

David Neubauer

Jonathan Grunfeld

Sabina Suljaković

Mirjana Perković Benedik

Damjan Osredkar

Smernice za uporabo konoplje (ZIK) pri pediatričnih nevroloških motnjah





Katalogni zapis o
publikaciji (CIP)
pripravili v Narodni
in univerzitetni
knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 250992131
ISBN 978-961-6454-47-6
(PDF)

Publikacija
je brezplačna.

Dostopna
je tudi na
pedkl.si/cbd



ZBIRKA:

Knjižnica otroške nevrologije
Letnik XXVII
Številka 24/2025

AVTORJI

David Neubauer
Jonathan Grunfeld
Sabina Suljaković
Mirjana Perković Benedik
Damjan Osredkar

UREDNIKA

Damjan Osredkar
David Neubauer

IZDAJATELJA

Univerza v Ljubljani,
Medicinska fakulteta,
Center za razvojno znanost

**Ustanova za otroško
nevrologijo, Ljubljana**

ZALOŽNIK

Založba UL MF,
Ljubljana, 2025

1. spletna izdaja

OBLIKOVANJE

Biro 11

Odgovornost zdravnic in zdravnikov

Smernice so rezultat analize trenutnih podatkov o uporabi konoplje pri zdravljenju nevroloških motenj. Od zdravnic in zdravnikov (v nadaljevanju besedila so uporabljene izrazi, zapisani v moški slovnični obliki, uporabljeni kot nevtralni za ženske in moške) se pričakuje, da bodo pri svojih odločitvah upoštevali te smernice in ob tem vzeli v obzir specifične potrebe, želje in vrednote svojih bolnikov. Smernice jih tudi zavezujejo k obveznemu poročanju o vseh domnevnih neželenih učinkih, povezanih z uporabo zdravil iz konoplje pri zdravljenju.

Obveznost poročanja o neželenih učinkih

Vse domnevne neželene učinke, vključno s primeri suma na neučinkovitost, ki izhajajo iz medicinskih postopkov in vključujejo uporabo zdravil iz konoplje, je treba obvezno poročati Javni agenciji Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP).



Navodila za poročanje
so objavljena na spletni
strani JAZMP.

Odgovornost ustanov:

Uporaba in upoštevanje teh smernic je odgovornost zdravstvenih ustanov in ponudnikov zdravniških storitev. Ob njihovi uporabi morajo upoštevati lokalne in nacionalne zdravstvene prioritete, omejitve proračuna in razvojne usmeritve. Dolžni so tudi dosledno spoštovati zakonske obveznosti, ki izhajajo tako iz zakonodaje o psihotropnih in narkotičnih snoveh (prepovedanih drogah), zdravilih, izvajanju zdravstvene dejavnosti in zdravniški službi, kot tudi iz zakonodaje o pacientovih pravicah. Navodila, zapisana v teh smernicah, morajo interpretirati in uporabljati v skladu s temi zakonskimi zahtevami.

1. Ozadje	7
1.1. Namen smernic	7
1.2. Utemeljitev	7
1.3. Področje uporabe	7
1.4. Načela	8
2. Komu so namenjene?	8
3. Pregled novjših virov	9
3.1. Znanstveno ozadje	9
3.2. Klinično ozadje	11
3.3. Opredelitev in vrste zdravil iz konoplje	11
3.4. Dostopnost zdravil iz konoplje v Sloveniji	12
4. Smernice za predpisovanje zdravil	15
4.1. Kdo je pooblaščen za predpisovanje?	15
4.2. Splošna pravila in premisleki o uporabi ZIK	15
4.2.1. Kdaj razmisliti o zdravljenju ZIK?	16
4.2.2. Odmerjanje	17
4.2.3. Kontraindikacije	19
4.2.4. Opozorila	19
4.2.5. Interakcije	20
4.2.6. Neželeni učinki	22
5. Priporočila za posamezna nevrološka stanja	23
5.1. Epilepsija	23
6. Varno predpisovanje in uporaba	26
7. Podpora skupnemu odločanju	26
8. Kontaktni podatki	27
9. Etični vidiki	28
10. Zahvala	29
11. Reference in dodatni viri	30

1.1. Namen smernic

Namen smernic je zagotoviti navodila za varno in učinkovito uporabo zdravil iz konoplje (v nadaljevanju: ZIK) (angl. *Cannabis-derived medicinal product - CDMP*) pri pediatričnih bolnikih z nevrološkimi motnjami. To vključuje opis protokolov za predpisovanje ZIK z dovoljenjem za promet¹, ki nimajo pediatrične indikacije, in magistralnih² ZIK ter spremljanje in vodenje zdravljenja pediatričnih bolnikov z ZIK.

1.2. Utemeljitev

Pomembno je razumeti, da so priporočila za uporabo ZIK, ki nimajo dovoljenja za promet z zdravilom, zasnovana na podlagi kliničnih izkušenj in zelo omejenih obstoječih podatkov iz literature. Ta priporočila ne morejo nadomestiti uradnih smernic, ki temeljijo na standardiziranih kliničnih raziskavah in preskušanjih. Potrebno je tudi zavedanje, da so predpisani standardi za magistralna zdravila drugačni od tistih za industrijsko proizvedena zdravila z dovoljenjem za promet.

1.3. Področje uporabe

Smernice obravnavajo uporabo ZIK pri pediatričnih bolnikih z nevrološkimi motnjami, kot je epilepsija. Na podlagi obstoječih podatkov ZIK ni mogoče priporočati za zdravljenje cerebralne paralize in spastičnosti. ZIK niso primerna za zdravljenje simptomov avtizma, ne le zaradi pomanjkljivih dokazov o učinkovitosti, temveč tudi zaradi negotovosti glede varnosti. Zato avtizem ni vključen v pregled.

Vsaka bolezen predstavlja edinstvene izzive in premisleke, zato je namen predpisati prilago-

1.

Dovoljenje za promet z zdravilom je pravni akt, ki ga izda pristojni organ za zdravila, po tem ko strokovno oceni dokumentacijo o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila ter ugotovi pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem pri njegovi uporabi. Pogovorno zdravilom, ki imajo dovoljenje za promet, rečemo, da so registrirana.

2.

Magistralno zdravilo je zdravilo, ki ga, kadar za doseganje terapevtskega učinka na trgu ni industrijsko proizvedenega zdravila z enako sestavo učinkovin in pomožnih snovi v ustrezni jakosti ali farmacevtski obliki, izdelajo v lekarni po zdravniškem receptu za posameznega pacienta oziroma skupino pacientov in ga izdajo neposredno po izdelavi.

jena priporočila za učinkovito in varno uporabo ZIK z dovoljenjem za promet¹, ki niso odobrena za pediatrično populacijo, ter magistralnih ZIK², kadar so bile izčrpane druge možnosti zdravljenja z zdravili, ki imajo ustrezno dovoljenje JAZMP ali Evropske agencije za zdravila (EMA).

