

**INFORMAÇÃO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE SOBRE PRODUTOS À BASE DE CANÁBIS
MEDICINAL – HEXACAN – Hexa01 THC 20%**

Solução Sublingual

A solução sublingual é obtida a partir da diluição do extrato oleoso de canábis, que consiste num extrato oleoso completo obtido a partir da extração etanólica das flores secas da planta *Cannabis sativa L.* A canábis contém diversas substâncias ativas diferentes, incluindo substâncias designadas como canabinóides principais, dos quais se destacam o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). A composição específica relativamente a estes dois canabinóides, mas não só, determina como as preparações de canábis atuam no organismo e quais os efeitos terapêuticos e adversos que podem resultar da sua utilização. A solução sublingual dispensada numa farmácia é um produto com a qualidade adequada ao fim a que se destina, consistindo numa solução desse extrato oleoso, padronizado relativamente ao teor em THC, que obedece aos mais rigorosos requisitos de qualidade em vigor na União Europeia para as plantas medicinais. Esta preparação à base de canábis medicinal, destina-se exclusivamente à utilização para fins terapêuticos, de acordo com a prescrição médica.

1. PRODUTOS À BASE DE CANÁBIS MEDICINAL DISPONÍVEIS

Os produtos aprovados pelo INFARMED são compostos ou derivados da planta da canábis cultivada em condições controladas. Isso garante que a canábis medicinal tenha uma composição consistente. Além disso, são realizados vários testes para garantir que não haja fungos, bactérias, metais pesados ou outros contaminantes indesejáveis na planta da canábis e suas preparações.

HEXACAN - Hexa01 THC 20%
Solução Sublingual
20% de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e <1% de canabidiol (CBD)

2. FORMA FARMACÊUTICA

Solução Sublingual

3. INDICAÇÕES

HEXACAN - Hexa01, na sua versão 20%THC, destina-se a ser utilizado por adultos com idade \geq 25 anos.

Este produto está indicado apenas nos casos em que os tratamentos convencionais não produziram os efeitos desejados ou provocaram efeitos adversos relevantes.

Este produto deve ser sempre prescrito pelo médico, em conformidade com a Deliberação Nº11/CD/2019 ou outra posterior que a substitua, aprovada em Conselho Diretivo e disponível no sítio do INFARMED.

A título meramente informativo, as substâncias à base da planta da canábis com um alto teor de THC, podem ser utilizadas nas seguintes situações, salvaguardados todos os pressupostos anteriores:

- Náuseas e vómitos (resultantes de quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de VIH e medicação para a hepatite C);
- Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- Glaucoma resistente à terapêutica;

Enquanto as substâncias à base da planta da canábis com um alto teor de THC ou com um teor equilibrado de THC / CBD, podem ser utilizadas nas seguintes situações, salvaguardados todos os pressupostos anteriores:

- Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou do sistema nervoso como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémeo ou após *herpes zoster*)
- Síndrome de *Gilles de la Tourette*,
- Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da medula espinal;

De acordo com os dados científicos atuais, a canábis medicinal pode reduzir significativamente os sintomas resultantes destas doenças, melhorando a qualidade de vida dos doentes e o impacto negativo desses sintomas. O uso concomitante de canábis medicinal também pode ajudar a reduzir a dose e os efeitos colaterais de outros medicamentos prescritos nas patologias referidas.

Cabe ao médico prescriptor fazer a avaliação da situação clínica do doente e, em função das características da substância à base da planta da canábis e da patologia, decidir sobre a sua utilização bem como em que condições e dosagem a mesma deve ser administrada. O médico prescriptor deverá explicar ao doente, de forma clara e inequívoca, todas as instruções necessárias à correta utilização de HEXACAN - Hexa01, solução sublingual.

4. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Modo de administração

Adultos de idade superior a 25 anos:

Não há nenhuma dose cientificamente definida de canábis medicinal, para qualquer das condições clínicas referidas no ponto anterior. Esta é uma das características do tratamento com canábis, que deve ser supervisionado por um médico com competência especializada no tratamento do sintoma para o qual é feita a prescrição.

A titulação da dose adequada ao doente, deverá ser feita pelo médico prescritor, consoante a situação clínica e a resposta do doente ao tratamento.

