

Vejledning om lægers behandling af patienter med medicinsk cannabis omfattet af forsøgsordningen**1. Indledning**

Den 1. januar 2018 træder en 4-årig forsøgsordning med medicinsk cannabis i kraft. Forsøgsordningen vil omfatte behandling med cannabisholdige produkter, som ikke er godkendte lægemidler eller magistrelt fremstillet på apotek.

Et flertal i Folketinget har ved forsøgsordningen ønsket at etablere en ramme, som er så forsvarlig som mulig for brug af medicinsk cannabis i sundhedsvæsenet. På baggrund af en lægefaglig vurdering vil det således være muligt at behandle patienter, der ønsker det, med medicinsk cannabis. Patienterne kan eventuelt tidligere have selvmedicineret sig med ulovlige cannabisprodukter.

I lov om forsøgsordning med medicinsk cannabis reguleres ordningen, herunder fastslås krav til cannabisprodukternes kvalitet og fremstilling, hvordan ordination og udlevering skal ske, samt hvordan indberetning af formodede bivirkninger skal foregå.

Da der er tale om behandling med ikke godkendte lægemidler, eksisterer der ikke den omfattende information og dokumentation for medicinsk cannabis, som det er tilfældet ved godkendte lægemidler. Læger har således ikke et tilsvarende grundlag for vurdering af mulig behandling med medicinsk cannabis. Denne vejledning skal derfor give overordnet information om medicinsk cannabis. Derudover har den til formål at supplere loven med uddybende oplysninger om medicinsk cannabis og den potentielle patientgruppe, herunder krav til forsøgt konventionel behandling forud for behandling med medicinsk cannabis, oplysning om over for hvilke patientgrupper Lægemiddelstyrelsen vurderer behandling med medicinsk cannabis kan være relevant, og hvilke patientgrupper Lægemiddelstyrelsen fraråder behandles med medicinsk cannabis.

Når der henvises til loven eller bestemte paragraffer, så menes der lov om forsøgsordning med medicinsk cannabis.

2. Hvad er medicinsk cannabis?

Medicinsk cannabis er ikke godkendt som lægemiddel i Danmark eller i noget andet land. Der stilles i forsøgsordningen ikke tilsvarende krav til produkternes kvalitet, sikkerhed og virkning. Kendskabet til eventuelle risici er derfor mere begrænset, end det er for godkendte lægemidler.

De medicinske cannabisprodukter, der omfattes af forsøgsordningen, er cannabisholdige produkter importeret til Danmark med henblik på, at et apotek, på baggrund af en ordination fra en læge, fremstiller lægemidlet, et såkaldt cannabislutprodukt. I denne vejledning anvendes udtrykket "medicinsk cannabis" om disse cannabislutprodukter.

Det konkrete cannabisprodukt kan bestå af cannabisdroge fra stamplanten *Cannabis sativa* L., drogetilberedninger samt videre doseringslignende formuleringer heraf. Der kan således fx være tale om tørrede cannabis blomster eller ekstraktioner heraf (fx betegnet cannabisolie, CBD-olie eller THC-olie).

Før et cannabisholdigt produkt kan omfattes af ordningen, skal den mellemproduktfremstiller, som ønsker at importere cannabisudgangsproduktet til Danmark for at fremstille et cannabismellemprodukt, fremsende dokumentation til Lægemiddelstyrelsen for at produktet lever op til de krav, der er fastsat i loven. Disse omhandler bl.a. krav til dyrkning og fremstilling, herunder at

produktet skal være kvalitetskontrolleret i overensstemmelse med principper for god fremstillingspraksis (GMP), og at det skal være styrkebestemt over for indhold af THC (tetrahydrocannabinol) og CBD (cannabidiol) samt eventuelle andre kvalitetsrelevante indholdsstoffer og urenheder i henhold til monografier i relevant farmakopé.

Vurderer Lægemiddelstyrelsen, at virksomheden har indsendt den fornødne dokumentation, optages produktet på listen over cannabismellemprodukter, som er omfattet af forsøgsordningen. Mellemproduktfremstilleren kan herefter anmelde cannabismellemproduktet til Medicinpriser. Det vil herefter være muligt for læger at ordinere cannabisslutprodukter, som færdig-fremstilles på apoteket til den enkelte patient ud fra et cannabismellemprodukt.

3. Ordination af medicinsk cannabis

Ansvar for medicinsk behandling af en patient påhviler den til enhver tid behandlende læge.

Godkendte markedsførte lægemidler er altid at betragte som mere effektive end medicinsk cannabis. Derfor bør relevante godkendte lægemidler være afprøvet, før behandling med medicinsk cannabis forsøges.

Selv om der er en omfattende videnskabelig litteratur om medicinsk cannabis, findes der kun få kontrollerede kliniske forsøg af tilstrækkelig høj kvalitet. Oftest er medicinsk cannabis sammenlignet med placebo i relativt små kliniske forsøg og næsten aldrig med en aktiv komparator. Evidensen for virkning og sikkerhed er dermed begrænset og i de fleste tilfælde utilstrækkelig.