1.4. Načela

Te smernice se nanašajo le na uporabo izdelkov, ki ustrezajo standardom kakovosti, predpisanim v zakonodaji o zdravilih in lekarniški dejavnosti. Ta uporaba bo dodatno urejena s predpisi za njihovo predpisovanje in izdajo.

V tem dokumentu je predstavljen obvezujoč okvir za izvajanje kliničnega procesa, vključno z objektivnim informiranjem pacientov in njihovih skrbnikov o ZIK, ki nimajo dovoljenja za promet, in pridobivanjem njihovega soglasja, predpisovanjem, spremljanjem in beleženjem zdravljenj z ZIK ter s poročanjem o neželenih učinkih.

Smernice bodo najmanj enkrat na dve leti oz. v skladu z najnovejšimi znanstvenimi ugotovitvami pregledane in posodobljene, tako glede delovanja ZIK kot tudi priporočil za zdravljenje, ter potrjene s strani ustreznih razširjenih strokovnih kolegijev oz. sekcij/združenj pri Slovenskem zdravniškem društvu. V ta namen bo služila strukturirana dokumentacija kliničnih izkušenj skupaj z obveznim zbiranjem anonimiziranih podatkov v nacionalnem registru na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ).

2. Komu so namenjene?

Smernice so namenjene zdravnikom, vključno s pediatričnimi nevrologi in drugimi specialisti, ki skrbijo za otroke z nevrološkimi motnjami. Služijo kot referenca za informiranje in usmerjanje kliničnih odločitev, povezanih z uporabo ZIK.

3. Pregled novjših virov

Konoplja se je za različne vrste zdravstvenih težav v medicini uporabljala že tisočletja (1,2). Od konca 20. stoletja znanstveni razvoj in neuradna opažanja o kliničnih prednostih spodbujajo naraščajoče zanimanje za razvoj zdravljenj, ki temeljijo na ZIK (3,4).

Vključitev ZIK v uradno medicino je do danes dosegla določen napredek, vključno z odobritvijo (dovoljenjem za promet) nekaterih od njih za zdravljenje slabosti in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, določenih vrst epilepsije in spastičnosti, povezane z multiplo sklerozo (5). Pripravki iz konoplje, ki nimajo dovoljenja za promet z zdravilom, so v več državah na voljo za uporabo v okviru standardne medicine preko različnih shem dostopa (6-10).

Kljub nekaterim kliničnim koristim ZIK, ki nimajo dovoljenja za promet, je za njihovo širšo uporabo več zadržkov (11). Zaradi lastnosti konoplje, ki lahko povzroča odvisnost, je uporaba ZIK, ki nimajo dovoljenja za promet, omejena, prav tako pa ni zadostnih kliničnih podatkov, ki bi ustrezali regulativnim zahtevam sodobne medicine (12).

3.1. Znanstveno ozadje

Konoplja in aktivne sestavine

- V cvetovih (cvetočih vršičkih poganjkov ženske rastline) konoplje (*Cannabis sativa* L.) je bilo identificiranih več sto bioaktivnih spojin. Med njimi kanabinoidi predstavljajo glavno skupino in imajo pomemben vpliv na človeški organizem. Največ raziskav je bilo posvečenih kanabidiolu (CBD) in Δ^9 -tetrahidrokanabinolu (THC), dvema kanabinoidoma, ki se v večjih koncentracijah nahajata v cvetu rastline. Raziskujejo tudi druge sestavine konoplje, kot so terpeni in flavonoidi, pri čemer naj bi nekatere izmed njih imele medicinski pomen.
- V trenutno odobrenih ZIK prevladujeta CBD in THC. Njuna uporaba v medicinske namene pri odobrenih indikacijah temelji na obsežnih predkliničnih in kliničnih podatkih. Za morebitno standardizirano odobritev pri

indikacijah, ki jih še nimajo, so potrebne dodatne raziskave. Treba je upoštevati, da so dokazi o varnosti in učinkovitosti specifični za posamezno ZIK (z določeno sestavo in farmacevtsko obliko) in so odvisni od številnih spremenljivk, zlasti od razmerja med THC in CBD. Tako je ZIK z določenim razmerjem THC in CBD in farmacevtsko obliko pri enem zdravstvenem stanju lahko učinkovito, pri drugem pa ne ([cannabis-for-medical-use---a-scientific-review.pdf](https://www.hpra.ie/a-scientific-review.pdf) (hpra.ie)).

- Glavni kanabinoidi, uporabljeni v zdravilih, so lipofilne snovi z variabilno hitrostjo absorpcije, distribucije, presnove in izločanja, ki poteka preko jetrne presnove ter izločanja z blatom in urinom. Opazna je izrazita individualna variabilnost farmakokinetike teh snovi (13). Posebej zanimivo je njihovo kopičenje v lipofilnih tkivih in znatno enterohepatično kroženje, kar prispeva k podaljšanemu končnemu izločanju. Za več informacij o tem je na voljo obsežna literatura, med drugim Huestisov pregled iz leta 2007 (13).

Endokanabinoidni sistem (ECS)

Koncept »endokanabinoidnega sistema« (ECS) se je razvijal od konca 20. stoletja naprej, in sicer na podlagi raziskav interakcije fitokanabinoidov (to je kanabinoidov, pridobljenih iz rastlin) z živalskimi organizmi, in prav tako s človeškim telesom (14). ECS je sklop receptorjev, ligandov in encimov. Slednji skrbijo za pravilno nastajanje in razgradnjo kanabinoidov ter tako omogočijo optimalno delovanje endokanabinoidnega sistema (15). Dva receptorja, znana kot receptorja CB1 in CB2, ter njuna endogena liganda anandamid in 2-arahidonoilglicerol (2-AG) sta najbolj raziskana osrednja elementa ECS skupaj s celično-biokemičnim mehanizmom za sintezo, eliminacijo in modulacijo kanabinoidov. Kadar je ECS moten, se v telesu lahko pojavijo težave (16). Več o ECS in farmakologiji kanabinoidov je opisano v članku Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M, Žiberna L, Stanovnik L, Černe K. Farmakologija kanabinoidov. Zdrav Vestn 2015;84:456-71 (17).

Odkritje receptorjev za kanabinoide in endokanabinoidnega sistema je privedlo do številnih možnosti za terapevtsko uporabo kanabinoidov. V osrednjem živčevju kanabinoidi učinkujejo predvsem modulatorno, uravnavajo sproščanje drugih nevrotansmitorjev prek aktivacije receptorjev CB1. Aktivacija receptorjev CB2 zunaj osrednjega živčevja povzroča zmanjšanje vnetnega odgovora in povečanje apoptoze nekaterih tumorskih celic. S kanabinoidi lahko zdravimo slabost in bruhanje, izzvano s citostatiki, stimuliramo apetit, blažimo nevropatsko bolečino in spastičnost pri multipli sklerozi ter bolečino pri bolnikih z rakom. Učinkovitost pri drugih boleznih in stanjih se še preverja (17).