A absorção das substâncias ativas da canábis pode variar significativamente, de doente para doente. Quando a via de administração é sublingual, essa absorção é rápida (alguns minutos) e a distribuição sistémica ocorre em cerca de 15 minutos.

Os horários de administração e a titulação da terapêutica, deverão ser individualizados para cada doente, seguindo sempre a premissa “*start low, go slow*”, ou seja, começar com doses baixas e ir aumentando devagar, consoante a resposta clínica.

Recomenda-se uma titulação gradual e a avaliação contínua do tratamento para ajustar a resposta individual.

Administração sublingual da preparação sob a forma de gotas:

- Recomenda-se que este produto seja administrado mediante o uso do conta-gotas (pipeta doseadora) que acompanha a embalagem primária, que contém a solução sublingual.
- A quantidade de produto a utilizar diariamente, dependerá da resposta clínica do doente ao tratamento e da sua tolerância ao produto.
- Iniciar o tratamento com uma quantidade reduzida e aumentar a dose de forma lenta e gradual. O objetivo é encontrar uma dose diária total para a qual os sintomas melhorem, ao mesmo tempo que os efeitos secundários indesejados sejam limitados.

Posologia:

- A dose inicial deverá ser sempre uma dose baixa, decidida pelo médico prescritor, devendo depois ser seguido o esquema terapêutico prescrito pelo médico, de acordo com a tabela de titulação-modelo, apresentada no final deste ponto. A título informativo, cada gota de HEXACAN - Hexa01, Extrato Oleoso de Canábis tem em média 28 mg, contendo cerca de 6 mg de THC.
- A partir do 4º dia após o início do tratamento, o número de gotas por administração pode ser

aumentado. Recomendando-se um aumento gradual do número de gotas por administração, para controlar e minimizar o aparecimento de efeitos secundários.

- Se o efeito pretendido for pequeno e insuficiente, pode repetir-se a mesma dose após 3 a 4 horas.
- Embora haja grande variação, quando se considera a maioria dos doentes, 10 mg de THC por dia é uma dose terapêutica típica. Se necessário, a dose diária máxima provisória de 40 mg ainda é segura, mas é improvável que seja necessária com frequência.
- São permitidas doses diárias superiores a 187 mg de solução sublingual de canábis, equivalente a cerca de 40 mg de THC, sempre que os efeitos terapêuticos pretendidos não sejam alcançados com doses inferiores e sempre que os efeitos secundários sejam toleráveis, após avaliação cuidadosa dos riscos/benefícios.
- Não se recomendam aumentos de dose superiores a 25%, a cada 2-3 dias, por forma a minimizar a possibilidade de ocorrência de efeitos secundários.
- A dose diária não deve de ser aumentada, logo que o efeito terapêutico desejado seja alcançado.
- Não administrar mais do que 4 vezes por dia.
- Esperar no mínimo, 3 - 4 horas entre cada administração.
- Os efeitos benéficos podem sentir-se dentro de aproximadamente 15 minutos após a administração sublingual das gotas e podem ter uma duração entre 2 a 4 horas, dependendo da dose administrada, da frequência do uso e da resposta individual. Por vezes os efeitos podem prolongar-se até 12 horas após a administração.
- Se começar a sentir quaisquer efeitos secundários indesejáveis (ver secção de efeitos secundários para obter informações adicionais), o doente deve parar de usar a canábis medicinal de imediato e consultar o seu médico prescriptor ou outro profissional de saúde.

Procedimento de administração recomendado:

- Retirar do frasco o número de gotas de HEXACAN - Hexa01, óleo de extrato de canábis medicinal (espetro alargado), prescrito pelo médico, usando o conta-gotas (pipeta doseadora) que vem com a embalagem.
- Colocar cada gota sob a língua, até perfazer o total de gotas prescrito e aguardar a sua absorção (alguns minutos).

Prazo de validade após primeira abertura: após abertura do frasco para primeira utilização, o óleo de extrato de canábis medicinal mantém-se estável por um prazo de 30 dias, desde que o frasco seja mantido bem rolhado, dentro da sua embalagem original, à temperatura ambiente inferior a 25°C.

