

INFORMAÇÃO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE SOBRE PRODUTOS À BASE DE CANÁBIS MEDICINAL

A canábis de uso medicinal consiste numa preparação a partir das flores da planta fêmea *Cannabis sativa L* e como se destina a fins terapêuticos, sendo avaliada pelas autoridades regulamentares, é designada como canábis medicinal.

A flor da planta canábis contém várias substâncias ativas diferentes, incluindo substâncias denominadas de canabinoides, como o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD). A composição específica determina como a canábis atua e quais os efeitos indesejáveis que podem ser causados. A canábis medicinal é uma preparação padronizada que obedece a rígidos requisitos de qualidade, estando aprovada pelo INFARMED, I.P.. Desta forma garante-se que a canábis medicinal tem uma composição consistente. A canábis medicinal é fabricada em cumprimento com elevados padrões de qualidade e de acordo com as Boas Práticas de Fabrico, garantindo a ausência de contaminação, a consistência de lote para lote e o controlo de qualidade.

1. NOME DO PRODUTO À BASE DE CANÁBIS MEDICINAL

Satalliv 10 mg/ml solução oral
CBD

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mililitro da solução contém 10 mg de canabidiol (CBD) (correspondendo no máximo a 14,3 mg de extrato mole com CBD), obtido da flor da planta *Cannabis Sativa L*.

A canábis medicinal é rotulada de acordo com a concentração de THC e CBD que o produto contém. Os produtos que contêm mais THC do que CBD são considerados ricos em THC, enquanto os produtos que contêm mais CBD do que THC são considerados ricos em CBD. A formulação rica em CBD é Satalliv 10 mg/ml solução oral CBD.

Lista completa de excipientes

Triglicéridos de cadeia média (TCM) e essência de menta (aromatizante)

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral obtida por extração da planta *Cannabis sativa L*.
Líquido amarelo a castanho.

4. INDICAÇÕES

A canábis medicinal apenas está indicada nos casos em que os tratamentos convencionais não produziram os efeitos esperados ou provocaram efeitos indesejáveis relevantes.

A composição específica do rácio de CBD:THC determina como a canábis funciona e quais os efeitos adversos que podem ser causados. A canábis medicinal não desempenha um papel na cura

de doenças, mas pode atenuar e aliviar os sintomas que estas causam, bem como ajudar a reduzir a dose e os efeitos indesejáveis provocados por outros medicamentos.

Lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis:

Formulações ricas em CBD ou equilibradas (CBD >> THC ou THC ≈ CBD)

- Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;
- Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
- Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster);
- Síndrome de Gilles de la Tourette.

Dado que Satalliv só está indicado em adultos, não apresenta a indicação para o tratamento de epilepsia e distúrbios convulsivos graves na infância, como as síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut.

Formulações ricas em THC (THC >> CBD)

- Glaucoma resistente à terapêutica;
- Síndrome de Gilles de la Tourette.

O médico prescritor deve fazer a avaliação do quadro clínico do doente e, em função das características da preparação à base da canábis de uso medicinal, decidir sobre a utilização da mesma, respetivas dosagens, devendo comunicar ao doente todas as instruções necessárias à sua correta utilização.

A via de administração oral pode demorar pelo menos 30 a 90 minutos até ao início da perceção dos efeitos e o efeito máximo pode perdurar durante mais tempo do que por vaporização, por exemplo até 8 horas ou mesmo até 24 horas, com o pico a poder ocorrer cerca de 2 a 4 horas após o consumo. Assim é importante no caso de ser necessário tomar mais do que uma administração no mesmo dia, espaçar as tomas entre 3 a 4 horas. Dado o início de ação mais lento e com maior duração, espera-se que administrar produtos à base de canábis por via oral seja mais útil para condições médicas crónicas ou situações em que se procure o controlo de sintomas por períodos de tempo mais longos. A via oral é também recomendada por não ser necessário recorrer à queima/vaporização, dado que nestas há produção de toxinas devido ao aquecimento.

5. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

O tratamento com Satalliv deve ser iniciado e supervisionado por um médico com competência especializada no tratamento do sintoma para o qual é prescrito. O médico deve alertar o doente para o risco de desenvolvimento de dependência e monitorizar periodicamente o doente.

Posologia

O tratamento com Satalliv deve ser iniciado com as doses mínimas a indicar pelo médico, devendo esta dose mínima ser ajustada lentamente em função dos efeitos farmacológicos obtidos e de eventuais efeitos secundários que possam ocorrer: “*start low and go slow*”, que significa começar por uma dose mais baixa e ir aumentando devagar. O período de titulação varia entre doentes, devendo ser feita a titulação da dose de forma individualizada. Recomenda-se que a toma das primeiras doses seja feita ao final do dia, para uma melhor gestão dos efeitos indesejáveis e na presença de um acompanhante que possa monitorizar o doente.

Recomenda-se uma titulação gradual e lenta, em intervalos de 2-3 dias a 4 semanas, até à obtenção de uma dose satisfatória, e com avaliação contínua da resposta individual do doente e com vigilância face ao aparecimento de eventuais efeitos indesejáveis que possam ocorrer.

Não exceder a dosagem máxima diária de Satalliv, dependendo do rácio CBD:THC e a relação prescrita.

Não deve ser excedido o limite de 40 mg/dia de CBD e de 30 mg/dia de THC.

Diferentes concentrações e proporções de THC e CBD têm diferentes efeitos clínicos, e a gama/diversidade de concentrações e proporções de THC:CBD disponíveis permitem ao médico a individualização da terapêutica.

A maioria dos doentes deve iniciar com a concentração recomendada de acordo com a indicação terapêutica prescrita. Todos os doentes devem então ser gradualmente titulados para uma dosagem acima, para atingir a dose mais baixa que controle adequadamente os sintomas do doente e/ou atinja os objetivos alvo da terapêutica, mantendo os efeitos adversos toleráveis ou inexistentes.

Antes do início do tratamento, o médico e o doente devem concordar com antecedência sobre os objetivos da terapêutica, levando em consideração o alívio nos sintomas (por exemplo, redução de 30% na dor) e a qualidade de vida. Os doentes devem ser informados de que a adesão ao regime posológico ao longo do tempo é essencial para uma eficácia ótima.

Posologia na dor crónica

Satalliv pode ser administrado na dor crónica de acordo com um dos três esquemas posológicos: esquema de rotina, esquema conservador, esquema rápido. Recomenda-se a consulta de um perito quando o médico e o doente considerem a possibilidade de uma dose superior a 40 mg de THC.

O período para a determinação da dose deve durar no máximo 3 meses e deve ser avaliado em relação aos resultados clínicos e o plano de tratamento esperado. Durante o tratamento, o doente deve ser mantido sob vigilância médica apertada.

Os efeitos terapêuticos e indesejáveis são frequentemente mais previsíveis em doentes com experiência prévia com canábis, enquanto os doentes que nunca contactaram com a canábis (doentes *naïves*) devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa possível e o seu escalonamento com precaução. Muitos dos doentes *naïves* manifestam efeitos indesejáveis com a dose inicial de 5 ou 10 mg de THC. Por conseguinte, estes doentes devem começar com a dose inicial mais baixa (2 mg de THC ou 5 mg de CBD, 1 a 2 horas antes de deitar) e aumentar a dose lentamente.

Esquema de rotina:

Canabinoide inicial	CBD predominante
Dose inicial	5 mg de CBD predominante, 2 vezes por dia
Escalonamento de CBD	Aumento do CBD predominante 10 mg/dia (dose diária total), a cada 2 a 3 dias
Quando adicionar THC	Se o doente não estiver a atingir os objetivos do tratamento quando a dose do CBD predominante é ≥ 40 mg/dia
Dose inicial de THC	2,5 mg de THC/dia
Escalonamento de THC	Aumentar 2,5 mg de THC a cada 2-7 dias até o doente atingir os objetivos ou até ao máximo de 40 mg/dia de THC*

* *Recorrer a uma consulta especializada se estiver a considerar > 40 mg/dia de THC*

O esquema de rotina para a dosagem e administração da canábis medicinal na dor crónica é recomendado para a maioria dos doentes. Por segurança, iniciar apenas com CBD e, em seguida, se necessário, é adicionar o THC numa dose baixa, ajustando-o às necessidades do doente. Durante a fase de escalonamento, a dose total diária de CBD e/ou THC pode ser dividida entre duas a quatro administrações.