3.2. Klinično ozadje

- Trenutno odobreno kanabinoidno zdravljenje vključuje uporabo CBD za določene oblike epilepsije, THC za zdravljenje slabosti in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, ter uporabo kombinacije standardiziranih ekstraktov konoplje s CBD in THC („nabiximols“) za zdravljenje spastičnosti pri multipli sklerozi.
- Poleg tega obstajajo (sicer omejeni) podatki, ki kažejo na potencialno učinkovitost kanabinoidov pri zdravljenju medicinskih stanj, kot so različne vrste bolečin (na primer fibromialgija), motnje spanja, Tourettov sindrom in post-traumatski stresni sindrom ter druge klinične koristi, ki so predlagane na podlagi anekdotičnih dokazov (5).
- Načini uporabe in vrste farmacevtskih oblik, ki se uporabljajo za zdravljenja z ZIK, so različni in povezani z različnimi farmakokinetičnimi značilnostmi. Glavne poti uporabe so oralna, peroralna, rektalna, dermalna, transdermalna in za inhaliranje, pri čemer je treba poudariti, da je za rektalno in dermalno uporabo (še zlasti v pediatriji) malo podatkov.

3.3. Opredelitev in vrste zdravil iz konoplje

ZIK vključujejo različne pripravke, pridobljene iz konoplje (*Cannabis sativa* L.), kot so pripravki s posameznimi kanabinoidi,

izoliranimi predvsem iz cveta konoplje (lahko pa so tudi sintezno pridobljeni), in ekstrakti cveta konoplje. Sintezni analogi kanabinoidov so včasih tudi vključeni v kategorijo ZIK, vendar se z regulativnega vidika lahko razlikujejo od učinkovin, pridobljenih iz rastlin.

Dostopnost različnih ZIK je odvisna od pravnih ureditev, ki so povezane z njihovim regulativnim statusom. Nekaj zdravil ima dovoljenje za promet, ki so jih izdali pristojni organi za zdravila, kot sta npr. Agencija za hrano in zdravila Združenih držav Amerike (FDA) in Evropska agencija za zdravila (EMA). Druga ZIK so magistralna zdravila, njihovo predpisovanje pa je v različnih državah različno urejeno (7).

3.4. Dostopnost zdravil iz konoplje v Sloveniji

Edino ZIK z dovoljenjem za promet v Republiki Sloveniji je od 19. septembra 2019 zdravilo Epidyolex®, ki vsebuje naravni kanabidiol (CBD) in se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov, ki se pojavljajo pri dveh redkih boleznih, imenovanih sindrom Dravet in sindrom Lennox-Gastaut. Imetnik dovoljenja za promet zdravila v Republiki Sloveniji še ni začel tržiti.

V nekaterih državah EU je trenutno odobreno še eno ZIK, in sicer Sativex® oralno pršilo, ki vsebuje dva gosta ekstrakta, pridobljena iz listov in cvetov konoplje, standardizirana na delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) in kanabidiol (CBD) (za njuno kombinacijo se uporablja angleško ime ‚nabiximols‘), in se uporablja za zdravljenje multiple skleroze, in sicer pri odraslih pacientih, ki se niso ustrezno odzvali na drugo terapijo.

FDA je odobrila več različnih zdravil s kanabinoidi za različne indikacije. Na ameriškem trgu je prisoten Epidyolex, ki ima pod imenom Epidyolex dovoljenje za promet tudi v Sloveniji, zdravili Marinol in Syndros, ki vsebujeta sintezni delta-9-THC (dronabinol) za slabost, povezano s kemoterapijo pri raku, in za zdravljenje anoreksije, povezane z izgubo telesne mase pri bolnikih z AIDS-om, ter Cesamet, ki vsebuje učinkovino nabilon. Nabilon ima kemično strukturo podobno THC-ju in je sinteznega izvora. Cesamet je namenjen za zdravljenje slabosti, povezane s kemoterapijo pri

raku, kadar druga protiemetična zdravila niso izkazala zadovoljivega učinka.

Za zdravila, ki nimajo dovoljenja za promet v Republiki Sloveniji, je mogoč začasni vnos ali uvoz na podlagi prve alineje tretjega odstavka 20. člena Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14 in 66/19). Pobuda za to mora priti od lečečega zdravnika, predlog pa mora potrditi klinika oz. strokovni kolegij. Pobuda mora biti ustrezno obrazložena z utemeljitvijo, da pri določenem pacientu z drugimi zdravili, ki imajo dovoljenje za promet v Sloveniji, ni mogoče doseči ustreznih terapevtskih izidov. Lečeči zdravnik predlog preko lekarne posreduje veletrgovcu oziroma uvozniku zdravili, ki na JAZMP vloži vlogo za pridobitev začasnega dovoljenja za vnos oziroma uvoz zdravila, z ustreznimi dokazili. JAZMP izda začasno dovoljenje za vnos oz. uvoz zdravila najpozneje v 30 dneh, če je vloga popolna, medtem ko nujne primere vedno obravnava prednostno, in sicer v zelo kratkih časovnih rokih.

V Sloveniji se dostopnost zdravil s kanabinoidi najpogosteje zagotavlja z magistralnimi zdravili, saj je število zdravil, ki imajo dovoljenje za promet, majhno, njihova cena pa visoka tako v Sloveniji kot izven nje. Sestavo magistralnega ZIK predpiše zdravnik na posebnem receptu v dvojniku na lastno odgovornost, kadar želenega terapevtskega učinka pri določenem bolniku ni mogoče doseči z zdravili, ki so uradno odobrena (imajo dovoljenje za promet z zdravilom). Kot magistralno zdravilo iz konoplje se predpisujejo izolirani ali sintezno pridobljeni kanabinoidi, oljne raztopine s kanabinoidi, ki vsebujejo bodisi THC bodisi CBD ali kombinacijo obeh, ali standardizirani ekstrakti cveta konoplje, ki so skladni z monografijo Slovenskega nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji - *Formularium Slovenicum*.

Peta izdaja *Formularium Slovenicum* (FS 5.0), ki je stopila v veljavo 1. 10. 2020, v poglavju XV. Nacionalne monografije vsebuje prevod dveh monografij iz nemške farmakopeje (*Deutsches Arzneibuch – DAB*), in sicer za cvet konoplje (monografija je bila prvič objavljena v FS 3.3.1 leta 2017 in je bila veljavna do 30. junija 2024) in standardiziran ekstrakt cveta konoplje.

Za slednjega je določena vsebnost Δ^9 -tetrahidrokanabinola (THC): najmanj 1 odstotek in največ 25 odstotkov (m/m %), medtem ko vsebnost kanabidiola (CBD) ni določena. Oba kanabinoida morata biti prisotna v 90 do 110 odstotkov deklarirane vsebnosti. Učinkovini se v Sloveniji še ne uporabljata v redni praksi.

1. januarja 2024 sta bili v petem dodatku 11. izdaje Evropske farmakopeje (*European pharmacopoeia 11.5*) prvič objavljeni splošni monografiji, povezani s konopljo, in sicer za učinkovino CBD in cvet konoplje. Dodatek 11.5 je postal veljaven 1. julija 2024.

