkt in povečano tveganje za razvoj psihoz oziroma poslabšanje simptomov pri že obstoječi psihozi. Akutni učinki so bolj izraženi pri otrocih, pri katerih je bila ob naključnem zaužitju opažena huda depresija osrednjega živčevja. Ne gre zanemariti tudi negativnih vplivov na sposobnost učenja, povečanega tveganja za prometne nesreče in poškodbe pri delu ter tveganja za pljučnega raka pri kajenju konoplje.

Zavedati se moramo, da konoplja ni primerna za vse bolnike in da mora o primernosti njene uporabe pri posameznem pacientu presoditi zdravnik. Zato je treba javnost svariti pred pretiranim navdušenjem nad konopljo, zlasti pa pred uporabo izdelkov s črnega trga, katerih vsebnost THC in drugih kanabinoidov ter čistost nista znani.

V zakonodaji in predstavitev v komunikaciji s splošno javnostjo je treba postaviti jasno ločnico med t. i. rekreativno uporabo konoplje v njenih različnih pojavnih oblikah in njeno medicinsko uporabo, tako da onemogočimo napačno interpretacijo, ki povečuje možnosti za zlorabo konoplje in njenih psihotropnih sestavin. Sklepe Odbora za zdravstvo Državnega zbora RS razumemo kot izrecno usmerjene v pravno in regulativno urejeno ter nadzorovano uporabo konoplje za zdravstvene potrebe.

Pri spreminjanju zakonodaje o konoplji je treba zagotoviti, da bo ta jasno in nedvoumno opredeljevala, kdaj se (industrijska) konoplja in izdelki iz nje smejo uporabljati v živilih in na drugih področjih (uporaba za krmo itd.); vanjo morajo biti vključena tudi priporočila iz Stokovnega mnenja glede varnosti živil, ki vsebujejo industrijsko konopljo in za zdravje sprejemljivih vsebnosti tetrahidrokanabinola in kanabidiola v živilskih izdelkih (http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/uporaba_industrijske_konoplje_v_zivilih_0.pdf), ki ga je izdal NIJZ.

Z vključitvijo tovrstnih določb v zakonodajo bo ukrepanje inšpekcijskih organov lahko bistveno bolj učinkovito.

3) Gojenje konoplje za medicinske namene

Pri urejanju gojenja konoplje je seveda treba upoštevati zahteve iz konvencij Združenih narodov o psihotropnih in narkotičnih snoveh.

Konoplja je rastlina, ki vsebuje sestavine z močnim psihotropnim učinkom, hkrati pa gre za zmes učinkovin, katerih učinkov še ne poznamo popolnoma. Zato je še toliko bolj pomembno,

da se za morebitno gojenje te rastline v RS postavijo natančno določeni pogoji in da gojenje poteka pod strogim strokovnim in varnostnim nadzorom. Pri tem gre izključno za konopljo za uporabo v medicini, kar zadeva tako parametre kakovosti pridelka kot tudi njegovih količin, ki se pojavijo v procesih pridelave, predelave in kasnejšega prometa z zdravilno učinkovino.

Gojenje mora, upoštevajoč zgoraj omenjene cilje in omejitve, potekati v skladu z načeli dobre kmetijske in nabiralne prakse (GACP) pod strogo nadzorovanimi pogoji. Gojiti se sme iz točno določenih varietet, katerih semenski izvor je preverjen in sledljiv. Da bi dobili rastlino z enako oz. primerljivo sestavo, se mora gojiti pri standardnih pogojih temperature, vlage, svetlobe in dovajanja vode ter gnojil (najbolje v rastlinjakih). Sadike oziroma rastline konoplje morajo biti označene s čipi. Določen mora biti čas setve in žetve.

Sušenje mora potekati predpisan čas v kontroliranih pogojih temperature in vlage.

Posušena droga mora biti v skladu s splošno monografijo Evropske farmakopeje Rastlinske droge preverjena glede organoleptičnih lastnosti, identifikacije, čistote (tuje snovi, izguba pri sušenju, mikrobiološka kakovost, kontrola težkih kovin, pesticidov, aflatoksinov in razgradnih snovi, npr. CBN) in določanja vsebnosti kanabinoidov (najmanj THC in CBD).

Metode preskušanja morajo biti validirane.

Tudi pakiranje mora potekati v nadzorovanih pogojih.

Poleg teh zahtev lahko Republika Slovenija v skladu z določbami ZZdr-2 določi dodatne zahteve in metode preverjanja parametrov kakovosti konoplje (npr. parametre stabilnosti) v obliki nacionalnega predpisa, ki velja do sprejetja monografije za konopljo v Evropski farmakopeji.

Določiti je treba pristojni nacionalni laboratorij za izvajanje rednih in izrednih kontrol kakovosti konoplje z ustreznim načrtom vzorčenja in operativnimi karakteristikami za zagotavljanje kakovosti celotnega pridelka. Zagotoviti je treba homogenost celotnega pridelka.

O vseh procesih od pridobitve semena do pakiranja droge, vključno z vsemi postopki preskušanja, je treba voditi natančne evidence.

Na ustrezen način je treba zagotoviti fizično in tehnično varovanje in zagotoviti IT-varnost.

Treba je zagotoviti, da se bo tako pridobljena rastlinska droga lahko prodajala le pooblaščenim poslovnim subjektom, ki imajo dovoljenje za proizvodnjo zdravil v skladu z določili ZZdr-2, in pooblaščenim lekarnam, distribucijo pa bi lahko izvajali le pooblaščeni imetniki dovoljenja za promet na debelo z zdravili v skladu z določili ZZdr-2.

Seveda obstaja tudi možnost, da konoplje ne bi gojili v Sloveniji, ampak bi posušeno drogo na predpisan način v skladu z ustreznimi sporazumi vnašali iz držav, ki imajo gojenje že dobro

urejeno in vzpostavljeno. JAZMP pri tem meni, da je urejena pridelava in predelava konoplje v Republiki Sloveniji, ki ustreza prej navedenim zahtevam, za Republiko Slovenijo perspektivno primernejša usmeritev, pod pogoji, da se ugotovi finančna izvedljivost in da se z aktiviranjem ustreznih virov, državnih institucij in določenih subjektov v pridelovalni, proizvodni in distribucijski verigi zagotovi izpolnjevanje zahtev, ki jih omenjamo v tem dokumentu.

Zaključek

Reševanje problematike uporabe konoplje v zdravstvene namene zahteva celovito in kompleksno obravnavo, saj sicer lahko nastane veliko nepopravljive škode. JAZMP je v skladu s svojimi pristojnostmi vključena v pripravo zakonodaje o uporabi konoplje v medicinske namene in se bo vključevala v vse regulativne, nadzorstvene in strokovne aktivnosti za zagotovitev dostopnosti konoplje standardizirane farmacevtske kakovosti ter za varno preskrbo pacientov v primerih, ko je to utemeljeno z medicinskimi razlogi, kar pomeni za uporabo na osebno odgovornost lečečega zdravnika, takrat ko drugi terapevtski pristopi niso uspešni.

Priporočene uradne spletne strani:

- https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/special/~/_media/CA79D52432AC4045A999C6C183FB173B.ashx
- <https://www.cannabisbureau.nl/english>