Esquema conservador:

Canabinoide inicial	CBD predominante
Dose inicial	5 mg de CBD predominante, 1- 2 vezes por dia
Escalonamento de CBD	Aumento do CBD predominante 5-10 mg/dia (dose diária total), a cada 2 a 3 dias
Quando adicionar THC	Se o doente não estiver a atingir os objetivos do tratamento quando a dose do CBD predominante é ≥ 40 mg/dia
Dose inicial de THC	1 mg de THC/dia
Escalonamento de THC	Aumentar 1 mg de THC a cada 7 dias até o doente atingir os objetivos ou até ao máximo de 40 mg/dia de THC *

* *Recorrer a uma consulta especializada se estiver a considerar > 40 mg/dia de THC*

O esquema conservador para dosagem e administração de canábis medicinal na dor crónica é recomendado para os doentes que possam ser mais sensíveis aos efeitos dos fármacos, com comorbilidades complexas, polimedicados e/ou transtornos mentais.

Esquema rápido:

Canabinoide inicial	Balanço de THC:CBD
Dose inicial	2,5 mg – 5 mg de cada canabinoide, 1-2 vezes por dia
Escalonamento	Aumento de 2,5 mg-5 mg a cada 2-3 dias de cada canabinoide, 1-2 vezes por dia até os objetivos serem atingidos ou até ao máximo de 40 mg/dia de THC *

* *Recorrer a uma consulta especializada se estiver a considerar > 40 mg/dia de THC*

O esquema rápido para dosagem e administração de canábis medicinal na dor crónica é recomendado para doentes que necessitam de tratamento da dor intensa e tratamento paliativo.

Quanto às faixas etárias, a informação disponível indica não existir idade limite ou máxima para a administração de CBD. Em relação à administração de THC, a informação disponível é díspar quanto à idade mínima, tendo sido observado que o sistema nervoso humano não está totalmente desenvolvido até aos 25 anos de idade. Com base nas evidências atuais uma dose inicial mais baixa é recomendada em doentes idosos, pois podem apresentar um aumento dos efeitos hipotensores neuropsiquiátricos e posturais.

O objetivo clínico da administração de canábis de uso medicinal não se deve limitar a pontuações da dor e deve ser considerada a melhoria da função e qualidade de vida.

A administração por via oral de uma associação THC/CBD (proporção 1:1, ou predominante em CBD) mostrou melhor equilíbrio benefício-segurança. De acordo com as evidências atuais, a dose ideal varia entre 2,5 e 5 mg de cada canabinoide, uma ou duas vezes por dia, podendo aumentar até 40 mg/dia. No entanto, o aumento da dose por via oral de CBD de 60 a 400 mg/dia não pareceu estar associado a um aumento da frequência de efeitos adversos, e há evidência de benefícios terapêuticos em doses até 300 mg ou mais de CBD (administração por via oral).

Posologia na espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula

Dosagem: CBD:THC (1:1), 10 mg de CBD e 10 mg de THC, se necessário aumentar até 25 mg de cada.

Satalliv está apenas indicado para doentes com espasticidade que não respondem de forma adequada a outra medicação antiespástica e a resposta deve ser avaliada após quatro semanas de tratamento. Se não se observar uma melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados com a espasticidade durante o ensaio inicial da terapêutica o tratamento deve ser suspenso.

Posologia nas náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C)

Dosagem: CBD:THC (1:1), 10 mg de CBD e 10 mg de THC, se necessário aumentar até 25 mg de cada.

A dose inicial de tratamento nesta indicação é de (5 mg THC+5 mg CBD)/m², com ajuste da dose com base na área de superfície corporal, administrada 1 a 3 horas antes da administração da quimioterapia. Por exemplo, para um indivíduo com uma superfície corporal de 1,7 m², inicia-se o tratamento com 8,5 mg de THC + 8,5 mg de CBD. A dose pode ser aumentada, no sentido de administrar (5+5) mg/m² adicionais a cada 3 a 4 horas após a administração da quimioterapia, para um máximo de 3 ou 4 doses/dia, sem ultrapassar o limite de 30 mg de THC por dia). Se a dose de 5 mg/m² por toma mostrar-se ineficaz e, na ausência de efeitos indesejáveis significativos, a dose pode ser aumentada para (7 mg+ 7 mg)/m².

A dose pode ser titulada de forma assimétrica, no sentido de serem administrados (5 mg de THC + 5 mg de CBD)/m² antes da quimioterapia/radioterapia e aumentar para (10 mg de THC + 10 mg de CBD)/m² duas horas após a sessão. No entanto, deve-se ter cautela no escalonamento da dose, pois a incidência de sintomas psiquiátricos perturbadores aumenta com o aumento da dose.

Posologia na estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA

O tratamento deve iniciar-se com 2,5 mg de THC e 2,5 mg de CBD, administrados antes do almoço. Aumentar ao final de 5 dias para duas tomas diárias de 2,5 mg de THC e 2,5 mg de CBD,

sendo uma antes do almoço e outra antes do jantar, para perfazer uma dose diária máxima de 5 mg de THC e de 5 mg de CBD. O doente pode desenvolver efeitos centrais transitórios (tonturas, confusão, sonolência), os mesmos geralmente tendem a desaparecer ao final de 2 ou 3 dias de tratamento.

Para os doentes intolerantes à dose de 5 mg de THC e de 5 mg de CBD diários, se os sintomas centrais forem graves ou persistentes, a dose deve ser reduzida para 2,5 mg de THC e 2,5 mg administrados em dose única antes do jantar ou ao deitar.

Com base na resposta clínica e tolerabilidade individual do doente, e na ausência de efeitos indesejáveis, a dose pode ser aumentada em incrementos semanais para um total de 20 mg de THC+ 20 mg de CBD por dia, administrados em doses fracionadas.

Posologia no Síndrome de Gilles de la Tourette

Nos adultos diagnosticados com Síndrome de Gilles de la Tourette que manifestem um distúrbio funcional significativo no seu dia a dia e que não responderam a tratamentos convencionais, podem iniciar o tratamento com a dosagem de THC:CBD 10:2, e conforme a resposta e efeitos indesejáveis, podem titular o tratamento com as formulações ricas em THC (Dosagem: THC:CBD 10:10, 15:3 e 20:4), devendo ser realizada uma monitorização próxima.

Posologia no glaucoma resistente à terapêutica

CBD parece não ser efetivo a reduzir a pressão intraocular, pelo que se recomenda apenas a utilização de THC isoladamente.

Deve iniciar-se o tratamento com 1 mg de THC diário. A titulação adicional deve ser feita de forma gradual, com incrementos ao fim de cada 5 a 7 dias de 2 mg de THC diários, mediante tolerabilidade e resposta individual. A dose diária máxima recomendada é de 30 mg de THC/dia, a qual deve ser dividida por várias doses.