Medicinsk cannabis kan ordineres af enhver læge, herunder hvis der er tale om en smerteindikation (se afsnit 8). Ved behandling af patienter med multipel sklerose eller rygmarvsskade bør ordination foretages af en neurolog, og når der er tale om behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning, bør ordination foretages af en hæmatolog, onkolog eller læge på palliativt hospitalsafsnit. Læger bør som udgangspunkt ikke behandle med medicinsk cannabis uden for disse indikationer. Udførlig begrundelse for behandling med medicinsk cannabis, herunder oplysninger om afprøvet konventionel behandling, skal altid fremgå af patientens journal.

På grund af manglende viden om langtidseffekter, herunder på kognitiv udvikling, er det Lægemiddelstyrelsens klare anbefaling, at medicinsk cannabis ikke skal anvendes til børn og unge under 18 år.

Forud for en ordination skal lægen lade patienten indgå aktivt i beslutningen om at iværksætte behandling med medicinsk cannabis. Dog vil det altid være den ordinerende læge, der med inddragelse af patienten beslutter, hvornår medicinsk cannabis skal anvendes i behandlingen.

En læge må maksimalt ordinere til en måneds forbrug på en recept, og recepten skal udstedes elektronisk i det fælles medicinkort¹.

En recept på cannabisslutprodukter skal indeholde oplysning om:

1. navnet på det pågældende cannabisslutprodukt.
2. styrkeangivelse og pakningsstørrelse af det ordinerede cannabisslutprodukt.
3. navn, adresse og cpr-nummer på den person, cannabisslutproduktet ordineres til.
4. dato for udstedelse.
5. oplysning om receptudstederens navn, stilling, adresse og telefonnummer.
6. oplysning om indikationen. Indikationen angives ved brug af ordinationssystemets indikationsforslag. Kun i tilfælde af manglende retvisende indikationsforslag bør indikationen anføres som fritekst.

¹ Krav til en læges recept følger af loven § 22 samt §§ 24-26.

7. doseringen og eventuelt relevant anvendelsesmåde. Doseringen angives med pr. gang og antal gange pr. tidsenhed (dag, døgn, ugedage, måned e.l.).

Lægen bør anvende de i ordinationssystemet angivne indikationsforslag som led i udstedelse af recept. Dette skal sikre kvaliteten af den løbende erfaringsopsamling og understøtte den kommende evaluering af forsøgsordningen. Fritekstfeltet bør derfor alene anvendes, hvor der ikke forefinder et retvisende indikationsforslag i ordinationssystemet.

Hvis cannabislutproduktet er til lægens eget brug, skal recepten indeholde tydelig angivelse af: »Til eget brug«.

En læge kan ikke udskrive medicinsk cannabis til "egen praksis".

4. Dosering og anvendelsesmåde

Dosering og anvendelsesmåde vil afhænge af det konkrete produkt, der kan være beregnet til fx peroralt indtag eller inhalation med inhalationsdevice. Rygning af cannabis frarådes på grund af risikoen for påvirkning af lunger og luftveje.

Lægen skal angive information om dosering og anvendelsesmåde ved sin ordination af medicinsk cannabis².

Hvis der skal ske en tilberedning af cannabislutproduktet før det kan anvendes, fx at der skal brygges te af cannabislutproduktet, vil der fremgå oplysninger herom på pakningerne. Hvis beskrivelsen heraf er for omfattende til at anføre på emballagen, vil tilberedningsmåden i stedet være anført i et dokument i pakningen. I så fald vil et tilsvarende dokument være tilgængeligt på Lægemedicinstyrelsens hjemmeside i forbindelse med øvrige oplysninger om, hvilke produkter der er omfattet forsøgsordningen.

5. Informeret samtykke og skærpet informationspligt

Det følger af sundhedsloven³, at ingen behandling generelt må indledes eller fortsættes uden patientens informerede samtykke. Ved informeret samtykke forstås et samtykke, der er givet på grundlag af fyldestgørende information fra sundhedspersonens side.

Informationen skal være mere omfattende, når behandlingen medfører nærliggende risiko for alvorlige komplikationer og bivirkninger. Skønnes patienten i øvrigt at være uvidende om forhold, der har betydning for patientens stillingtagen, skal sundhedspersonen særligt oplyse herom, medmindre patienten har frabedt sig information.

Ved ordination af medicinsk cannabis er der skærpet informationspligt for lægen, da der er tale om en medicinsk behandling, hvor den kliniske evidens for virkning og bivirkninger ikke er fuldt afklaret.

Lægen har derfor pligt til klart at oplyse, at der er tale om en behandling, hvor den kliniske evidens for virkning og bivirkninger ikke er entydigt afklaret.