Navedene monografije predstavljajo standard kakovosti, ki ga morajo upoštevati proizvajalci, distributerji in lekarne, ki pripravljajo magistralna zdravila.

4. Smernice za predpisovanje zdravil

4.1. Kdo je pooblaščen za predpisovanje?

Posebni recept (v dvojniku) za ZIK sme izdati zgolj zdravnik specialist, usposobljen na področju pediatrične nevrologije in seznanjen z uporabo ZIK, ki tudi poda pisno izjavo, da bo predpisoval magistralno zdravilo z ekstraktom cveta konoplje. ZIK predpiše na osebno odgovornost, pri čemer se zaveže, da bo starše otrok seznanil z vsemi potrebnimi navodili in morebitnimi tveganji pri uporabi ekstrakta konoplje in pridobil njihovo pisno privolitev po pojasnilu (v prilogi teh smernic) ter da bo upošteval farmakovigilančne obveznosti in JAZMP redno poročal o neželenih učinkih predpisanega zdravila.

Ta način vključuje tesno sodelovanje med specialistom in farmacevtom ter drugimi izvajalci na primarni ravni zdravstvene oskrbe, s čimer sta zagotovljena stalno nadzorovanje in prilagajanje zdravljenja glede na potrebe bolnika, vključno z morebitnimi neželenimi učinki.

4.2. Splošna pravila in premisleki o uporabi ZIK

Pri pediatričnih bolnikih je treba upoštevati:

- **Vpliv na psihološki, čustveni in kognitivni razvoj otrok:** Pri zdravljenju otrok z ZIK je potrebna previdnost zaradi njihovega možnega vpliva na razvoj možganov in negativnih vplivov na učenje, spomin in pozornost. Redno spremljanje psiholoških, čustvenih in kognitivnih funkcij je ključno za zaznavanje morebitnih neželenih učinkov.
- **Sedacija in vpliv na razvoj možganov:** Sedativni učinki določenih ZIK lahko vplivajo na vsakdanje aktivnosti in splošno dobro počutje otrok. Poleg tega je potrebna previdnost zaradi potencialnih dolgoročnih učinkov na razvoj možganov. Stalno spremljanje (na vsakega pol leta z vprašalniki) in raziskave so nujni za zagotovitev varne uporabe v otroški populaciji.
- **Možni neželeni učinki,** kot so zmanjšan apetit, prebavne težave in neželeni psihični učinki, zahtevajo skrbno spremljanje. To je še posebej pomembno zaradi razvojnih potreb otrok (18, 19, 20).

THC naj se praviloma ne uporablja pri otrocih, mlajših od 5 let!

4.2.1. Kdaj razmisliti o zdravljenju ZIK?

Kriteriji za razmislek o uporabi ZIK pri zdravljenju pediatričnih nevroloških motenj

KDAJ RAZMISLITI O ZDRAVLJENJU Z ZIK	PODROBNOSTI	PRIMERI/ POMANJKLJIVOSTI
ZIK Z DOVOLJENJEM ZA PROMET	<p>Skladnost uporabe s povzetkom glavnih značilnosti zdravila</p> <p>Uporaba zdravila zunaj odobrenih terapevtskih indikacij v skladu s predpisi</p>	
MAGISTRALNO ZDRAVILO	<p>Zahteve:</p> <p>Zahteva po skladnosti kakovosti zdravila z zakonodajo o zdravilih in lekarniški dejavnosti</p> <p>Potreba: neizpolnjena zdravstvena potreba</p> <p>Verjetnost: podpora na podlagi podatkov iz študij in iz kliničnih izkušenj</p> <p>Varnost: upoštevanje kontraindikacij, neželenih učinkov, interakcij z drugimi zdravili in drugih previdnostnih ukrepov</p> <p>Ocenjevanje: prisotnost ukrepov za ocenjevanje učinkovitosti</p> <p>Strokovna usposobljenost: izkušnje, usposabljanje, stalno izobraževanje o novostih in znanjih, povezanih z ZIK</p> <p>Pravice bolnikov</p> <p>Razmisleki:</p> <p>Uporaba ZIK na pobudo bolnika oz. njegovega skrbnika</p> <p>Zmanjševanje škode</p> <p>Resnost neizpoljenih zdravstvenih potreb</p> <p>Pričakovano trajanje zdravljenja (npr. pričakovano preživetje, krajše od 6 mesecev)</p>	<p>Opombe o posebnih varnostnih vidikih ali primerih neizpoljenih zdravstvenih potreb</p>
RAZISKAVE	<p>Možno je raziskovanje v okviru zakonodaje o kliničnem preskušanju zdravil (v začetnem delu ni predvideno)</p>	<p>Opomba o etičnih vidikih v raziskavah</p>

PREGLEDNICA 1. *Matrika za obravnavo ZIK*

4.2.2. Odmerjanje

- Ta shema se nanaša samo na oralno ali peroralno uporabo ZIK.
- Ta priporočila za odmerjanje veljajo samo za bolnike, ki še niso bili izpostavljeni kanabinoidom.
- Potrebna je titracija do opaznega učinka v primerjavi z odmerjanjem v odsotnosti takojšnjih ali kratkoročnih opaznih učinkov.

Osnove pri titraciji:

VIDIK	DODATNI VIDIK	PRIPOROČILA
POVEZAVA Z OBROKI		ZIK je treba jemati ob manjših obrokih Za doslednost ohranite vedno enak vzorec. Po možnosti naj bolnik v obroku zaužije mastno hrano (na primer surovo maslo).
ZAČETNI ODMEREK	Kombinacija THC in CBD	Hitrost titracije je odvisna od odmerka THC. Primer: Odmerjanje ekstrakta konoplje, raztopljenega v olju, za uporabo v obliki kapljic, v razmerju CBD:THC 10:1 (17 mg/1,7 mg v 1 ml): Pričnite z odmerkom 0,08 mg THC na kilogram telesne mase (TM) dvakrat na dan. Vsake tri dni odmerek povečajte za 0,08 mg/kg TM, do želenega učinka, povprečen končni odmerek je 0,33 mg/kg TM na dan. Maksimalen odmerek THC je 1 mg/kg TM na dan. Začnite z enim (večernim) odmerkom in nato nadaljujte z dvema odmerkoma: zjutraj in zvečer.
	Samo CBD	Začnite z 0,5 mg do 1 mg/kg TM na dan in postopno (vsak teden) povečujte odmerek za 1 mg/kg TM do želenega učinka, vendar ne več kot 16 mg/kg TM na dan (maksimalen odmerek). Začnite z enim (večernim) odmerkom in nato nadaljujte z dvema dnevnima odmerkoma.
STOPNJEVANJE TITRACIJE	Ni nujno	Z začetnim odmerkom pričnite zvečer. Po treh dneh povečajte odmerek in poleg večernega vključite jutranji odmerek. Nadaljujte s povečevanjem odmerka, izmenično zjutraj in zvečer, dokler ne dosežete ciljnega odmerka. Povečajte odmerek v korakih, ki so na ravni začetnega odmerka. Npr. začetni odmerek 3 dni zvečer, nato začetni odmerek zjutraj in zvečer 3 dni, nato povečujte odmerke (najprej večernega) na vsakih 3 do 5 dni do želenega učinka