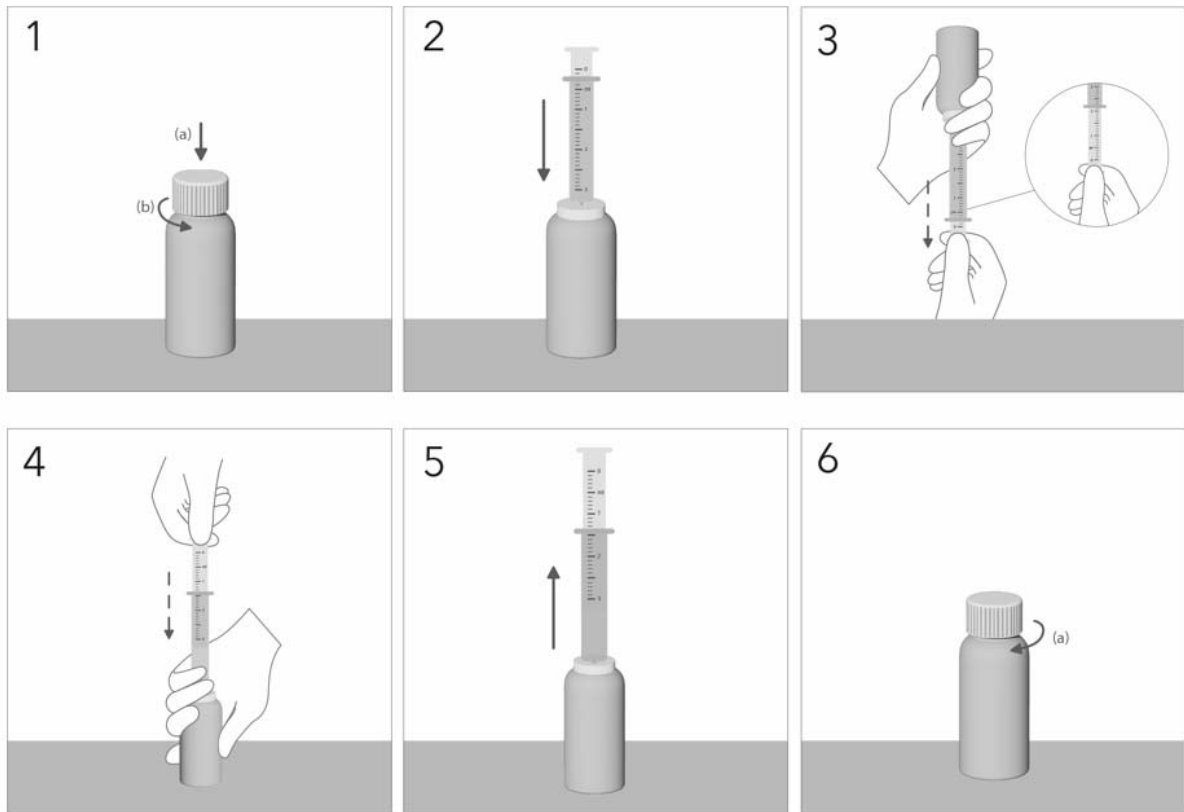
Modo de administração

Via oral.

Os canabinoides orais não devem ser tomados com alimentos.

Instruções de utilização

Na embalagem encontra-se um frasco com adaptador e uma seringa doseadora com a capacidade máxima de 1 ml ou 3 ml, em que o êmbolo tem uma marcação de 0,1 a 0,1 ml, até ao máximo de 1 ml ou 3 ml, respetivamente.



1. Abrir o frasco pressionando a tampa para baixo e simultaneamente rodando-a no sentido da seta, ao contrário dos ponteiros do relógio.
2. Com o frasco na vertical e direito, inserir a seringa doseadora limpa e seca até ficar bem fixa no adaptador do frasco.
3. Inverter o frasco cuidadosamente e puxar o êmbolo da seringa lentamente até obter a quantidade necessária em mililitros, quando a marcação do êmbolo é visível imediatamente por baixo do final do corpo da seringa. Caso a dose necessária seja superior à capacidade da seringa, deve-se repetir os passos 2 a 5.
4. Colocar o frasco direito na vertical. Caso seja necessário ajustar a dose por ter enchido de mais a seringa, empurrar o êmbolo até à quantidade necessária em mililitros. Caso o conteúdo da seringa tenha muitas bolhas de ar, retirar todo o conteúdo da seringa, empurrando o êmbolo até ao fim e voltar a repetir o passo 3.
5. Retirar a seringa doseadora do adaptador cuidadosamente, puxando-a para fora, segurando a seringa pelo corpo e não pelo êmbolo.
6. Fechar o frasco, rodando a tampa no sentido da seta, igual aos ponteiros do relógio.

Pode-se tomar a dose diretamente da seringa doseadora, esvaziando o conteúdo da seringa no interior da boca.

Após a toma, seringa deve ser lavada e seca e colocada, juntamente com o frasco, na embalagem de origem.

Descontinuação

Se o doente não conseguir encontrar uma dosagem que atinja o objetivo terapêutico com efeitos indesejáveis mínimos ou toleráveis (mesmo após alterar a dose ou alterar para uma proporção diferente de THC:CBD), o tratamento com Satalliv deve ser descontinuado. Se o doente apresentar sinais de uso indevido ou dependência, o tratamento com canábis medicinal deve ser interrompido e, deve ser consultado um especialista. Recomenda-se reduzir gradualmente a dose ao longo do tempo, realizando um processo de titulação descendente. Poderá ser necessária uma titulação descendente mais lenta ou mais rápida, conforme clinicamente indicado, de acordo com o parecer do médico.

Nos doentes que continuam a alcançar uma relação risco-benefício favorável com canábis medicinal para uma condição crónica, não há duração máxima de terapêutica.

Doses esquecidas

Em caso de uma ou mais doses em falta, as doses em falta não deverão ser compensadas. A toma da dose deverá ser retomada de acordo com o calendário de tratamento existente. Em caso de mais de 7 dias de doses em falta, deverá ser iniciada uma nova titulação para a dose terapêutica.

Populações especiais

Idosos

Os doentes idosos podem ter uma maior predisposição para desenvolverem algumas reações adversas do SNC como sonolência ou tontura. Devem tomar-se precauções em termos de segurança pessoal, como o risco de queda, preparação de alimentos e bebidas quentes.

População pediátrica

A utilização de Satalliv não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Em casos extremos, o tratamento de crianças e adolescentes deve ser ponderado com muito cuidado. Os riscos e benefícios da utilização nos adultos jovens dos 18 aos 25 anos devem ser avaliados pelo médico.

Doentes com compromisso hepático

Com base nas evidências atuais uma dose inicial mais baixa é recomendada em doentes com compromisso hepático, pois podem apresentar um aumento dos efeitos hipotensores neuropsiquiátricos e posturais.

6. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na lista de excipientes na secção 2. ou a qualquer canabinoide.

Doentes com antecedentes conhecidos ou suspeitos ou com antecedentes familiares de esquizofrenia, ou de outras doenças psicóticas, antecedentes de perturbação grave da personalidade, de ansiedade grave, história de dependência ou abuso de drogas ou de álcool, ou outra perturbação significativa do foro psiquiátrico com exceção da depressão associada à doença subjacente.

Doentes com menos de 18 anos estão contraindicados à toma de formulações contendo THC devido aos efeitos potencialmente adversos no cérebro em desenvolvimento.

Mulheres grávidas, que planeiam engravidar ou a amamentar.

Doentes com doenças graves hepáticas ou renais.

Doentes com doença cardiovascular grave instável.

7. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Tonturas de intensidade ligeira ou moderada ocorrem com mais frequência nas primeiras semanas de tratamento.

Após a introdução da dose inicial de THC, foram observadas alterações da frequência do pulso (taquicardia) e da pressão arterial, incluindo episódios de hipotensão postural, pelo que é essencial precaução durante a titulação da dose inicial e especialmente em doentes com doença cardiovascular pré-existente.

Nos homens que planeiam ter filhos a curto prazo deve ser ponderada sua utilização, devido ao efeito potencial na fertilidade.

O THC afeta o sistema nervoso central (SNC) e pode desencadear mudanças de humor, alterações cognitivas e na memória, alterações no controlo de impulsos, ansiedade, alteração da perceção da realidade, ou sentido do tempo e ideias paranoides. Os efeitos do SNC parecem estar relacionados com a dose, aumentando a sua probabilidade de ocorrência com doses mais elevadas de THC, enquanto em doses baixas são geralmente de intensidade ligeira a moderada e bem tolerados. Os efeitos do SNC variam entre os doentes e podem ser resolvidos através da diminuição da dose, aumentando o intervalo entre doses ou através da descontinuação terapêutica.