População pediátrica e adolescentes:

A utilização de canábis medicinal com alto teor de THC, está contraindicada em doentes com menos de 18 anos devido aos efeitos potencialmente adversos no cérebro em desenvolvimento. Devendo ser usada com precaução antes dos 25 anos. Em casos extremos, o tratamento de crianças e adolescentes deve ser ponderado com precaução pelo médico prescritor, após a avaliação criteriosa dos riscos e benefícios da utilização nesta faixa etária.

Precauções a tomar antes de manusear ou administrar este produto:

Doentes sem experiência prévia na utilização de canábis medicinal e que estão a utilizar este tratamento pela primeira vez, devem ser advertidos para a necessidade absoluta de começar com uma dose muito baixa e cessar imediatamente a utilização, caso surjam quaisquer efeitos adversos, que devem ser comunicados ao médico prescritor.

No início do tratamento, as primeiras doses devem ser administradas à noite, e por precaução o doente deve estar acompanhado, para o caso de ocorrerem efeitos adversos.

A inexperiência dos doentes no uso de canábis medicinal, pode levar à ocorrência de uma eventual dosagem superior ao necessário, nas primeiras administrações, havendo também a probabilidade de que a dosagem adequada seja aumentada antes do necessário. O médico deve alertar para estas situações e criar condições para que seja feita uma vigilância adequada.

Ao estabelecer um plano de tratamento, é aconselhável usar uma tabela de titulação da posologia, que estabeleça a dose diária e sua distribuição ao longo do dia, conforme orientação do médico prescritor.

Exemplo de tabela de titulação para início e controlo do tratamento por administração sublingual de gotas (usando como referência a dose inicial de 28mg de extrato (6mg de THC) = 1 gota):

Dia	Quantidade de THC por dia (mg)	Quantidade de HEXACAN -Hexa01 por dia (gotas)	Nº de administrações diárias	Nº de gotas por administração
1				
2				
3				
4				

5. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos canabinóides,
- Transtornos graves de personalidade ou de ansiedade,
- Psicose ou história de surtos psicóticos anteriores,
- Doentes com menos de 18 anos, devido aos efeitos potencialmente adversos no cérebro

em desenvolvimento,

- Gravidez, intenção de engravidar, ou amamentação,
- Doentes com doença cardiovascular instável grave,
- Doentes com doença pulmonar grave,
- Doenças hepáticas ou renais, graves.

6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

- Pode haver um aumento da deficiência cognitiva, se a canábis medicinal for consumida juntamente com álcool, outras substâncias psicoativas ou outros medicamentos que afetem a atividade do sistema nervoso central (por exemplo: opioides, benzodiazepinas, outros depressores do SNC).
- O THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) tem efeitos cardiovasculares que incluem taquicardia e alterações temporárias na pressão arterial, incluindo episódios de hipotensão postural. A utilização de canábis medicinal com alto teor de THC, deve ser feita com precaução, em doentes com doença cardiovascular pré-existente.
- Os doentes com insuficiência hepática ou renal, ligeira ou moderada, devem ser cuidadosamente monitorizados.
- A utilização de canábis medicinal deve ser ponderada, em homens que planeiam ter filhos a curto prazo, devido ao potencial efeito na fertilidade.
- O THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) afeta o sistema nervoso central (SNC) e pode resultar em mudanças de humor, alterações cognitivas e de memória, alterações no controlo de impulsos e alteração da percepção da realidade, ou do sentido do tempo. Estes efeitos no SNC parecem estar relacionados com a dose, sendo que a probabilidade da sua ocorrência aumenta com a administração de doses mais elevadas. Os efeitos no SNC variam entre os doentes e podem ser revertidos mediante a redução da dose, aumentando o intervalo entre doses ou através da descontinuação da administração da canábis medicinal.
- Histórico pessoal ou familiar de transtornos mentais graves, como esquizofrenia, psicose, depressão ou transtorno bipolar, constituem contra-indicação para a utilização de canábis medicinal.
- O THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) pode causar dependência física e psíquica, apresentando potencial de adição.

Sabe-se que a eliminação é demorada, sendo que muitos dias após a inalação da última dose, ainda podem ser detetadas na urina, concentrações mensuráveis de delta-9- tetrahydrocannabinol

(THC).