Det skal derudover oplyses, at brug af cannabis er associeret med en øget risiko for udvikling af psykose, depression, selvmord og trafikulykker. På nuværende tidspunkt mangler der viden om, hvorvidt dette også gælder medicinsk cannabis. Endvidere er der risiko for påvirkning af koncentration og hukommelse. Ved langvarigt brug af medicinsk cannabis kan der hos kroniske smertepatienter udvikles afhængighed, hvilket der skal være opmærksomhed omkring både ved

² Kravet følger af lovens § 26.

³ Bekendtgørelse nr. 1188 af 24. september 2016 af Sundhedslovens §§ 15 og 16.

behandlingsstart og under behandlingen. Der henvises i den forbindelse til afsnit 9 om kontraindikationer, særlige advarsler og forsigtighedsregler samt afsnit 11-13 om bivirkninger, overdosering og trafiksikkerhed.

Desuden foreligger der for medicinsk cannabis ikke godkendte data om fx sammenhæng mellem dosering og bivirkninger og heller ikke et produktresumé eller en indlægsseddel (i modsætning til lægemidler, der har en markedsføringstilladelse).

Lægen skal i forlængelse heraf informere patienten grundigt om selve behandlingen og om eventuelle konsekvenser for patientens dagligdag, herunder om restriktioner mod at køre bil m.v.

Der er ligeledes en skærpet pligt til journalføringen af det informerede samtykke.

6. Apotekets fremstilling af cannabislutprodukter

Når en læge har udskrevet en recept på et cannabislutprodukt, skal apoteket indledningsvis sikre, at recepten er gyldig. Det vil sige, at apoteket skal sikre, at recepten er udstedt elektronisk i det fælles medicinkort, og at recepten indeholder de i loven fastsatte krav til receptens oplysninger⁴.

Før apoteket kan udlevere et cannabisprodukt til en patient, skal apoteket færdig-fremstille det i henhold til lægens ordination til en konkret patient.

De i loven fastsatte krav til apotekets færdig-fremstilling af cannabislutprodukter har til formål at sikre, at patienten modtager oplysninger om den medicinske cannabis, lægens oplysning om dosering og anvendelse samt information om mulighed for bivirkningsindberetning.

Apoteket må kun udlevere én gang efter samme recept, og må maksimalt udlevere til én måneds forbrug.

Apoteket skal informere patienten⁵, hvis apoteket kan udlevere en billigere version af det ordinerede cannabislutprodukt, som er i samme mængde og styrke som det ordinerede, men hvor cannabisudgangsproduktet blot er importeret af en anden mellemproduktfremstiller i Danmark end det ordinerede produkt. Apoteket skal i denne forbindelse informere om prisforskellen mellem de to produkter, så patienten kan vælge af få udleveret den billigste version.

Hvis det er billigere for patienten at få udleveret cannabislutproduktet i form af flere ens mindre pakninger, skal apoteket informere patienten herom. Patienten kan herefter vælge enten at få udleveret den ordinerede pakning eller de flere ens mindre pakninger. Apoteket skal undlade at give informationen, hvis udleveringen af flere mindre pakninger indebærer en væsentlig risiko for, at cannabislutproduktet vil blive anvendt forkert.

7. Cannabisreceptorer

Cannabis indeholder flere hundrede forskellige stoffer, hvoraf nogle påvirker de cannabinoide receptorer CB1 og CB2. Disse receptorer antages at spille en rolle for nogle af cannabis virkninger, men de præcise mekanismer kendes ikke.

CB1 receptorer findes i hjernen og i andre organer f.eks. lunger, lever og nyrer. CB2 receptorer findes ved perifere nerveterminaler, men også i immunsystemet (f.eks. lymfocytter og monocytter i thymus og milt). THC fungerer som delvis agonist ved både CB1- og CB2-receptorerne. Cannabidiol

⁴ Krav til en læges recept følger af loven § 22 samt §§ 24-26.

⁵ Krav til apotekets information om mulig substitution eller udlevering i mindre ens pakninger følger af lovens §§ 29 og 30.

(CBD) påvirker en række receptorer, ionkanaler og enzymer, men har lav affinitet for CB1- og CB2-receptorerne.

8. Patientgrupper og mulige terapeutiske indikationer

Det er lægen, der fastslår, om en patient skal behandles med medicinsk cannabis. Lægemiddelstyrelsen har foretaget en vurdering af, hvilke patientgrupper og mulige terapeutiske indikationer, der kunne være relevant for behandling med medicinsk cannabis.

Lægemiddelstyrelsen har i den forbindelse vurderet cannabisordninger i Hollandⁱ, Canadaⁱⁱ og Israel. Hver enkelt mulig terapeutisk indikation er herefter vurderet ved litteratursøgning, hvor kravet bl.a. har været, at der skulle foreligge systematiske oversigtsartiklerⁱⁱⁱ og metaanalyser som f.eks. Cochrane Reviews eller resultater af større konklusive randomiserede kontrollerede kliniske forsøg. Desuden har Lægemiddelstyrelsen konsulteret rapporten fra National Academies of Sciences (USA) "The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research"^{iv} publiceret i 2017.