THC pode produzir dependência física e psicológica e apresenta potencial de abuso. Qualquer doente que não possa ser adequadamente monitorado após o início do tratamento não deve ser tratado com canábis medicinal. O risco psiquiátrico de longo prazo permanece mal caracterizado devido à falta de dados, particularmente de ensaios clínicos. Psicose, depressão e outros transtornos psicológicos provavelmente aumentarão em utilizadores de canábis medicinal de longo prazo, pelo que é importante que indivíduos suscetíveis não sejam expostos.

Em doentes com espasticidade diminuída e força muscular insuficiente para manter a postura ou a marcha, existe um risco de aumento da incidência de quedas. Além de um risco acrescido de quedas, as reações adversas sobre o SNC, particularmente nos doentes idosos, poderão ter potencialmente um impacto sobre vários aspetos da segurança pessoal, como por exemplo, a preparação de alimentos e bebidas quentes.

O uso concomitante de produtos de canábis com outros depressores do SNC ou com bebidas alcoólicas pode aumentar o risco de sedação e sonolência.

Uma vez que está descrito que extratos de *Cannabis sativa* podem reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais, recomenda-se que mulheres em idade fértil que utilizem contraceptivos hormonais e que estejam a tomar Satalliv, devam utilizar um método contraceptivo adicional durante toda a terapêutica.

População com alto risco de efeitos adversos

Deve ser dada especial atenção a subgrupos específicos com maior risco de reações adversas ou interações medicamentosas, tais como os que administram tratamento com agonistas opiáceos, mulheres grávidas, doentes a tomar medicação concomitante e doentes com antecedentes de doença cardíaca ou psicose. A exposição a longo prazo ao THC parece reduzir os níveis de hormonas nas mulheres (por exemplo, hormona luteinizante, hormona folículo-estimulante, prolactina e hormona do crescimento); também, mulheres com níveis mais elevados de estrogénio parecem serem mais sensíveis aos efeitos da canábis medicinal.

Os doentes com insuficiência hepática ou renal ligeira ou moderada que tomem THC devem ser monitorizados.

População idosa

Devido ao metabolismo mais lento em idosos, é provável maior sensibilidade aos efeitos farmacológicos. Podem ocorrer efeitos indesejáveis nos sistemas nervoso central e cardiovascular, como um aumento dos efeitos hipotensores neuropsiquiátricos e posturais, pelo que o tratamento deve ser iniciado em doses muito baixas e ajustado muito lentamente.

População pediátrica

THC: Não se recomenda a administração de canábis medicinal contendo THC em crianças com idade inferior a 18 anos, no sentido de evitar a exposição e dependência à canábis e qualquer impacto no desenvolvimento cerebral, bem como reduzir o risco de desenvolvimento de sintomas psicóticos ou depressivos. Dado que CBD tem um efeito protetor à resposta psicoativa de THC, é recomendada a toma de produtos com elevado rácio CBD:THC.

CBD: A administração de CBD (purificado) está aprovada em pediatria, no entanto a utilização de extrato de CBD isolado exige precaução e não se recomenda na população pediátrica, exceto quando o benefício potencial para o doente é claramente superior ao potencial risco.

Compromisso hepático

A análise PK também foi realizada para metabólitos de CBD, revelando que a biotransformação de CBD em 7-COOH-CBD (metabolito inativo) também é reduzida em indivíduos com compromisso hepático grave.

O CBD não exige ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. A exposição ao CBD aumentou em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave, bem como os seus metabólitos (ainda que em menor escala), podendo originar um aumento dos efeitos hipotensores neuropsiquiátricos e posturais. Assim, requer uma dose mais baixa em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave (ajuste da dose para metade da dose máxima recomendada).

Os doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada que tomem THC devem ser monitorizados.

Compromisso renal

Os efeitos dos canabinoides nos rins – que também expressam os recetores CB1 e CB2 – não são bem compreendidos e não existem estudos disponíveis em indivíduos com doença renal crónica. Por conseguinte, as recomendações para esta população em particular são geralmente extrapoladas a partir de indivíduos com uma função renal normal. No geral, a evidência foi insuficiente para apoiar a utilização destas terapêuticas em indivíduos com compromisso renal.

Doença cardíaca

Em doentes com risco cardiovascular, a influência da canábis medicinal na frequência cardíaca deve ser monitorizada devido ao risco aumentado de precipitação de angina, enfarte do miocárdio ou cardiomiopatia. A utilização da canábis para a dor crónica está associada a algum risco de problemas cardíacos.

A função cardíaca deve ser avaliada antes do início do tratamento e monitorizada durante o tratamento com canabinoides (por exemplo, através do eletrocardiograma).

Condições neuropsiquiátricas

Os doentes que tomem medicação concomitante para **condições neuropsiquiátricas** (por exemplo, benzodiazepinas, opiáceos e antidepressivos tricíclicos) devem estar sob vigilância clínica apertada, devido a um possível declínio neuropsicológico agravado pelos canabinoides.

Riscos agudos do THC

Em alguns doentes, o efeito psicoativo de THC pode intensificar a percepção sensorial de forma agradável e conferir uma sensação de bem-estar. Em alguns casos, o efeito psicoativo pode-se transformar numa disforia associada à ansiedade e ao pânico. Para indivíduos com predisposição para transtornos psicóticos, o THC pode causar ou favorecer convulsões psicóticas.

Em doentes com doença cardíaca, o THC deve ser usado com cuidado e sob supervisão médica porque aumenta a frequência cardíaca e pode influenciar a pressão arterial.

Riscos a longo prazo do THC

Decorrem discussões controversas sobre os efeitos a longo prazo sobre a cognição e a memória no consumo de THC. Presume-se que só terá um efeito negativo no caso do consumo intenso e a longo prazo.

Lesões cerebrais como as que ocorrem com o consumo elevado de álcool não puderam ser determinadas neste contexto. No entanto, tem sido demonstrado que o uso de THC pode ter um impacto negativo sobre o desenvolvimento durante a puberdade. Portanto, recomenda-se que o tratamento a longo prazo em pacientes na idade da puberdade seja cuidadosamente considerado. As mulheres grávidas ou a amamentar também devem ser desencorajadas de serem tratadas com canábis.

Além disso, o consumo a longo prazo de canábis pode levar a uma ligeira dependência psicológica e física. No caso de um tratamento médico com doses baixas de canábis, é muito improvável, embora não completamente descartada.

Embora raro, o síndrome de hiperemese por canabinoides (SHC) deve ser avaliado em utilizadores crónicos de canabinoides,

8. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Ainda não há evidências suficientes sobre a interação com outros medicamentos e efeitos consequentes.

Interações farmacocinéticas

Podem ocorrer interações com medicamentos metabolizados pelo citocromo P450, especialmente com medicamentos substratos, indutores ou inibidores das isoenzimas CYP2C9 (THC), CYP2C19 (CBD) e CYP3A4 (THC e CBD).

Os medicamentos inibidores das isoenzimas CYP3A4 tais como macrólidos (como claritromicina e eritromicina), antimicóticos (como itraconazol, fluconazol, cetoconazol e miconazol), inibidores da proteinase do VIH (como ritonavir) e verapamil, podem levar a um aumento dos níveis plasmáticos de CBD e THC.

Medicamentos indutores tais como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, efavirenz, rifabutina, troglitazona bem como o uso de hipericão (erva de S. João) podem reduzir a biodisponibilidade de CBD e THC.

Pode ser necessário o ajuste da dose.

É possível que fortes inibidores do CYP2C9 (por exemplo, amiodarona, clopidogrel, fluconazol, fluorouracilo, metronidazol, sulfametoxazol e ácido valproico) possam levar a níveis mais altos de

THC. Da mesma forma, é possível que fortes indutores de CYP2C9 (por exemplo, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, rifabutina, erva de São João) possam levar a níveis mais baixos de THC. O CBD pode inibir a CYP2C9, a enzima envolvida no metabolismo da varfarina, recomendando-se precaução e monitorização aquando da administração concomitante.