O organismo pode levar até cinco dias a eliminar 80 a 90% da dose administrada. O médico deve avisar os doentes relativamente às implicações deste tratamento, no que respeita à condução segura e legal de veículos automóveis e utilização de outras máquinas.

População mais jovem

Devido aos conhecidos efeitos potencialmente adversos sobre o cérebro em desenvolvimento, deve ser sempre feita uma adequada análise de risco, antes da prescrição deste produto em doentes com idade inferior a 25 anos.

População idosa

Devido ao facto de, nos idosos o metabolismo ser habitualmente mais lento, é provável que ocorra uma maior sensibilidade aos efeitos farmacológicos da canábis medicinal. Por esta razão, podem ocorrer efeitos adversos relacionados com os sistemas nervoso central e cardiovascular, pelo que o médico prescriptor deve começar o tratamento sempre com doses muito baixas e fazer o seu ajustamento de forma lenta e gradual, adequada à resposta clínica do doente.

O efeito positivo das preparações à base de canábis medicinal é favorável em diversas situações clínicas, mas como com todos os medicamentos e substâncias medicinais, os riscos decorrentes da sua utilização e os possíveis efeitos secundários não devem ser desvalorizados. Devendo haver por parte do médico prescriptor, uma sensibilização eficaz do doente e uma vigilância adequada caso a caso.

Mulheres em idade fértil

As doentes do sexo feminino devem ser avisadas sobre a falta de dados de segurança e eficácia em mulheres grávidas e os possíveis efeitos adversos do THC no feto em desenvolvimento. Quando após a avaliação do risco / benefício se decide avançar com o tratamento com preparações à base de canábis medicinal, recomenda-se que por precaução, seja usado um método contraceptivo eficaz e para mulheres que usam contraceptivo hormonal recomenda-se o uso concomitante de um método contraceptivo de barreira, não hormonal.

Riscos agudos

O efeito psicoativo da canábis com alto teor de THC é para muitos doentes sentido como agradável porque a perceção sensorial é intensificada, dando uma sensação de bem-estar. No entanto em alguns casos, o efeito psicoativo pode-se transformar numa disforia associada à ansiedade e ao pânico. Para indivíduos com predisposição para transtornos psicóticos, a canábis pode causar ou favorecer convulsões psicóticas.

Em doentes com doença cardíaca, a canábis deve ser usada com especial cuidado e sob supervisão médica porque ao aumentar a frequência cardíaca e pode influenciar a pressão arterial.

Riscos a longo prazo

Decorrem discussões controversas sobre os efeitos a longo prazo sobre a cognição e a memória no consumo de preparações à base de canábis. 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 canábis pode ter um impacto negativo sobre o desenvolvimento durante a puberdade. Portanto, recomenda-se que o tratamento a longo prazo em doentes 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.

Riscos gerais

Há muitas incertezas sobre a dependência real que pode causar o consumo de preparações à base de canábis, mas um uso contínuo, se interrompido abruptamente, pode expor o doente a curtos períodos de sintomas de abstinência (associados com a redução da transmissão dopaminérgica), tais como agitação, sudorese, irritabilidade, insónia, tremores, perda de apetite, vômitos, diarreia, dor abdominal, até a possibilidade de comportamento agressivo, especialmente durante os primeiros sete dias de "abstinência".

7. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

Presentemente não há evidências suficientes sobre a possível interação das preparações à base de canábis medicinal com outros medicamentos tomados simultaneamente, nem das possíveis consequências dessas interações, no entanto sabe-se que:

- O uso concomitante de medicamentos antiespasmódicos pode potenciar uma redução do tónus muscular, levando a um maior risco de quedas e lesões.
- Pode haver um aumento do comprometimento cognitivo quando a canábis medicinal é consumida concomitantemente com bebidas alcoólicas ou outros medicamentos que afetem a atividade do sistema nervoso central (por exemplo, opioides, indutores do sono, ansiolíticos ou outras drogas psicoativas).
- Pode ocorrer uma interação farmacocinética com medicamentos metabolizados pelo citocromo P450, especialmente com medicamentos substratos, indutores ou inibidores das isoenzimas 2A9 e 3A4, tais como: antibióticos macrólidos (como claritromicina e eritromicina), antimicóticos (como itraconazol, fluconazol, cetoconazol e miconazol), amiodarona, primidona, isoniazida,

carbamazepina, fenitoina, inibidores da proteinase do VIH (como ritonavir), antagonistas dos canais de cálcio (como diltiazem e verapamil), fenobarbital, primidona, rifabutina, troglitazona ou hipericão.