Endelig har Lægemiddelstyrelsen vurderet de kliniske studier, der var baggrund for godkendelsen af Cesamet® (nabilone) og Marinol® (dronabinol) i USA og Sativex® (nabiximols) i Europa. I den forbindelse er produktinformationen for nedennævnte godkendte lægemidler indeholdende cannabinoider konsulteret:

Sativex® (nabiximols) indeholder ekstrakter af cannabis af de 2 naturligt forekommende cannabinoider delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD), som er formuleret som mundspray.

Sativex® er godkendt i Danmark og flere andre lande i bl.a. EU, men ikke i USA, til symptomlindring hos voksne patienter med moderat til svær spasticitet på grund af multipel sklerose (MS), som ikke har responderet tilstrækkeligt på anden antispastisk medicin, og som viser klinisk signifikant forbedring i spasticitetsrelaterede symptomer under en initial afprøvning af behandlingen^v. Sativex® er placeret i udleveringsgruppe "A § 4-NB-S" og må derfor kun ordineres af speciallæger i neurologi og/eller neuromedicin.

Cesamet® (nabilone) indeholder et syntetisk cannabinoid og er godkendt i USA og UK til behandling af kvalme og opkastninger efter kemoterapi, når konventionel antiemetisk behandling svigter.^{vi} Da lægemidlet ikke er godkendt i Danmark, skal læger, der ønsker at behandle hermed, forinden ansøge Lægemiddelstyrelsen om en udleveringstilladelse hertil.

Marinol® (dronabinol) indeholder et syntetisk fremstillet, men naturligt forekommende cannabinoid, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og er godkendt i USA til behandling af kvalme og opkastninger efter kemoterapi, når konventionel antiemetisk behandling svigter, og til patienter med AIDS med anoreksi og stort vægttab.^{vii}

Da lægemidlet ikke er godkendt i Danmark, skal læger, der ønsker at behandle hermed, forinden ansøge Lægemiddelstyrelsen om en udleveringstilladelse hertil.

Syndros® (dronabinol) formuleret som en oral opløsning i etanol og propylen glycol. Godkendt af FDA i 2016. Indikationer som for Marinol®^{viii}

Da lægemidlet ikke er godkendt i Danmark, skal læger, der ønsker at behandle hermed, forinden ansøge Lægemiddelstyrelsen om en udleveringstilladelse hertil.

I det følgende gennemgås de indikationer, som Lægemiddelstyrelsen vurderer kan være relevante at behandle med medicinsk cannabis:

8.1.1. Kroniske smertetilstande

Medicinsk cannabis anbefales ikke i nogen national eller international klinisk retningslinje, det være sig til smertetilstande med non-malign eller malign årsag. Smerter anses for at være kroniske, når de har varet over 3-6 måneder. Det forudsættes, at konventionel godkendt behandling har svigtet eller ikke tåles, inden man ordinerer medicinsk cannabis. Det er uklart, hvor medicinsk cannabis skal placeres i en behandlingsalgoritme for kroniske smerter.

Det vurderes, at kroniske smertetilstande med nedenstående modifikationer kun i visse tilfælde kan være relevant at behandle med medicinsk cannabis. Målgruppen og evidensen for effekt er søgt nærmere afgrænset nedenfor:

8.1.1.1. Nervesmerter (neurogene eller neuropatiske smerter)

Nervesmerter skyldes sygdomme eller skader i nervesystemet, hvor man skelner mellem centralnervesystemet (hjerne og rygmarg) og det perifere nervesystem (nerverødder, nerveplekser og nerver).

Centrale nervesmerter kan ses efter blodprop eller blødning i hjernen, rygmargsskade og dissemineret sklerose. Perifere nervesmerter kan ses som en senfølge efter diabetes, efter langvarigt alkoholmisbrug, efter helvedesild, efter diskusprolaps, efter traumatisk nervebeskadigelse, efter infektion med HIV m.fl. Endelig har kræftpatienter ikke sjældent en neuropatisk smertekomponent.

Det vurderes, at nervesmerter kan være relevant at behandle med medicinsk cannabis, da medicinsk cannabis kan have en svag analgetisk virkning ved både centrale og perifere nervesmerter. Dette er vist i placebokontrollerede kliniske undersøgelser, fortrinsvis med nabiximols (Sativex), og i meta-analyser^{ix,x,xii}. De fleste studier med varighed på 3 uger eller derover har dog været negative. Der er ingen tilstrækkeligt informative studier med aktiv komparator, eller hvor medicinsk cannabis er anvendt som tillægsbehandling til anbefalet konventionel behandling, hvilket er den klinisk relevante situation. Desuden er cannabispræparaterne oftest kun anvendt i korttidsforsøg, hvorfor der mangler viden om langtidsvirkning og -sikkerhed.