É possível que fortes inibidores do CYP2C19 (por exemplo, cloranfenicol, clopidogrel, efavirenz, esomeprazol, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, modafanil, omeprazol, oxacarbazepina, voriconazol) possam levar a níveis mais elevados de CBD. Indutores fortes do CYP2C19 (por exemplo, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, erva de São João) podem levar a níveis mais baixos de CBD.

O uso de CBD concomitantemente com clobazam (medicamento antiepilético) pode afetar a metabolização por CYP2C19, aumentando a incidência de sonolência e sedação em doses superiores à dose máxima recomendada de canábis medicinal. No entanto, deverá ser considerada a redução na dose de clobazam caso se observe sonolência ou sedação quando o clobazam é coadministrado com canabidiol.

Está descrito que o uso concomitante de canabidiol e valproato aumenta a incidência de elevações de enzimas transaminases.

Observou-se que a canábis medicinal induz as enzimas metabolizadoras de contraceptivos orais e transportadores *in vitro*, podendo reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais com ação sistémica. As mulheres que usam contraceptivos hormonais com ação sistémica devem usar adicionalmente um método contraceptivo de barreira.

Quer o THC quer o CBD ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas e, portanto, podem deslocar outros fármacos ligados a estas proteínas. Deste modo pode ocorrer uma interação farmacocinética com medicamentos como a varfarina, ciclosporina ou anfotericina B.

Em caso de interrupção da utilização de qualquer um destes medicamentos, pode ocorrer um aumento da biodisponibilidade de canábis medicinal, podendo ser necessário ajustar a dose.

Interações farmacodinâmicas

Depressores do SNC

Deve ter-se cuidado com hipnóticos, sedativos, opioides e medicamentos com efeitos hipnóticos potenciais porque pode existir um efeito aditivo sobre a sedação e os efeitos relaxantes musculares, devido à possibilidade de ocorrer uma diminuição do tónus e potência muscular que produz um maior risco de quedas, aumentando o risco ou a gravidade de sonolência, tontura, fadiga e ataxia ou equilíbrio prejudicado. Efeitos depressores do SNC estão também identificados na toma concomitante de canábis e benzodiazepinas e barbitúricos, com comprometimento da função cognitiva. A descontinuação destes medicamentos ou a redução da dose deve ser um objetivo da terapêutica com canábis medicinal.

A canábis medicinal pode interagir com o álcool afetando a coordenação, concentração e capacidade de responder rapidamente. As bebidas alcoólicas devem ser sempre evitadas durante a utilização de canábis medicinal, sobretudo no início do tratamento ou quando se altera a dose. Os doentes devem ser advertidos de que se beberem álcool enquanto estiverem a utilizar Satalliv estarão a potenciar os efeitos depressores sobre o SNC e o risco de quedas.

Relaxantes musculares

A coadministração de fármacos antiespasmódicos (benzodiazepínicos, baclofeno) pode potenciar uma redução do tónus muscular, o que pode levar a um maior risco de quedas e lesões.

Medicamentos anti-hiperglicêmicos

A canábis medicinal pode ter um efeito aditivo na redução dos níveis séricos de glicose quando administrada com anti-hiperglicêmicos. Pode ser necessário o ajuste da dose de anti-hiperglicêmico, particularmente no início do tratamento com canábis medicinal e após qualquer aumento de dosagem.

Anti-hipertensivos

A canábis medicinal pode ter um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando administrados com anti-hipertensivos. Pode ser necessário o ajuste da dose de anti-hipertensivos, particularmente no início do tratamento com canábis medicinal e após qualquer aumento de dosagem.

Medicamentos anticolinérgicos

A canábis medicinal pode ter um efeito aditivo (por exemplo, aumento da boca seca, sonolência, taquicardia e tonturas), quando administrados com medicamentos anticolinérgicos, como antidepressivos tricíclicos e anti-histamínicos usados para alergias.

Simpaticomiméticos

A canábis medicinal pode ter um efeito aditivo (por exemplo taquicardia, aumento da pressão arterial), quando administrados com medicamentos simpaticomiméticos, incluindo medicamentos administrados topicamente no nariz ou nos olhos, que têm potencial para absorção sistêmica.

Se a qualquer momento o doente experimentar quaisquer efeitos indesejados inesperados, deve parar imediatamente o tratamento e consultar o médico.

9. FERTILIDADE, GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

Fertilidade

Na literatura, o uso de canábis tem sido associado a uma diminuição na quantidade e qualidade do esperma. Os homens e as mulheres com intenção de serem progenitores devem tomar precauções contraceptivas fiáveis durante a terapêutica e durante três meses após descontinuação da terapêutica. As doentes que tomam contraceptivos hormonais devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo de barreira fiável, adicional, alternativo, não hormonal, durante a terapêutica com canábis medicinal.

Gravidez

Como medida de precaução Satalliv está contraindicado durante a gravidez.

Aleitamento

O THC pode passar para o leite materno e afetar o bebé, pelo que Satalliv é contraindicado durante o aleitamento.

Não existem dados clínicos sobre a presença de CBD ou dos seus metabolitos no leite humano, efeitos sobre a criança lactente ou efeitos na produção de leite, mas estudos em animais revelaram alterações toxicológicas nos animais lactentes, quando a mãe é tratada com CBD. Como o CBD se liga fortemente às proteínas poderá, provavelmente, passar livremente do plasma para o leite, assim a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento, como precaução.

Mulheres que estejam grávidas, que planeiam engravidar, e/ou amamentar não devem tomar Satalliv.

10. EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS

Os efeitos da canábis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis, pois pode provocar sonolência e sedação, mesmo com a toma de formulações contendo apenas CBD. O THC pode provocar sonolência ou tonturas e afetar as capacidades cognitivas. Tais efeitos poderão afetar a concentração, a coordenação, retardar o tempo de reação e assim prejudicar as capacidades motoras. Estes efeitos podem ser ainda aumentados aquando da toma de outros medicamentos.

A canábis medicinal pode produzir efeitos indesejáveis como tonturas e sonolência que podem alterar a capacidade de decisão e o desempenho de tarefas especializadas. Os doentes não devem conduzir ou operar máquinas enquanto são tratados com canábis medicinal.

Existem algumas evidências de que o consumo de canábis (principalmente, no uso recreativo) pode ter impacto nas capacidades de condução, especialmente quando associado ao consumo de álcool. No entanto, não existe informação disponível sobre os mesmos efeitos com medicamentos à base de canábis. Como uma abordagem conservadora, é altamente recomendável que os doentes estejam em terapia estável por 5-7 dias antes de conduzir, ou não conduzam ou trabalhem com equipamento, devido ao impacto na capacidade de julgamento, estado de alerta e cognição.

11. EFEITOS INDESEJÁVEIS

As informações sobre os efeitos indesejáveis associados ao consumo terapêutico de canábis são limitadas. Os doentes geralmente toleram bem a utilização de canábis medicinal. Uma dosagem baixa muitas vezes fornece alívio suficiente, minimizando a ocorrência de efeitos indesejáveis. As reações adversas são geralmente resultado de uma dosagem alta ou do uso combinado com outra substância como o álcool que intensifica os efeitos indesejáveis. É importante sublinhar que os efeitos tóxicos e farmacológicos dos canabinoides podem sobrepor-se, devido à pequena janela terapêutica de THC, que é o principal responsável pela maioria dos efeitos indesejáveis.

As boas práticas recomendam iniciar a terapêutica com canábis medicinal com doses baixas e aumentá-las lentamente, no sentido de se determinar a dose eficaz minimizando efeitos indesejáveis.