- O THC liga-se às proteínas plasmáticas podendo, portanto, ser responsável por deslocar outros fármacos ligados a estas mesmas 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 THC, podendo ser necessário um ajustamento da dose.

Se a qualquer momento o doente sentir que o efeito expectável está a ser alterado devido ao uso de uma combinação medicamentosa, ou se experimentar quaisquer efeitos desagradáveis ou indesejados, deve parar imediatamente o tratamento e consultar o médico prescritor.

8. FERTILIDADE, GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

As preparações à base de canábis medicinal com elevado teor de THC não deverão ser prescritas a mulheres grávidas ou a amamentar. Os canabinóides podem afetar o desenvolvimento fetal, e podem passar para o leite materno afetando o desenvolvimento do lactente.

Gravidez

O uso contínuo de preparações à base de canábis durante a gravidez pode afetar o desenvolvimento do feto; sabe-se que o uso intenso de preparações à base de canábis durante a gravidez está associado à redução do peso fetal.

Aleitamento

Certos componentes da canábis, como é o caso do delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) – passam para o leite materno, afetando o desenvolvimento dos lactentes.

Fertilidade

Não é possível excluir uma associação entre um nível inferior de anandamida no plasma seminal e uma motilidade anormal dos espermatozóides. Além disso, verificou-se que o sistema endocanabinóide desempenha um papel importante na função espermática.

As preparações de canábis não devem ser prescritas a quem estiver a planear ter filhos. Os canabinóides podem ter impacto na fertilidade e podem afetar o desenvolvimento gestacional do feto. Seja homem ou mulher, é aconselhável utilizar sempre um método contraceutivo de alta eficácia, quando sob tratamento com canábis medicinal. As mulheres que usam contraceutivos hormonais devem adicionar um contraceutivo barreira, não hormonal, durante o tratamento.

9. EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS

Os estudos atuais não são ainda suficientemente claros sobre como o uso de canábis com elevado teor de THC pode afetar a condução de veículos ou outras máquinas.

No entanto, o delta-9-tetrahydrocannabinol (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 a capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas. Estes efeitos podem ser ainda ser potenciados pela toma de outros medicamentos.

Os doentes sob tratamento com preparações à base de canábis medicinal, não devem conduzir veículos automóveis ou operar máquinas.

10. EFEITOS INDESEJÁVEIS

Os doentes geralmente toleram bem a utilização de preparações à base de canábis medicinal, mas as informações sobre os efeitos secundários associados ao consumo terapêutico de canábis são ainda limitadas. A administração de uma dosagem baixa, fornece muitas vezes alívio suficiente, tornando raros os efeitos colaterais. A ocorrência de efeitos colaterais significativos, é geralmente resultante de uma dosagem alta ou do uso concomitante de substâncias como o álcool, que intensifica e potencia os efeitos colaterais.

É importante sublinhar que os efeitos farmacológicos e tóxicos dos canabinóides podem sobrepor-se, o que resulta da pequena janela terapêutica de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) que, além de ser o composto mais ativo, é o principal responsável por possíveis efeitos colaterais. É por isso uma boa prática terapêutica, iniciar o tratamento com preparações à base de canábis medicinal sempre com doses baixas, que são depois aumentadas lentamente, consoante a resposta clínica, até se conseguir determinar qual a dose eficaz sem ocorrência de efeitos indesejáveis.

Nos efeitos indesejáveis possíveis mais conhecidos, incluem-se os seguintes:

- sonolência, sensação de desmaio ou tontura, fadiga, dores de cabeça;
- perturbações da memória e distúrbios na atenção, na concentração e na capacidade de raciocinar e tomar decisões;
- desorientação, confusão, sensação de embriaguez, sensação de não ser normal ou ter pensamentos anormais (como sentir-se por exemplo "muito alto"), sentimentos irrealistas, sensação de desaceleração extrema do tempo;
- desconfiança, nervosismo, episódios de ansiedade semelhantes a um ataque de pânico, paranoia (perda de contato com a realidade), alucinações (ver ou ouvir coisas que não existem);
- deficiências nas habilidades motoras e de perceção, perceções corporais alteradas, perda de

controle total dos movimentos corporais, quedas;

- boca seca, irritação da garganta, tosse;
- convulsões;
- reações de hipersensibilidade (dermatite/urticária);
- níveis sanguíneos mais elevados ou mais baixos de certos medicamentos;
- náuseas, vômitos;
- taquicardia.