Da THC dosis varierer betydeligt fra forsøg til forsøg, anbefales dosistitrering startende med en lav dosis. Det anbefales at monitorere patienterne tæt for både virkning og sikkerhed, så ingen patient eksponeres unødigt længe for en virkningsløs behandling, som kan være forbundet med bivirkninger.

8.1.1.2. Generaliserede smerter i bevægeapparatet

Generaliserede smerter i bevægeapparatet betegner patientens oplevelse af diffuse smerter i bevægeapparatet uden nogen endnu kendt årsag. I denne gruppe findes diagnoser som fibromyalgi, Bodily Distress Syndrome, muskuloskeletal type m.fl. Et Cochrane Review fra juli 2016 fandt ingen relevante kliniske undersøgelser med plantebaseret cannabis eller syntetiske cannabinoider ud over 2 små studier omfattende i alt 72 patienter med fibromyalgi, som blev behandlet med nabilone^{xiii}. Det vurderes, at generaliserede smerter i bevægeapparatet, herunder fibromyalgi, ikke er relevante at behandle med medicinsk cannabis.

8.1.1.3. Smerter ved inflammatoriske og degenerative ledsygdomme

Inflammatoriske ledsygdomme omfatter først og fremmest kronisk leddegigt, psoriasisgigt og rygsøjlegigt (Bechterew's sygdom). Moderne behandling med biologisk medicin og andre lægemidler, der dæmper inflammationen og dermed smerterne i leddene, er effektiv hos flertallet af patienterne. Der findes kun få og små kliniske forsøg med cannabinoider som smertelindring til patienter med reumatoid arthritis. Se Cochrane Review fra 2012: I en enkelt lille undersøgelse af ringe kvalitet var cannabis marginalt bedre end placebo, men var forbundet med flere bivirkninger^{xiv}. Det vurderes, at smerter ved inflammatoriske og degenerative ledsygdomme ikke er relevant at behandle med medicinsk cannabis.

8.1.1.4. Smerter ved slidgigt (osteoartrose)

Slidgigt (osteoartrose) er en hyppig årsag til kroniske smerter. Der findes dog p.t. ingen kliniske undersøgelser, der specifikt vurderer virkningen af cannabis ved smerter pga. slidgigt. En systematisk oversigtsartikel fra 2016 konkluderer, at der er utilstrækkelig evidens til en anbefaling af medicinsk cannabis til patienter med slidgigt, rygsmerter eller kronisk leddegigt^{xv}. Det vurderes, at smerter ved slidgigt ikke er relevant at behandle med medicinsk cannabis.

8.1.1.5. Smerter ved knogleskørhed (osteoporose)

Der findes p.t. ingen kliniske undersøgelser, der specifikt vurderer virkningen af medicinsk cannabis ved kroniske smerter pga. osteoporose. Det vurderes, at smerter ved knogleskørhed ikke er relevant at behandle med medicinsk cannabis.

Sammenfatning af medicinsk cannabis' virkning på ikke maligne kroniske smertetilstande:

Evidensen for virkning er bedst, hvad angår neuropatiske smerter, mens den er begrænset eller ikke eksisterende for alle andre ikke maligne kroniske smertetilstande. De tilgrundliggende kliniske studier er korttidsforsøg oftest med placebo som kontrol. Der er anvendt forskellige cannabispræparationer og dosis af THC varierer.

8.1.1.6. Cancersmerter

Det vurderes, at cancersmerter kan være relevant at behandle med medicinsk cannabis, men det skal bemærkes, at Sativex® i to store fase III undersøgelser ikke viste effekt på det primære endepunkt (patientens egen vurdering af smerteintensitet), og dermed ikke var bedre end placebo til lindring af smerter hos cancerpatienter. Der findes kun begrænsede data for dronabinol, som har en beskeden analgetisk effekt sml. med placebo, og den mest effektive dosis (20 mg) bevirker sedation. Health Canada har ikke identificeret kliniske studier med rygemarihuana.

Der er ikke tilstrækkelig evidens til at konkludere, at medicinsk cannabis har en synergistisk virkning på samtidig behandling med opioider.

8.1.2. Multipel sklerose (MS)

Sativex® er godkendt til symptomlindring hos voksne patienter med moderat til svær spasticitet på grund af multipel sklerose (MS), som ikke har responderet tilstrækkeligt på anden antispastisk medicin, og som viser klinisk signifikant forbedring i spasticitetsrelaterede symptomer under en initial afprøvning af behandlingen. Der foreligger en RADS vejledning og et baggrundsnotat. Effekten af behandling har primært kunnet påvises for subjektive symptomer på spasticitet og er af en relativt beskeden størrelse. Da der samtidig er et betydeligt placeborespons, og da effekten ikke har kunnet påvises i alle studier, er det RADS fagudvalgets opfattelse, at der højst er moderat evidens for behandlingens gavnlige effekt. Behandling er hos en del forbundet med bivirkninger, men overordnet set er der tale om en relativt sikker behandling^{xvi}.