VIDIK	DODATNI VIDIK	PRIPOROČILA
STOPNJEVANJE TITRACIJE	Nujno	S prvim odmerkom pričnite zvečer. Odmerke dodajajte vsakih 12 ur, dokler se ne pokažejo koristni učinki/simptomi ali neželeni učinki, odvisno od tega, kateri se pojavijo prej.
	Zmanjšanje simptomov	Če se simptomi zmanjšajo, nadaljujte z enakim odmerkom in naslednji teden spremljajte odziv in neželene učinke.
PRILAGODITEV NA TOKSIČNOST	Toksičnost, povezana z odmerkom (somnia, zmedenost, motnje koordinacije, nestabilnost, splošni neprijeten občutek itd.)	Zmanjšajte odmerek na predhodno raven in nadaljujte z zdravljenjem do 3 dni po odpravi neželenih učinkov. Po tem poskusite ponovno povečati odmerek po prvotni shemi. Če se toksičnost po drugem poskusu ponovi, podvojite časovne presledke med posameznimi odmerki.
		V primeru neuspeha pri doseganju terapevtskih učinkov začnite s spodaj opisanim režimom zmanjševanja odmerka do prekinitve zdravljenja.
PRILAGAJANJE NA INTERAKCIJE Z ZDRAVILI	ZIK moramo dajati ločeno od drugih zdrvil, presledek med jemanjem naj bo vsaj 1 ura	V skladu s standardno prakso opredelite interakcijo kot pomembno ali nepomembno. V vsakem primeru posebej uporabite klinično presojo, da ugotovite, ali je treba zmanjšati/prekiniti zdravljenje z ZIK oz. z medsebojno delujočim zdravilom.
	PREKINITEV	V primeru vztrajanja neželenih učinkov ali nedoseganja želenega učinka zmanjšajte odmerek po naslednji shemi do popolne prekinitve neuspešnega zdravljenja z ZIK: - Odmerek zmanjšajte na polovični dvakratni odmerek (kakršnega ste uporabili na začetku zdravljenja) 3 dni in nato nadaljujte s polovičnim manjšanjem na vsake 3 dni. Na koncu dajajte samo enkratni odmerek zvečer 3 dni in nato povsem opustite zdravilo. - Zmanjšanje odmerjanja začasno prenehajte v primeru znakov odtegnitve ZIK, kot so pretirana razdražljivost, nesproščenost, težave s spanjem, povečano potenje ali poslabšanje simptomov, za katere je bilo zdravljenje prvotno namenjeno. - Ko se simptomi odtegnitve umirijo, nadaljujte z zmanjševanjem odmerka.

PREGLEDNICA 2. Priporočila za odmerjanje in titracijo ZIK.

DODATNE OPOMBE

Treba je spremljati simptome in morebitne neželene učinke med postopkom titriranja. Postopek titriranja mora vedno potekati pod nadzorom usposobljenega zdravnika. Zgoraj navedeno odmerjanje bo morda treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove specifične težave.

4.2.3. Kontraindikacije

- preobčutljivost na katero koli učinkovino ZIK ali pomožno snov,
- predhodni hudi neželeni učinki, povezani z izpostavljenostjo ZIK,
- osebna anamneza neizzvanega psihotičnega dogodka, diagnoza psihotične motnje ali bipolarne osebne motnje,
- psihotične motnje prve stopnje v anamnezi pri sorodnikih prve stopnje,
- ishemična srčno-žilna motnja, ki kaže klinično aktivnost v zadnjih 6 mesecih,
- načrtovana ali potekajoča nosečnost.

4.2.4. Opozorila

- Ko bolniki, ki že uporabljajo izdelke iz konoplje, poiščejo zdravniško pomoč, temeljito ocenite njihovo motivacijo, povezano z zdravstvenim stanjem. Če je le mogoče, uporabite tudi informacije iz heteroanamneze. Odsvetujte samozdravljenje s konopljo in tudi morebitno uporabo izdelkov, ki so jih pridobili sami iz nereguliranih virov.
- Preverite dejavnosti, pri katerih lahko uporaba ZIK zaradi povzročitve omotice ali zaspanosti predstavlja nevarnost, na primer plezanje na višinah, uporaba igral, ki se hitro vrtijo ali premikajo (vrtiljak ali gugalnica), in nudite individualno svetovanje za vsak primer posebej.
- Pri zdravljenju bolnikov z okvaro delovanja jeter ali ledvic bodite pri predpisovanju ZIK še posebej previdni. Če se odločite za predpisovanje, nadaljujte z natančnim kliničnim spremljanjem bolnikovega stanja.

Preverite popoln seznam zdravil, ki jih uporabljajo kandidati za zdravljenje z ZIK, in ocenite morebitne medsebojne interakcije med zdravili, zlasti pri sočasni uporabi protiepileptičnih zdravil, kot so klobazam in nekatera druga protiepileptična zdravila, predvsem zaviralci natrijevih kanalčkov in induktorji jetrnih encimov (karbamazepin, fenitoin, fenobarbition).

4.2.5. Interakcije

- O interakcijah oziroma medsebojnem delovanju zdravil govorimo, kadar je učinek enega zdravila spremenjen zaradi prisotnosti drugega zdravila. Zdravila lahko vstopajo v interakcijo tudi s hrano in zdravilnimi rastlinami (21). Do farmakodinamskih (FD) interakcij pride pri sočasni uporabi zdravilnih učinkovin, ki delujejo na ista receptor-ska mesta, in/ali pri sočasni uporabi zdravilnih učinkovin s podobnimi ali nasprotnimi terapevtskimi oz. neželenimi učinki. Med pomembnejšimi FD interakcijami kanabinoidov, posebej s THC, je treba poudariti sočasno uporabo z zaviralci osrednjega živčevja, ki s kanabinoidi delujejo aditivno. Simptomi FD interakcij so v tem primeru večja sedacija, zaspanost in zmedenost (22). Drugi najpogosteje zaznan mehanizem je vpliv na metabolične encime I. faze. **Karbamazepin, fenobarbital in fenitoin** so močni induktorji encima CYP3A4, THC in CBD pa sta substrata omenjenih encimov. Ob sočasni uporabi lahko pride do znižanja njunih plazemskih koncentracij. Pri znižanju plazemske koncentracije CBD, ki je glede na opravljene raziskave dokazano učinkovit pri zdravljenju trdovratnih epilepsij, se zmanjša tudi njegov terapevtski učinek, kar lahko vodi v večjo frekvenco pojavnosti epileptičnih napadov. V primeru sočasnega jemanja je zato zelo pomembno terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij navedenih zdravilnih učinkovin in po potrebi povišanje odmerka CBD do dvakrat (23,24).
- Pozornost je potrebna tudi pri interakciji med **brivaracetamom** in CBD, ki zavira encim CYP2C19, s katerim se metabolizira brivaracetam. Ob sočasni uporabi CBD in brivaracetama so se povišale plazemske koncentracije slednjega za 95–280 % (21,25). CBD statistično značilno poviša plazemske koncentracije tudi ostalih protiepileptičnih zdravil, kot so **topiramata, zonisamid, rufinamid in eslikarbazepin** (21).
- Obstajajo tudi potencialne interakcije THC oz. CBD z **valprojsko kislino**. Točen mehanizem interakcije ni znan,