A frequência destes efeitos é desconhecida.

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 (sendo fumador);
- diminuir a concentração, contagem e motilidade de espermatozoides, aumentar a morfologia anormal do esperma;
- impacto negativo no desenvolvimento comportamental e cognitivo de crianças nascidas de mães que consumiram cânabís medicinal durante a gravidez;
- afetar negativamente as funções cognitivas (capacidade de raciocinar e tomar decisões);
- uma diminuição em um ou mais, dos efeitos terapêuticos das preparações à base de cânabís medicinal (desenvolvimento de tolerância);
- desenvolver sintomas do tipo abstinência, quando o uso é abruptamente interrompido ou descontinuado.

A frequência destes efeitos é desconhecida.

Os sintomas de abstinência podem incluir:

- raiva ou agressividade, irritabilidade, ansiedade, inquietação, perturbações do sono (pesadelos, sonhos estranhos ou insónias), desejo de consumo, dores de cabeça, diminuição do apetite ou perda de peso, humor depressivo, calafrios, dores de estômago, tremores e sudorese;
- dependência psicológica, que se caracteriza pela falta de controle sobre o uso de drogas, uso compulsivo, uso continuado apesar dos danos e desejo de consumo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de quaisquer reações adversas suspeitas, ocorridas durante ou após o tratamento com preparações à base de canábis medicinal, é uma prática importante, porque permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício da utilização terapêutica das preparações à base de canábis. O doente deve comunicar ao médico prescritor ou ao farmacêutico, e estes profissionais de saúde devem notificar quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao:

INFARMED, I.P. - Direção de Gestão do Risco de Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil nº53

1749-004 Lisboa

Telefone: +351 21 798 52 09

Endereço eletrónico: farmacovigilancia@infarmed.pt

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>

11. SOBREDOSAGEM

Se seguidas as recomendações, a sobredosagem com preparações à base de canábis não é frequente. Os sintomas da sobredosagem podem incluir depressão, ansiedade, pânico, desmaios, diminuição da coordenação motora, letargia, alterações do ritmo cardíaco. Em geral, esses sintomas desaparecem em poucas horas.

O tratamento, quando necessário, deve ser sintomático e de suporte.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O THC (delta-9-tetrahidrocanabinol) atua sobre o sistema endocanabinóide, principalmente como agonista parcial dos recetores CB1 e CB2, dois tipos de recetores proteína G-acoplado. O THC também exibe atividade sobre recetores não CB, tais como TRPA1, TRPV2, GPR55, 5-HT3A ou PPAR γ , que poderão estar envolvidos nas suas propriedades farmacológicas. Apesar das ações em vários recetores, sabe-se que os efeitos secundários mais comuns associados ao THC são mediados pelos recetores CB1.

Os recetores CB1 estão predominantemente presentes no cérebro, localizados nos núcleos da base, cerebelo, hipocampo, medula espinal e nervos periféricos. Ao agir sobre os recetores CB1, o THC

altera a percepção e o humor, perturba a aprendizagem e a memória. Outros efeitos centrais adicionais do THC levam a uma perturbação do comportamento psicomotor, psicose e perda de percepção do tempo, bem como deficiência na coordenação de movimentos. O THC é um psicotrópico, que foi originalmente classificado como alucinogénio, devido a estes efeitos secundários resultantes do seu consumo abusivo.

O efeito antiemético resulta principalmente do antagonismo exercido sobre os recetores 5-HT₃.

Os recetores CB₂ são encontrados principalmente nos tecidos periféricos e nas células do sistema imunitário dos sistemas hematopoiéticos e do baço. Estes recetores podem desempenhar um papel relevante na atividade imunossupressora do THC.