Centrale nervesmerter og smertefulde spasmer ved MS kan være relevant at behandle med medicinsk cannabis. For indikationen neurogen vandladningsforstyrrelse ved MS er relevansen tvivlsom, eftersom der ikke er dokumenteret effekt på inkontinens, men derimod på en række sekundære patient rapporterede endemål (bl.a. generende vandladningstrang).

8.1.3. Rygmarvsskade (paraplegi)

Rygmarvsskade er ofte forbundet med centrale nervesmerter, spasticitet, problemer med blærefunktionen og muskelspasmer, som kan være smertefulde. Det vurderes, at rygmarvsskade kan være relevant at behandle med medicinsk cannabis. Der foreligger kun få kontrollerede undersøgelser, der specifikt fokuserer på smertelindring^{xvii} ved rygmarvsskade, men flere af ovennævnte symptomer hos patienter med paraplegi, især nervesmerter og

spasticitet, synes at kunne lindres af cannabis. Ved et relativt stort studie (N=116) fandtes dog ingen effekt af Sativex versus placebo^{xviii}. En nylig publiceret dansk interviewundersøgelse omfattende 537 patienter med traumatisk rygmarskade viste, at over en tredjedel af patienterne havde prøvet cannabis, og at knap 60% oplevede en subjektiv bedring af smerte og spasticitet. Langt de fleste patienter havde dog startet cannabisforbruget før rygmarskaden, og årsagen til brug var hovedsageligt rekreativt^{xix}.

8.1.4. Kvalme og opkastning efter kemoterapi

Cesamet® og Marinol®/Syndros® er godkendt til indikationen i USA. Det bemærkes, at størstedelen af de kliniske studier, der førte til godkendelse, ligger før 1990, dvs. før godkendelsen af serotonin-receptorantagonister og neurokinin-receptorantagonister samt en større anvendelse af glukokortikoider i den forebyggende behandling. Medicinsk cannabis er stort set ikke sammenlignet med moderne kvalmemidler.

Det vurderes, at kvalme og opkastning efter kemoterapi kan være relevant at behandle med medicinsk cannabis. Et Cochrane Review konkluderer, at medicinsk cannabis kan anvendes til patienter med refraktær kvalme og opkastning efter kemoterapi med det forbehold, at data er gamle, og at brug af mere moderne kvalmebehandling kan ændre den anbefaling^{xx}.

9. Kontraindikationer, særlige advarsler og forsigtighedsregler

Der findes på nuværende tidspunkt ingen nationale eller internationale kliniske retningslinjer, der beskriver overvågning og monitorering af patienter, som behandles med medicinsk cannabis.

9.1.1. Kontraindikationer

Kontraindikationer, som gælder for de godkendte lægemidler med indholdsstoffer fra cannabis, gælder også for de situationer, hvor man overvejer at bruge medicinsk cannabis.

- Medicinsk cannabis skal ikke anvendes af patienter med kendt allergi over for indholdsstofferne.
- Medicinsk cannabis skal ikke anvendes til patienter med svært nedsat lever- eller nyrefunktion.
- Medicinsk cannabis skal ikke anvendes til patienter med skizofreni, eller med skizofreni i familieanamnesen, eller til patienter med andre alvorlige psykotiske tilstande.

9.1.2. Særlige advarsler og forsigtighedsregler

Særlige advarsler og forsigtighedsregler, som gælder for de godkendte lægemidler, skal også overvejes i de situationer, hvor man påtænker at bruge medicinsk cannabis.

- Cannabinoider, især THC, kan bevirke takycardi, andre hjerterytmeforstyrrelser, orthostatisk hypotension med risiko for svimmelhed og besvimelse, men også stigning i blodtrykket. Medicinsk cannabis anbefales derfor ikke til patienter med sværere hjertekarsygdom.
- Pga. risiko for takykardi og svimmelhed særligt umiddelbart efter behandlingsstart tilrådes dosistitrering især hos ældre patienter.
- Pga. svimmelhed og blodtryksfald kan der være en øget risiko for faldulykker især hos ældre patienter.
- Pga. risiko for symptomer som angst, sanseforstyrrelser, humørændringer og paranoide tanker særligt hos patienter, som aldrig har prøvet cannabis tidligere, og sjældnere mere fremtrædende psykiske symptomer som konfusion, hallucinationer, vrangforestillinger og depression, bør patienten monitoreres tæt i starten af et behandlingsforløb. I tilfælde af udtalte psykiske symptomer bør behandling med medicinsk cannabis standses straks og patienten monitoreres tæt, indtil symptomerne er forsvundet.
- Medicinsk cannabis skal anvendes med stor forsigtighed til patienter med kendt pågående eller tidligere alkohol- eller stofmisbrug.