najverjetneje pa gre za aditivno hepatotoksično delovanje zdravilnih učinkovin, o čemer pričajo tudi rezultati klinične študije, kjer je 14 otrok in 8 odraslih hkrati prejelo CBD (začetni odmerek 5 mg/kg/dan do maksimalno 50 mg/kg/dan) in valproat, so morali pri 4 otrocih in 1 odraslem zdravljenju z valproatom oz. CBD prekiniti, zaradi 3-krat povišanih rezultatov jetrnih testov pri otrocih oz. 2-krat pri odraslih (21,24). Otroci, ki so prekinili zdravljenje z valproatom in CBD, so kasneje poskusili zdravljenje samo s CBD, in neželeni učinki na jetrne encime se niso več izrazili.

- Ena izmed zdravilnih učinkovin, ki prav tako vstopa v interakcijo s THC oz. CBD in spada v skupino psiholeptikov, je zdravilna učinkovina **klobazam**. V klinični praksi pa se uporablja pri zdravljenju epilepsij predvsem kombinacija klobazama in CBD (21,26). Klobazam se v jetrih s CYP3A4 *N*-demetilira do aktivnega metabolita norklobazama, ki ima 20–100 % močnejše delovanje od klobazama. Norklobazam se nato s CYP2C19 oksidira do 4-hidroksi-norklobazama. Za klobazam so dokazali, da ob sočasni uporabi visokih odmerkov CBD, zaviralca CYP2C19, pride do kopičenja norklobazama in tudi klobazama v plazmi (26). Opisana farmakokinetična interakcija podaljša razpolovno dobo norklobazama in s tem njegovo kopičenje, kar ima za posledico povečano plazemsko koncentracijo in povečano pojavnost zaspanosti in sedacije. Slednji sta se pojavili pri 51 % bolnikih zdravljenimi s klobazamom in CBD sočasno, v primerjavi z 21 % bolniki zdravljenimi z drugim protiepileptičnim zdravilom in CBD (21). Učinek sočasne uporabe CBD in klobazama se izrazi predvsem v zgodnjem obdobju zdravljenja. Klinične študije kažejo, da se omenjeni učinki zmanjšajo s trajanjem zdravljenja, zato se priporoča nižji začetni odmerek CBD in počasna titracija, dokler ni dosežene tolerance. Zaradi tega je ob sočasni terapiji potrebno prilagoditi odmerek klobazama (27).

4.2.6. Neželeni učinki

Pri uporabi ZIK so najpogosteje opisani naslednji neželeni učinki ZIK:

- **Neželeni učinki, povezani s prebavili:** navzea (slabost), bruhanje, bolečina v žlički in/ali trebuhu, suha usta (kserostomija), izguba telesne mase, izguba apetita in driska.
- **Neželeni učinki, povezani z osrednjim živčevjem:** depresija, tesnoba (anksioznost) in halucinacije, glavobol, omotica/vrtoglavica, eforija (občutek optimizma, veselosti in ugodja), zaspanost.
- **V redkejših primerih** se lahko pojavijo tudi vedenjske motnje, poslabšanje epilepsije in konvulzije (tonični in/ali klonični krči skeletnega mišičja), hipotenzija/hipertenzija, tahikardija (hitro bitje srca), palpitacije (hitro ali močno utripanje srca), utrujenost, vročina, motnje vida, ataksija in psihoza.
- **Obstajajo tudi možni vplivi tako na psihološki, čustveni in kognitivni razvoj**, kot tudi na strukturni in funkcionalni razvoj možganov ter sedacija.
- Pri bolnikih z Lennox-Gastautovim sindromom, ki so bili hkrati zdravljeni s CBD, je bila incidenca pojava zaspanosti in sedacije 32 %, medtem ko je bila pri bolnikih, zdravljenimi s placebom, incidenca 11 %. Incidenca je odvisna tudi od odmerka, in sicer 34 % pri bolnikih, ki so jemali 20 mg/kg/dan in 27 % pri bolnikih, ki so jemali 10 mg/kg/dan (21).

5.1. Epilepsija

Katere vrste epilepsije zdraviti z ZIK?

- Epilepsije, ki so trenutno priznane za zdravljenje z ZIK: zdravilo Epidyolex je v povezavi s klobazamom indicirano za uporabo kot dopolnilno zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih z Lennox-Gastautovim sindromom (LGS) ali Dravetovim sindromom (DS), pri bolnikih, starih 2 leti ali več. Zdravilo Epidyolex je indicirano za uporabo kot dopolnilno zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih s kompleksom tuberozne skleroze (TSC - tuberous sclerosis complex), pri bolnikih, starih 2 leti ali več (28).
- Na zdravila odporno epilepsijo pri otrocih (angl. *drug-resistant epilepsy - DRE*), pri kateri se lahko ZIK uporabijo ob upoštevanju resnosti njihovega stanja in klinične ocene tveganja/koristi, ki jo opravi odgovorni klinični specialist (29).

Način dajanja ZIK

- ZIK z dovoljenjem za promet se uporabljajo peroralno (Epidyolex). Za rektalno in transdermalno uporabo je malo izkušenj.
- Uporaba za inhaliranje za pediatrično populacijo ni ustrezna.
- Znano je, da se intranazalna in inhalacijska uporaba neformalno izvaja v več okoljih. Taki postopki so lahko zelo tvegani, ker kakovost izdelkov, ki se pri tem uporabljajo, ni znana. Neželeni učinki se lahko pojavijo dolgoročno.

Katero ZIK uporabiti?

- Pripravki, ki vsebujejo samo CBD (navadno izoliran iz konoplje, redkeje sintezno pridobljen), so najprimernejši način zdravljenja otroške epilepsije z ZIK (30). Zdravilo s CBD, ki ima dovoljenje za promet v Sloveniji, je Epidyolex.
- V primeru neuspeha zdravljenja s samim CBD se lahko uporabijo pripravki, ki vsebujejo kombinacije CBD in THC

v visokih razmerjih, npr. 30:1, 20:1 oziroma 15:1; v zelo redkih primerih pa se lahko uporabijo kombinacije CBD in THC v nižjih razmerjih, npr. 10:1 oziroma 5:1. Lahko se uporabljajo iz konoplje izolirani ali sintezno pridobljeni kanabinoidi ali kanabinoidi v obliki ekstraktov konoplje, navadno raztopljeni v olju.

Kako zdraviti epilepsijo z ZIK?