A ativação do recetor CB₁ e CB₂ causa uma inibição da libertação de neurotransmissores como a acetilcolina, o glutamato e o ácido gama-aminobutírico, atuando de forma indireta nos recetores N-metil-D-aspartato, opióides e 5-HT. Os recetores canabinóides estão em maior predominância localizados nas pré-sinapses, levando a que os canabinóides modulem respostas orgânicas mediante o 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.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) administrado por via sublingual atinge concentrações plasmáticas máximas entre cerca de 15 minutos, após administração.

A biodisponibilidade de THC absorvido por via sublingual é, em média, 3 vezes superior a outras formas de administração oral (onde apenas cerca de 20% dos canabinóides chegam à corrente sanguínea).

Distribuição

Os canabinóides são moléculas lipídicas e tendem a acumular-se no tecido adiposo. O THC pode ser encontrado no tecido adiposo até 4 semanas após a sua absorção, sendo libertado lentamente, em quantidades sub-terapêuticas, para a corrente sanguínea.

O THC tem um grande volume aparente de distribuição, que é estimado em 10L/kg. Aproximadamente 97% do THC e seus metabolitos surgem ligados às proteínas plasmáticas. No plasma, o THC liga-se principalmente às lipoproteínas de baixa densidade, enquanto que o seu metabolito, 11-OH-THC, se liga fortemente à albumina, sendo que apenas 1% é encontrado na sua fração livre.

Metabolismo

Sabe-se que o metabolismo do THC é maioritariamente hepático, através das isoenzimas do

citocromo P450 (CYP 450) CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Os principais metabolitos do THC são o 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) e o 11-carboxi-THC (11-COOH-THC), resultantes da glucuronidação da molécula que são posteriormente excretados nas fezes e na urina. Mas também ocorre metabolização em tecidos extra-hepáticos onde exista o CYP450, incluindo o intestino delgado e o cérebro. Há reporte de atividade psicoativa para o metabolito 11- hidroxi-THC.

O CBD (canabidiol) também é metabolizado a nível hepático, principalmente pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 e, adicionalmente, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6. Após a hidroxilação do 7-hidroxi-canabidiol (7-OH-CBD), ocorre uma metabolização hepática adicional que resulta na eliminação fecal e, em menor grau, na excreção urinária destes metabolitos.

Eliminação

Aproximadamente 65% da eliminação do THC e dos seus metabolitos ocorre através das fezes e 20% através da urina. Após 5 dias, cerca de 80% a 90% da dose total é excretada.

Dados de segurança pré-clínica

Estudos pré-clínicos sugerem que múltiplos componentes do sistema endocanabinóide, desempenham um papel crítico na fertilização, transporte oviductal, implantação e desenvolvimento fetal/placentário.

Na verdade, os recetores CB1 e CB2 aparecem em roedores e humanos, a nível do tecido ovárico, oviduto, útero e testículos. Esses recetores também são detetados em oócitos em todos os estádios de maturação. Além disso, o mRNA do recetor CB1 expressa-se a partir do estádio de quatro células através do estádio blastocisto, enquanto o mRNA do recetor CB2 se expressa do estádio de uma célula até o estádio blastocisto. Altos níveis circulantes de anandamida têm sido associados a um aumento da incidência de aborto espontâneo.

Além disso, existe risco de que a exposição materna à canábis ou aos canabinóides possa afetar negativamente a concepção e/ou manutenção da gravidez. No entanto, duas revisões sistemáticas e metanálises recentes, reportaram conclusões mistas sobre os danos à saúde neonatal com o uso de canábis, no útero. Apesar destes dados, algo contraditórios, é prudente evitar o uso de canábis durante a gravidez, devido às evidências de redução do peso neonatal e de problemas de desenvolvimento a longo prazo em crianças expostas à canábis e seus componentes, *in* útero. Sabe-se ainda que o THC atravessa facilmente a placenta, podendo por isso afetar o feto. Os recetores CB1 surgem em células germinais, da espermatogénese ao espermatozoide e células Leydig, enquanto os recetores CB2 surgem nas células de Sertoli. Os homens, especialmente aqueles com problemas de fertilidade conhecidos e os que pretendam ter filhos a curto prazo, deverão ser advertidos para estes efeitos secundários resultantes do uso de canábis.

12. DATA DA REVISÃO DO TEXTO



DD-MM-AAAA