- Patienter skal advares om, at samtidig indtag af alkohol og medicinsk cannabis kan forstærke påvirkningen af centralnervesystemet.
- Medicinsk cannabis skal anvendes med stor forsigtighed hos patienter, der er i samtidig behandling med sovemedicin, sedativa eller andre midler med psykoaktiv virkning pga. risiko for additiv eller synergistisk virkning.
- Rygning af cannabis frarådes generelt, men særligt hos patienter med astma og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).
- Særlige forhold ved produkter indeholdende cannabidiol (CBD): CBD synes at have immunmodulerende og antiinflammatoriske virkninger, som aktuelt undersøges til forskellige inflammatoriske (autoimmune) sygdomme og til graft-versus-host disease. Der er på nuværende tidspunkt begrænset viden om betydningen heraf. Ved høje CBD-doser (20 mg/kg/d) er hos børn med epilepsisyndromet Dravet syndrom beskrevet en række bivirkninger, herunder somnolens og diaré. Hos en femtedel af patienterne (alle i samtidig valproatbehandling) sås transaminasestigninger tydende på leverpåvirkning^{xxi}. Indtil yderligere viden foreligger anbefales monitorering af leverparametre ved behandling med CBD-holdige præparater.
- THC kan bevirke afhængighed. Et nyligt studie fra Israel antyder, at 10-20% af kroniske smertepatienter behandlet med medicinsk cannabis kan udvikle symptomer forenelige med afhængighed^{xxii}. Risikoen antages at være højest ved rygning af medicinsk cannabis. Der savnes viden om afhængighedsrisikoen ved peroral indtagelse.

Patienten skal rådgives om, at der kan være fastsat begrænsninger for at rejse til andre lande med medicinsk cannabis. Patienten bør derfor undersøge, hvilke regler der gælder for at medbringe medicinsk cannabis til eget brug på en rejsen, herunder om muligheden for udstedelse af en Schengen-attest eller anden dokumentation, som rejselandet påkræver⁶.

10. Graviditet og amning

Der er begrænset viden om medicinsk cannabis' indvirkning på den humane reproduktion.

Medicinsk cannabis bør ikke anvendes under graviditet. Det er ikke udelukket, at cannabis kan påvirke fosterets kognitive udvikling eller kan bevirke for tidlig fødsel og lav fødselsvægt.^{xxiii}

Cannabinoider udskilles i betydeligt omfang i modermælken, hvorfor medicinsk cannabis ikke bør anvendes af ammende kvinder.

11. Bivirkninger

Der foreligger ikke systematiske undersøgelser af arten og hyppigheden af bivirkninger. Oplysningerne stammer i væsentlig grad fra produktinformationen for Marinol og Sativex samt informationsmateriale fra Health Canada og det hollandske Cannabis Bureau.

De hyppigst forekommende bivirkninger ved kortere tids behandling er relateret til cannabis' psykoaktive virkninger og består i træthed og svimmelhed og er dosisafhængige. Psykiske symptomer som eufori, depression, dissociative forstyrrelser og desorientering er beskrevet hos 1-10 % under behandling med nabiximols. Mere udtalte psykiske symptomer som hallucinationer, sanseforstyrrelser, paranoia, vrangforestillinger og selvmordstanker ses sjældent (0,1-1 %). Neurologiske symptomer kan bestå i amnesi, balanceforstyrrelser med risiko for faldeepisoder, nedsat opmærksomhed, dysartri, smagsforstyrrelser, apati, nedsat hukommelse og somnolens. Egentlige synkoper ses sjældent.

⁶ Sundheds- og Ældreministeriets information om "Medicin med på rejse": <http://www.sum.dk/Sundhed/Medicin-og-apoteker/Medbringelse-af-medicin-paa-rejse.aspx>

Der er sparsom viden om sikkerheden ved langvarig behandling med medicinsk cannabis, men en negativ påvirkning af koncentration og indlæringssevne kan ikke udelukkes.

Cannabis hyperemesis syndrome (CHS) er en sjælden hændelse, som er karakteriseret ved svære cyklisk optrædende opkastningsepisoder efter langvarig brug af cannabis. Lindres af varme brusebade og ophør med cannabis. CHS har ikke været beskrevet i forbindelse med behandling med medicinsk cannabis.

Ved høje CBD-doser (20 mg/kg/d) er hos børn med epilepsisyndromet Dravet syndrom beskrevet en række bivirkninger, herunder somnolens og diarré. Hos en femtedel af patienterne (alle i samtidig valproatbehandling) sås transaminasestigninger tydende på leverpåvirkning^{xxiv}.