- Pri odmerjanju samega CBD uporabljajte potrjen protokol: za zdravljenje t.i. farmakorezistentnih ali trdovratnih epilepsij (kar pomeni, da dve standardni, pravilno izbrani protiepileptični zdravili (PEZ) nista uspeli zavestaviti epileptičnih napadov) se lahko v Sloveniji otroški nevrologi in nevrologi za odrasle odločijo za dopolnilno zdravljenje s samim CBD v obliki magistralnih zdravil ali se odločijo za zdravilo Epidyolex.
- Odmerjanje CBD pri zdravilu Epidyolex naj poteka v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_sl.pdf
- Odmerjanje CBD pri magistralnih zdravilih: začnite z 0,5 mg do 1 mg/kg telesne mase (TM) na dan in postopno (vsak teden) povečujte odmerek za 1 mg/kg TM do želenega učinka, vendar ne več kot 16 mg/kg TM/dan (maksimalen odmerek; v povprečju 8–10 mg/kg/TM/dan). Pri otrocih s TM pod 10 kg dajemo zdravilo v treh dnevni odmerkih, pri večjih otrocih v dveh odmerkih dnevno.
- Pomembno je starše vedno poučiti, da morajo CBD dajati ločeno od drugih PEZ, torej vsaj eno uro pred zaužitjem otrokovih standardnih PEZ ali eno uro po njem.

- Spremljajte pogostnost napadov in učinek, in sicer:

POGOSTOST NAPADOV		OCENA UČINKA	
ZELO POGOSTO	v povprečju več kot en napad na dan,	ODLIČEN	brez napadov ali več kot 90% napadov pod nadzorom
POGOSTO	manj kot en napad na dan, vendar več kot en napad na teden,	ZELO DOBER	75 %–90 % napadov pod nadzorom
ZMERNA	manj kot en napad na teden, vendar več kot en napad na mesec,	DOBER	50%–75 % napadov pod nadzorom
NIZKA	manj kot en napad na mesec	ZADOVOLJIV	25 %–50 % napadov pod nadzorom
		MINIMALEN	manj kot 25 % napadov pod nadzorom
		BREZ UČINKA	/
		POSLABŠANJE NAPADOV	poslabšanje napadov (pogostnosti, oblike, trajanja)

Zdravljenje se ukine v primerih, ko je učinek minimalen, ko je ZIK brez učinka in/ali kadar pride do poslabšanja napadov.

Opombe o zdravljenju epileptičnih napadov z ZIK

Sodobna strokovno pregledana medicinska literatura vsebuje dokaze, ki potrjujejo učinkovitost in varnost kanabidiola/Epidyolexa pri nadzorovanem zdravljenju trdovratne epilepsije.

Pri bolnikih z zelo hudo epilepsijo, ki je odporna na standardna zdravljenja s PEZ (in/ali v kombinaciji s CBD) je potrebna posebna obravna-va. V teh primerih se lahko kombinacija CBD in THC uporabi pod strogim zdravniškim nadzorom, ob upoštevanju uveljavljenih priporočil in trenutnih ugotovitev raziskav (29-33).

6. Varno predpisovanje in uporaba

Vsa zdravila iz konoplje je treba predpisati in uporabljati skladno s predpisi o narkotičnih in psihotropnih snoveh (prepevedanih drogah). To vključuje ustrezno dokumentacijo, predpisovanje na posebni recept in vodenje predpisanih evidenc.

Koristi in škodljivosti, tveganje za odvisnost, interakcije z drugimi zdravili: zdravniki morajo pretehtati potencialne terapevtske koristi in tveganja zdravljenja z ZIK. To vključuje oceno tveganja odvisnosti, zlasti pri dolgotrajni uporabi. Upoštevati je treba tudi posledice možnega vpliva na razvoj možganov in negativnih vplivov na učenje, spomin in pozornost, in upoštevanje morebitnih interakcij z drugimi zdravili, s katerimi se zdravi otrok. Za obvladovanje teh tveganj sta bistvena stalno spremljanje (na vsakega pol leta z vprašalniki) in odprta komunikacija z bolniki in starši ali skrbniki, ki morajo za uporabo ZIK, ki nimajo dovoljenja za promet, podpisati tudi soglasje po pojasnilu (informirano soglasje).

7. Podpora skupnemu odločanju

V proces zdravljenja je treba dejavno vključiti pediatrične bolnike in njihove starše ali skrbnike. To vključuje zagotavljanje jasnih in razumljivih informacij o morebitnih koristih in tveganjih zdravljenja z ZIK. Zdravniki morajo spodbujati odprt dialog, obravnavati pomisleke ter spoštovati preference in vrednote bolnih otrok in njihovih družin. Ta sodelovalni pristop zagotavlja, da so odločitve o zdravljenju sprejete v najboljšem interesu bolnika, s poudarkom na informiranem soglasju in opolnomočenju.

8. Kontaktni podatki

prof. dr. Damjan Osredkar, dr. med.,
predstojnik Kliničnega oddelka za otroško,
mladostniško in razvojno nevrologijo,
UKCL, Pediatrična klinika,
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana
damjan.osredkar@kclj.si

prof. dr. David Neubauer, dr. med.,
Center za razvojno nevroznanost,
Katedra za pediatrijo, UL MF,
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana
david.neubauer@mf.uni-lj.si

9. Etični vidiki

Helsinška deklaracija Svetovnega Zdravniškega Združenja (WMA Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, JAMA 2000;284:3043-3045.

Helsinška deklaracija, 37. odstavek:

»Kadar za zdravljenje posameznega bolnika ne obstajajo dokazane intervencije ali so bile druge znane intervencije neučinkovite, sme zdravnik po tem, ko je iskal strokovni nasvet, z bolnikovo privolitvijo po pojasnilu ali privolitvijo njegovega zakonitega zastopnika uporabiti nedokazano intervencijo, če po njegovi presoji daje upanje, da bo z njo rešil življenje, povrnil zdravje ali ublažil trpljenje. Uporabljena intervencija mora pozneje postati cilj raziskovanja, namenjenega oceni varnosti in učinkovitosti. V vsakem primeru mora biti nova informacija zabeležena in, kadar je primerno, javno dostopna«.



Povezava do besedila deklaracije,
ki določa etične smernice za medicinske
raziskave z udeležbo ljudi.

10. Zahvala

JAZMP je s svojimi pripombami in strokovnimi napotki izdatno pomagala izboljšati dokument.