Reações adversas agudas

As reações adversas agudas mais frequentes da canábis medicinal no início do tratamento são tonturas leves a moderadas, sonolência e cansaço/fadiga. É provável que os doentes se sintam especialmente cansados no início da terapêutica, efeito este que é frequentemente associado à sonolência. Os doentes devem ser informados de que se trata de uma reação normal na fase de titulação da dose e geralmente resolvem-se em alguns dias, mesmo com a continuação do tratamento. Outras reações frequentes são a redução da pressão arterial, aumento do pulso ou diminuição dos níveis de glicose no sangue. Os doentes podem sentir um batimento cardíaco ou pulso acelerado, ou palpitações, desmaios, náuseas, sudorese, tremores, fraqueza por causa da baixa pressão arterial ou baixos níveis de glicémia. Nesses casos os doentes podem ser aconselhados a tomar Satalliv junto às refeições para prevenir esses sintomas. Os doentes diabéticos devem consultar o endocrinologista.

Outras possíveis reações adversas agudas da canábis medicinal são semelhantes à intoxicação e incluem:

- perturbação da atenção, memória e capacidade de decisão, equilíbrio e coordenação motora prejudicados, euforia, percepção alterada de tempo e espaço ou sensação intensificada, desorientação, confusão, sentir-se embriagado, ter pensamentos anormais como sentir-se "muito alto"
- episódios de ansiedade semelhantes a um ataque de pânico, paranoia (perda de contato com a realidade), alucinações (ver ou ouvir coisas que não existem)
- quedas, perda de controle dos movimentos corporais
- dor de estômago, xerostomia, olhos secos, visão turva, boca seca, irritação da garganta
- náuseas, vômitos
- aumento do apetite.

No entanto, é improvável que a canábis com alto teor de CBD e baixo teor de THC leve à euforia, comprometimento cognitivo e alteração da percepção.

Uma dose alta de THC, pode resultar em sensação de confusão, ansiedade ou pânico. Doses muito altas de THC podem desencadear psicose/paranoia/alucinações/delírios, especialmente em doentes de risco. Tais eventos adversos geralmente determinam a descontinuação da canábis medicinal.

Reações adversas a longo prazo

O uso a longo prazo pode aumentar o risco de:

- desencadear ou agravar transtornos psiquiátricos e/ou de humor (esquizofrenia, psicose, ansiedade, depressão, transtorno bipolar)
- aumentar o risco de desenvolver infecções respiratórias ou tosse crônica (quando se é fumador)
- diminuir a contagem de espermatozoides, concentração e motilidade, e aumentar a morfologia anormal do esperma
- impacto negativo no desenvolvimento comportamental e cognitivo de crianças nascidas de mãe que consumiram canábis durante a gravidez
- afetar negativamente as funções cognitivas (capacidade de pensar e tomar decisões)
- levar a uma diminuição em um ou mais dos efeitos da canábis (tolerância)
- levar a sintomas do tipo de abstinência quando o uso é abruptamente interrompido ou descontinuado.

Como precaução, é geralmente recomendado implementar uma titulação descendente gradual ao descontinuar a terapêutica.

A maioria dos efeitos de longo prazo acima citados foram demonstrados em utilizadores recreativos de canábis, e não se pode presumir que o mesmo nível de risco exista para doentes que usam canábis medicinal. O risco é mitigado por exemplo, com o início na idade adulta da terapêutica com canábis medicinal contendo THC, titulação gradual da dose, uso moderado e com menor percentagem de THC e dando primazia a formulações ricas em CBD e ajuste da dose de medicação concomitante.

Os sintomas de abstinência podem incluir:

- raiva ou agressão, irritabilidade, ansiedade, pesadelos, sonhos estranhos, insónia, perturbações do sono, desejo de consumo, dor de cabeça, inquietação, e diminuição do apetite ou perda de peso, humor deprimido, calafrios, dor de estômago, tremores e sudorese
- - resultar em dependência psicológica, que se caracteriza pela falta de controlo sobre o uso de drogas, uso compulsivo, uso continuado apesar dos danos e desejo de consumo.

Estima-se que cerca de 9% dos utilizadores de canábis tenham um "distúrbio do uso", que pode incluir abuso e dependência. As taxas de abuso são maiores em doentes que iniciaram na adolescência e nos utilizadores frequentes (20%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização de colocação no mercado de uma preparação à base de canábis é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa,

Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

12. SOBREDOSAGEM

THC: Os sintomas da sobredosagem com THC podem incluir depressão, ansiedade, pânico, desmaios, diminuição da coordenação motora, letargia, paranoia, delírio, alucinações, alterações do ritmo cardíaco. De uma forma geral, estes sintomas desaparecem em poucas horas.

Não há evidência documentada de morte exclusivamente atribuível à *overdose* de canábis até a data, provavelmente porque a expressão de recetores CB1 nas regiões do tronco cerebral responsáveis pelo controlo respiratório e cardiovascular é reduzida. Usando valores de DL50 de roedores para administração oral, a dose letal equivalente de THC em humanos foi extrapolada para ser > 15000 mg. Usando uma amostra de canábis que contém 20% de THC como exemplo, seria necessário ingerir oralmente 75000 mg de canábis para atingir essa quantidade, que é muito maior que a quantidade diária consumida por um grande consumidor de canábis. No entanto, uma *overdose* de canábis e THC pode produzir danos mentais e efeitos físicos potencialmente significativos dependentes da dose, tipicamente tonturas, sedação, intoxicação (euforia), comprometimento cognitivo, comprometimento transitório dos sentidos e funções perceptivas, boca seca, hipotensão ou aumento da frequência cardíaca.

CBD: A experiência em doses mais elevadas do que a dose terapêutica recomendada é limitada. Foram notificados casos de diarreia e sonolência ligeiras em participantes adultos saudáveis a tomarem uma dose única de 6000 mg; o que iguala uma dose de mais de 85 mg/kg para um adulto de 70 kg. Estas reações adversas foram transitórias.

Em caso de sobredosagem, o tratamento deverá ser sintomático e de suporte, incluindo a monitorização dos sinais vitais.

13. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O efeito farmacológico está relacionado principalmente com a ação no sistema endocanabinoide, nos receptores canabinoides (CB₁ e CB₂), presentes nos sistemas nervoso central e periférico.

O recetor CB₁ está presente no sistema nervoso central (por exemplo, córtex cerebral, hipocampo, amígdala, gânglios da base, substância negra, medula, interneurónios espinhais), mas também no baço, coração, pulmões, trato gastrointestinal, rins, bexiga e órgãos reprodutivos. Os receptores CB₂ estão concentrados em células do sistema imunológico, como leucócitos e baço, mas também em astrócitos de células nervosas células. Estes receptores podem desempenhar um papel na atividade imunossupressora do THC.

O recetor CB₁ desempenha um papel importante a nível da modulação dos neurotransmissores de forma a manter a homeostase na saúde e na doença, impedindo o desenvolvimento de atividade neuronal excessiva no sistema nervoso central. Os receptores CB₁ podem mediar a inibição da libertação contínua de vários transmissores excitatórios e inibitórios diferentes, por exemplo, acetilcolina, noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato, D-aspartato e colecistocinina. Os endocanabinoides parecem desempenhar um papel como mensageiros sináticos retrógrados.

Os receptores canabinoides são predominantemente localizados pré-sinaticamente em vez de possinaticamente, pelo que modulam respostas através do controlo da libertação de neurotransmissores. Estudos recentes mostraram que o THC diminui a sensibilidade à dopamina no centro de recompensa no cérebro, principalmente no sistema mesolímbico.

O THC é um agonista parcial de ambos os receptores CB₁ e CB₂ e é responsável pelos efeitos psicoativos

da canábis devido à sua ação central no recetor CB₁, sendo o principal responsável pelos efeitos secundários centrais mediados pelo recetor CB₁. O THC também atua em outros alvos como canais iónicos e enzimas com potencial analgésico, antiemético, anticinético, estimulante do apetite e efeitos hipotensivos da pressão intraocular. Existem também outros receptores do sistema endocanabinoide que provavelmente estarão envolvidos na multiplicidade de processos e mecanismos de ação (como TRPA1 e TRPV2).

O CBD não causa comprometimento psicomotor ou cognitivo, pois tem afinidade relativamente fraca para os receptores CB₁, mas afeta a atividade de outros alvos como canais iónicos, receptores e enzimas.