*Gospodična Nika Košir (Pediatrična klinika),
hvala za pomoč pri urejanju besedila.*

*Vsem, ki ste prispevali k nastanku brošure,
se toplo zahvaljujemo za pomoč.*

11. Reference in dodatni viri

- 1) Russo, E. B. "History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet." *Chemistry & biodiversity* 2007; 4(8): 1614-1648.
- 2) Benedik J, Lahajnar Čavlovič S. Priporočila za uporabo kanabinoidov pri obravnavi bolnika z rakom. *Onkologija* 2019;2:62-72.
- 3) Leinen, Z. J., R. Mohan, L. S. Premadasa, A. Acharya, M. Mohan and S. N. Byrareddy "Therapeutic Potential of Cannabis: A Comprehensive Review of Current and Future Applications." *Biomedicines* 2023; 11 DOI: 10.3390/biomedicines11102630.
- 4) Levinsohn, E. A. and K. P. Hill. "Clinical uses of cannabis and cannabinoids in the United States." *Journal of the neurological sciences* 2020; 411: 116717.
- 5) Bilbao, A. and R. Spanagel. "Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications." *BMC Med* 2022;20(1): 259.
- 6) Cox, C. "The Canadian Cannabis Act legalizes and regulates recreational cannabis use in 2018." *Health Policy* 2018; 122(3): 205-209.
- 7) Lipnik-Štangelj, M. and B. Razinger. "A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union." *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology* 2020;71(1): 12-18.
- 8) MacPhail, S. L., M. A. Bedoya-Pérez, R. Cohen, V. Kotsirilos, I. S. McGregor and E. A. Cairns. "Medicinal cannabis prescribing in Australia: an analysis of trends over the first five years." *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13: 885655.
- 9) Guidance and recommendations for prescription cannabis medicines – a mini compendium. Version 1.3. Clinical Cannabis Forum, Denmark (2021)
- 10) Recommendations and Guidance on Medical Cannabis under Prescription, British Medical Cannabis Clinicians Society (2020)
- 11) Wheeldon, J. and J. Heidt. "Cannabis, research ethics, and a duty of care." *Research Ethics* 2023;19(3): 250-287.
- 12) Nutt, D., S. Bazire, L. D. Phillips and A. K. Schlag. "So near yet so far: why won't the UK prescribe medical cannabis?" *BMJ Open* 2020; 10(9): e038687.
- 13) Huestis, M. A.. "Human cannabinoid pharmacokinetics." *Chem. Biodiversity* 2007;4(8): 1770-1804.
- 14) Joshi, N. and E. S. Onaivi. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology. A. N. Bukiya. Cham, Springer International Publishing 2019: 1-12.
- 15) Lu, H.-C. and K. Mackie. "Review of the endocannabinoid system." *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 2021; 6(6): 607-615.
- 16) Maccarrone, M., V. Di Marzo, J. Gertsch, U. Grether, A. C. Howlett, T. Hua, A. Makriyannis, D. Piomelli, N. Ueda and M. van der Stelt. "Goods and bads of the endocannabinoid system as a therapeutic target: Lessons learned after 30 years." *Pharmacological reviews* 2023; 75(5): 885-958.
- 17) Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M, Žiberna L, Stanovnik L, Černe K. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn* 2015;84:456-71.

- 18) Dhein S. Different Effects of Cannabis Abuse on Adolescent and Adult Brain. *Pharmacology*. 2020;105(11-12):609-617.
- 19) Bara A, Ferland JN, Rompala G, Szutorisz H, Hurd YL. Cannabis and synaptic reprogramming of the developing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2021 Jul;22(7):423-438.
- 20) Jurič DM, Bulc Rozman K, Lipnik-Štangelj M, Šuput D, Brvar M. Cytotoxic Effects of Cannabidiol on Neonatal Rat Cortical Neurons and Astrocytes: Potential Danger to Brain Development. *Toxins (Basel)*. 2022 Oct 21;14(10):720.
- 21) Korpar N. Pregled interakcij med kanabinoidi in zdravilnimi učinkovinami, zavedenih v podatkovnih bazah Lexicomp in Pubmed. Magistrska naloga, Ljubljana, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani. 2021. Dosegljivo na: <https://repositorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=144243&lang=slv>
- 22) Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British journal of clinical pharmacology* 2018; 84(11): 2477-2482.
- 23) Brown JD, Winterstein AG: Potential adverse drug events and drug-drug interactions with medical and consumer cannabidiol (CBD) use. *Journal of Clinical Medicine* 2019; 8(7): 989.
- 24) Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017; 58(9): 1586-1592.
- 25) Klotz KA, Hirsch M, Heers M, Schulze Bonhage A, Jacobs J: Effects of cannabidiol on brivaracetam plasma levels. *Epilepsia* 2019; 60(7): 74-77.
- 26) Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, Low IK, Doohan PT, Martin LJ, Arnold JC: Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia* 2019; 60(11), 2224-2234.
- 27) Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(8):1246-51.
- 28) Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_sl.pdf
- 29) Espinosa-Jovel C. Cannabinoids in epilepsy: Clinical efficacy and pharmacological considerations. *Neurologia (Engl Ed)* 2020;18:So213-4853(20) 30040-2.
- 30) Devinsky O, Jones NA, Cunningham MO, Jayasekera BAP, Devore S, Whalley BJ. Cannabinoid treatments in epilepsy and seizure disorders. *Physiol Rev*. 2024 Apr 1;104(2):591-649.
- 31) Treves N, Mor N, Allegaert K, Bassalov H, Berkovitch M, Stolar OE, Matok I. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):23462.

- 32) Talwar A, Estes E, Aparasu R, Reddy DS. Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis. *Exp Neurol* 2023;359:114238.
- 33) Guerrini R, Chiron C, Vandame D, Linley W, Toward T. Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis. *Epilepsia Open* 2024;9(2):689-703.

Dodatni viri

- Guidance and recommendations for prescription cannabis medicines – a mini compendium. Version 1.3. Clinical Cannabis Forum, Denmark (2021)
- Recommendations and Guidance on Medical Cannabis under Prescription, British Medical Cannabis Clinicians Society (2020)
- ‘Cannabis-Based Medicinal Products’ - NICE Guidelines. This document provides an in-depth look at the general guidelines for prescribing cannabis-based products. Information for health care professionals: cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Government of Canada, Health Canada, October 2018.
- Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of epilepsy in pediatric and young adult patients in Australia, Australian Government, Department of Health, December 2017.
- HPRA, Health Products Regulatory Authority: Cannabis for Medical Use, A Scientific Review, Ireland 2017.
- Trkulja V. Preporuke za doziranje krutih oralnih pripravaka kanabinoida skladno smjernicama ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, 2016.
- Brugnatelli V, Turco F. Principles of Clinical Cannabinology. A Comprehensive Guide to Medical Cannabis in Europe. Cannabiscientia SA, May 2023.
- ‘Pediatric Neurology’ by Kenneth F. Swaiman, Stephen Ashwal, et al. A comprehensive resource on pediatric neurological disorders.
- Summary of the main characteristics of Epidolex. Retrieved 10/10/2019 (from the website: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2103651bl.pdf)
- Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A, et al. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med*. 2018; 7(4): 463–477.
- ‘The Use of Medicinal Cannabis in Children and Adolescents’ - a review article published in the *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*.
- ‘Cannabidiol (CBD) in the Treatment of Epilepsy: A Review of the Evidence’ - an article from the *Journal of Neurology and Neurosurgery*.
- ‘Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management’ - a systematic review and meta-analysis published in the journal *Pain Physician*