Os alvos moleculares de CBD com evidências plausíveis de envolvimento em efeitos terapêuticos são por exemplo, canal 1 aniónico dependente de voltagem (envolvido no transporte de iões, como o cálcio, e múltiplos metabolitos, incluindo o difosfato de adenosina) da mitocôndria, recetor 55-GPR55 acoplado à proteína G, CaV3.x), associados a níveis de cálcio intracelular, seja regulação ou resposta em cascata à mudança dos seus níveis. Como resultado, CBD apresenta potencial anti-inflamatório, analgésico, antiemético, antipsicótico, anti-isquémico, ansiolítico e antiepiléptico. Um dos principais efeitos de CBD é a capacidade de modular os efeitos ansiogénicos e psicoativos do THC.

As regiões do cérebro com níveis mais altos de expressão do recetor CB₁ incluem bolbo olfatório, hipocampo, gânglios da base e cerebelo. A expressão moderada do recetor CB₁ é encontrada no

córtex cerebral, septo, amígdala, hipotálamo e partes do tronco cerebral e no corno dorsal da medula espinhal.

Ao interagir no recetor CB₁, o THC altera a percepção e o humor, perturba a aprendizagem e a memória. Efeitos centrais adicionais do THC são uma rutura do comportamento psicomotor, psicose e perda de percepção do tempo, bem como deficiência na coordenação de movimentos.

O sistema endocanabinoide tem um papel importante nas vias nociceptivas: na periferia dos neurónios aferentes primários, no corno dorsal da medula espinhal e em múltiplas regiões supraespinhais do cérebro associadas à percepção e modulação da dor, pelo que a canábis medicinal ao atuar no sistema endocanabinoide por meio de agonistas como o THC dos recetores CB₁ ou CB₂ pode reduzir a transmissão nocicetiva. Parece ser de particular destaque o efeito a nível do núcleo *accumbens*. O CBD também parece contribuir para a diminuição dos sintomas de dor crónica.

Verificou-se que os recetores CB₁ e CB₂ são regulados positivamente nas estruturas nervosas envolvidas no processamento da dor em resposta ao dano do nervo periférico, podendo explicar os efeitos benéficos dos agonistas dos recetores canabinoides na dor neuropática. Foi demonstrado que o aumento da expressão de CB₂ é acompanhado pelo aparecimento de micróglia ativada. Tanto a ativação da microglia como os sintomas de dor neuropática podem ser suprimidos por agonistas CB₂. Além disso, a expressão do recetor TRPV1 também se encontra aumentada. Em diferentes condições de dor neuropática, a administração sistémica de agonistas canabinoides CB₁/CB₂ produz efeitos antinocicetivos. Os agonistas seletivos de CB₂ também se mostram eficazes em vários modelos de dor neuropática, com a vantagem de que os seus efeitos antinocicetivos não são acompanhados de desenvolvimento de tolerância, abstinência física e outros efeitos a nível do SNC que acompanham o agonismo de CB₁.

Os efeitos antieméticos do CBD podem ser mediados pela ativação indireta dos recetores somatodendríticos 5-HT_{1A} no núcleo dorsal da rafe; a ativação desses autorrecetores reduz a libertação de 5-HT nas regiões terminais do prosencéfalo. O CBD demonstrou também atuar como um agonista no recetor 5HT_{1A}.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral relatada de canabinoides, e THC em particular, varia em função do veículo e do alimento co-ingerido. Por exemplo, biscoitos contendo canábis ingeridos por via oral demonstram apenas 6% de biodisponibilidade de THC, enquanto o THC dissolvido em veículo oleoso em formulação de cápsulas de gelatina mole é ~ 20% biodisponível. Após a administração oral, são necessários 30 a 90 minutos para o início do efeito farmacológico; o efeito máximo obtém-se dentro de 2-4 horas depois da toma. Após a ingestão oral de canábis ou THC sintético (por exemplo, dronabinol), apenas 10-20% do THC entra na corrente sistémica devido ao extenso metabolismo hepático e á limitada solubilidade do THC em água (THC é lipofílico). As concentrações plasmáticas de THC variam de acordo com a dose tomada. Por exemplo: depois de administração oral de 20 miligramas de THC, concentrações plasmáticas máximas variam entre 4 e 11 nanogramas/mililitro e são atingidas entre uma e seis horas após a ingestão oral.

O CBD exhibe biodisponibilidade e absorção oral semelhantes ao THC, sendo também lipofílico. Após ingestão oral de 10 miligramas de CBD, as concentrações máximas são 2,5 + 2,2 nanogramas por mililitro.

A administração oral resulta num início de ação mais lento, níveis plasmáticos mais baixos de canabinoides e uma maior duração dos efeitos farmacodinâmicos em comparação com vias inalatórias com queima. O efeito psicotrópico ou “alto” ocorre muito mais rapidamente pelo fumo do que pela via oral.

Foi observado um efeito significativo na absorção aquando da realização de refeições com alto teor de gordura, apoiando a recomendação de que os canabinoides orais devem ser administrados sem alimentos. A biodisponibilidade absoluta de THC foi 2,5 vezes maior no veículo lipídico ($C_{max} = 172$ ng/ml; $AUC = 1050$ h.ng/ml) versus formulação livre de lípidos ($C_{max} = 65$ ng/mL; $AUC = 414$ h.ng/ml). A biodisponibilidade absoluta do CBD foi três vezes maior na base lipídica ($C_{max} = 308$ ng/ml; $AUC = 932$ h.ng/ml) versus formulação livre de lípidos ($C_{max} = 87$ ng/ml; $AUC = 327$ h.ng/ml). A presença de lípidos pode alterar a eficácia do medicamento, transformando uma dose pouco eficaz em altamente eficaz, ou ainda, uma dose terapêutica numa dose tóxica.

No sentido de minimizar a variabilidade na biodisponibilidade de canabidiol no doente individual, a administração de canabidiol deverá ser normalizada em relação à ingestão de alimentos, incluindo uma dieta com elevado teor em gordura, isto é, o CBD deverá ser tomado consistentemente com ou sem alimentos. Quando tomado com alimentos, deverá ser considerada uma composição semelhante de alimentos, se possível.

Distribuição

Os canabinoides são moléculas altamente lipídicas e acumulam-se no tecido adiposo. O THC e o CBD podem ser encontrados no tecido adiposo 4 semanas após a absorção, sendo libertados lentamente em quantidades subterapêuticas para a corrente sanguínea.

O THC tem um grande volume aparente de distribuição estimado em 10 l/kg devido à sua alta solubilidade lipídica. Aproximadamente 97% do THC e de CBD e seus metabolitos encontram-se ligados às proteínas plasmáticas. No plasma o THC é principalmente ligado a lipoproteínas de baixa densidade, enquanto o seu metabolito, 11-OH-THC, está fortemente ligado à albumina com apenas 1% encontrado na sua fração livre.

O volume de distribuição aparente após administração de uma dose oral de CBD foi elevado (20,963 l a 42,849 l) e superior à água total no corpo, sugerindo uma distribuição de CBD alargada.

Metabolismo

Quer o THC quer o CBD são metabolizados no fígado, sendo sujeitos ao metabolismo de primeira passagem hepática através das isoenzimas do citocromo P450 (CYP 450).

O THC é metabolizado principalmente em 11-hidroxiTHC (11-OH-THC) e 11-carboxi-THC (11-COOH-THC), que sofre glucuronidação e é subsequentemente excretado nas fezes e na urina. O metabolismo envolve CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 e também ocorre em tecidos extra-hepáticos que expressam o CYP450, incluindo o intestino delgado e o cérebro. O metabolito 11-OH-THC é relatado como tendo atividade psicoativa.

O CBD também é metabolizado hepaticamente, principalmente pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 e, adicionalmente, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6. O CBD é extensamente metabolizado tendo sido identificados na urina mais de 33 metabolitos. A principal via metabólica é a hidroxilação e a oxidação em C-7, seguida de hidroxilação ulterior nos grupos pentilo e propenilo. O principal metabolito oxidado identificado é o ácido CBD-7-óico, que

contém uma cadeia lateral hidroxietílica. Após a hidroxilação do 7-hidroxi canabidiol (7-OH-CBD), há um metabolismo hepático adicional e subsequente fecal e, em menor grau, excreção urinária desses metabólitos.

Ver secção 4.5 para informação sobre interações medicamentosas e metabolismo pelo sistema enzimático do citocromo P450.

Eliminação

A eliminação de canabinoides orais do plasma é bifásica com uma semivida inicial de aproximadamente quatro horas e semividas de eliminação terminal da ordem das 24 a 36 horas ou mais longas. Os canabinoides distribuem-se por todo o organismo, são altamente lipossolúveis e acumulam-se no tecido adiposo.

Após administração por via oral, a principal via de eliminação de THC é por via biliar (cerca de 50% de eliminação nas fezes em 72h em contraste com 10 a 15% de eliminação na urina).

A libertação dos canabinoides do tecido adiposo é responsável pela semivida de eliminação terminal prolongada.

O CBD não interage com os principais transportadores renais e hepáticos de forma a resultar em interações medicamentosas relevantes.

Grande parte do CBD administrado por via oral é excretado intacto ou sob a forma de glicuroconjugado. Após a toma de uma dose de CBD, 16% foi recuperada dentro de 72 h na urina intacta ou conjugada, enquanto 33% foi recuperada praticamente inalterada (acompanhada por vários metabólitos mono-, di-hidroxilados e mono-carboxílicos) nas fezes em 72 h.

Está descrito que após a administração de uma dose única oral, baixos níveis de metabólitos são detetados mesmo após 5 semanas na urina e fezes.

Após a toma de uma dose única de extrato de cânabis medicinal doseado a 10,8 mg de THC e 10 mg de CBD não se detetaram diferenças significativas na eliminação de THC ou de CBD entre indivíduos com compromisso hepático ligeiro e indivíduos saudáveis. No entanto, ocorreu uma eliminação substancialmente reduzida e uma semivida de eliminação prolongada nas coortes de indivíduos com compromisso hepático moderado e grave.

Recomenda-se precaução na utilização de cânabis medicinal em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada. É recomendada uma dose inicial mais baixa em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave.

Dados de segurança pré-clínica

Mutagenicidade e carcinogenicidade

A administração oral de CBD (0 [água], 0 [veículo], 30, 100 ou 300 mg/kg/dia) durante 2 anos, aumentou a incidência de adenomas hepatocelulares benignos em ratinhos do sexo masculino em todas as doses testadas e em ratinhos do sexo feminino na dose mais elevada testada. Na dose mais elevada avaliada, as exposições do plasma (AUC) em ratinhos foram aproximadamente 7 vezes superior do que a exposição de dose elevada prevista em seres humanos para a indicação de epilepsia refratária, numa dose de 25 mg/kg/dia. Os estudos de genotoxicidade não detetaram qualquer atividade mutagénica ou clastogénica.

A guideline da EMA “*Guideline on non-clinical documentation in applications 4 for marketing authorisation/registration of well-established and traditional herbal medicinal products*” para medicamentos fitoterápicos tradicionais ou bem estabelecidos sugere que, embora o potencial

genotóxico de preparações à base de plantas devem ser avaliadas, estudos de carcinogenicidade não são necessários nos casos em que não há suspeita de potencial carcinogénico. Neste contexto, sabe-se que para um medicamento aprovado à base de extratos de *Cannabis sativa*, a carcinogenicidade potencial não foi exaustivamente investigada, mas a falta de genotoxicidade, nos dados de estudos disponíveis e no histórico de uso dos dois componentes principais THC e CBD, os quais também estão presentes neste produto, sugerem que é improvável um risco para os seres humanos.

Toxicidade reprodutiva

A informação disponível de estudos pré-clínicos sugere que múltiplos componentes do sistema endocanabinoide impactam a fertilização, transporte ovidutal, implantação e desenvolvimento fetal/placentário. Verifica-se que os recetores CB₁ e CB₂ são expressos em roedores e humanos no tecido ovárico, oviduto, útero e testículos. Tais recetores também são detetados em oócitos em todos os estágios de maturação.

Estudos de toxicidade reprodutiva que foram conduzidos num medicamento contendo extratos de *Cannabis sativa* (PO THC BDS/CBD BDS, e concentrações substanciais de THC, CBD e 11-OH THC) foram mensuráveis em fetos de ratos em 6-8 h após o tratamento materno. Não houve evidência de teratogenicidade em estudos de desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos, com doses de 5-25 mg/kg/dia (em termos de THC e CBD combinados). As mesmas doses não tiveram efeito sobre o acasalamento de ratos e fertilidade. THC e CBD foram mensuráveis em altas concentrações no leite de ratos lactantes, e a redução dos ganhos de peso corporal das crias até o desmame foram observados. A resposta reflexa da cria também foi ligeiramente prejudicada no dia 5 do teste neste estudo, e o NOEL para esses efeitos foi a dose média de 2 mg/kg/dia (em termos de THC e CBD combinados).

Estudos publicados demonstraram que o THC exerce um efeito inibitório no eixo hipotálamo-hipófise gonadal, com diminuição de LH, FSH, prolactina, estrogénio, progesterona, testosterona e tiroxina, com potencial para interferir no sistema reprodutivo. Tanto o THC quanto o CBD têm efeitos variáveis no sistema reprodutivo na literatura.

Não foram observadas reações adversas na fertilidade masculina ou feminina nem no desempenho reprodutivo em ratos em doses de CBD até 250 mg/kg/dia (aproximadamente 34 vezes as exposições em humanos na dose máxima recomendada para humanos a 25 mg/kg/dia.

Numa meta-análise de 16 estudos, incluindo 59-138 pacientes, a exposição materna à canábis durante a gravidez foi associada a um risco aumentado de partos prematuros e internamento em unidade de cuidados intensivos neonatais e também diminuição do peso médio ao nascer, da pontuação de Apgar de 1 minuto e da circunferência cefálica dos bebés.

Recomenda-se evitar o uso de canábis durante a gravidez, por haver evidências de redução do peso ao nascer e problemas de desenvolvimento a longo prazo em crianças expostas à canábis, no útero. O THC passa facilmente a placenta. Os recetores CB₁ são expressos em células germinais, da espermatogonia ao espermatozoide e células Leydig, enquanto os recetores CB₂ são expressos nas células de Sertoli. Os homens com problemas de fertilidade e com a intenção de serem progenitores devem ser advertidos contra o uso de canábis.

Abuso

Estudos para avaliar abuso em animais revelaram que o CBD não produz respostas comportamentais do tipo canabinoide, incluindo generalização para THC num estudo de discriminação. O CBD também não produz autoadministração animal, sugerindo que não produz efeitos de recompensa.

14. INCOMPATIBILIDADES

Na ausência de estudos de compatibilidade, esta preparação não pode ser misturada com outros medicamentos.

15. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Após a primeira abertura: não utilizar após 56 dias.

16. NATUREZA E CONTEÚDO DO RECIPIENTE

1 Frasco de cor âmbar com fecho com rosca resistente à abertura por crianças de 30 ou 50 ml + 1 seringa doseadora de 1 ml ou 3 ml, graduada a 0,1 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

17. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO E MANUSEAMENTO

Qualquer preparação à base da canábida não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

18. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE COLOCAÇÃO NO MERCADO

FERRAZ, LYNCE, ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso, nº 123 - Queluz de Baixo
2734-501 Barcarena
Tel: (+351) 21 434 52 00
E-mail: geral@ferrazlynce.pt

19. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE COLOCAÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: XXXXXXXX
Nº de registo: XXXXXXXX
Nº de registo: XXXXXXXX
Nº de registo: XXXXXXXX

20. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE COLOCAÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

APROVADO EM
07-03-2024
INFARMED

21. DATA DA REVISÃO DO TEXTO