12. Overdosering

Der findes kun begrænset information om overdosering med medicinsk cannabis. Symptomer ved en mindre overdosis kan være sløvhed, eufori, en fornemmelse af forstærkede sanseindtryk, hjertebanken, rødsprængte øjne og mundtørhed. Ved sværere forgiftning kan ses mere udtalt CNS påvirkning med hallucinationer, vrangforestillinger, paranoia og kredsløbspåvirkning med svimmelhed, takycardi, bradycardi eller hypotension. Urinretention og nedsat tarmmotilitet er beskrevet. Toksiske psykoser er også beskrevet ved meget høje doser for nabiximols. Svær overdosering vil bevirke påvirkning af bevidsthed og motoriske funktioner inklusive talefunktionen.

Behandling af overdosering er symptomatisk og understøttende.

13. Trafiksikkerhed, betjening af maskiner

Da cannabis kan bevirke søvnighed, sløvhed og svimmelhed bør patienter ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller deltage i farlige aktiviteter, hvis de oplever sådanne symptomer.

Der henvises i øvrigt til Styrelsen for Patientsikkerheds vejledning om helbredskrav til kørekort, hvoraf det bl.a. fremgår, at lægen ved behandling med THC-holdig medicin skal vurdere den enkelte patients trafikfarlighed, herunder behovet for et (eventuelt tidsbegrænset) kørselsforbud.

14. Klinisk farmakologi, herunder interaktioner

Cannabinoiders farmakologi herunder lægemiddelinteraktioner er ufuldstændigt belyst og nedenstående information stammer i betydeligt omfang fra produktinformationer for Marinol®/Syndros® og Sativex® foruden information fra Health Canada og det hollandske Cannabis Bureau.

14.1.1. Farmakodynamik

Her skal kun nævnes de 2 vigtigste cannabinoider, det psykoaktive delta-9 tetrahydrocannabinol/dronabinol (THC) og det non-psykoaktive cannabidiol (CBD).

THC er ansvarlig for de fleste farmakologiske virkninger af medicinsk cannabis, og er karakteriseret som en partiel cannabinoid receptor agonist (CB1 og CB2). Foruden psykoaktiv virkning har THC en sympatikomimetisk virkning på hjerte og kredsløb.

CBD har som monoterapi aktuelt ingen selvstændig medicinsk indikation. CBD har lav affinitet til de 2 cannabinoid-receptorer CB1 og CB2 og synes ikke at udøve nogen væsentlig farmakologisk virkning via dette system hos mennesket. CBD har antikonvulsiv virkning, lindrer muskelspasmer og har en antiinflammatorisk virkning. Den antikonvulsive virkning synes bl.a. knyttet til en antagonistisk virkning på en G-protein koblet receptor (GPR55).

14.1.2. Farmakokinetik

Medicinsk cannabis kan inhaleres eller indtages gennem munden. Ved inhalation opnås højere koncentrationer i blodet, hurtigere indsættende virkning, men også kortere virkningsvarighed end ved oral indgift. Oralt indtaget THC absorberes næsten fuldstændigt. THC har høj fedtopløselighed. Både THC og CBD undergår first-pass metabolisme i leveren, således at kun en mindre del af den administrerede orale dosis når det systemiske kredsløb (10-20% for dronabinol). De 2 væsentligste metabolitter er hhv. 11-OH-THC og 7-OH-CBD. THC bindes i høj grad til plasmaproteiner.

THC elimineres bifasisk fra plasma med en initial halveringstid på 4-5 timer og en terminal halveringstid på 24-36 timer, og udskilles både i urin og fæces. CBD synes at elimineres lidt langsommere end THC.

14.1.3. Interaktioner

Både THC og CBD metaboliseres af leverens CYP450 enzymesystem, hvor de 2 vigtigste isoenzymer er CYP3A4 og CYP2C19. Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmeren ketoconazol øger koncentrationen af både THC og CBD. Dosisjustering kan derfor være nødvendig ved samtidig behandling med CYP3A4 hæmmere (f.eks. itraconazol, ritonavir, clarithromycin). CYP3A4-induceren rifampicin sænker koncentrationen af både THC og CBD. Samtidig behandling med CYP3A4 inducere bør undgås (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, prikbladet perikon). Der er en teoretisk risiko for flere bivirkninger, når THC gives samtidigt med CYP2C19 hæmmere (f.eks. amiodaron og fluconazol).

THC og CBD kan hæmme andre CYP isoenzymer (CYP1A1, 1A2, and 1B1) og kan derfor teoretisk øge biotilgængeligheden af lægemidler, som metaboliseres af disse enzymer.

THC er stærkt bundet til plasmaproteiner, og der er derfor en potentiel risiko for interaktion med andre stærkt proteinbundne lægemidler (eks. Warfarin, ciclosporin-A, amphotericin-B).

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling med hypnotika, sedativa eller andre lægemidler med sløvende virkning (især opioider).

Medicinsk cannabis kan interagere med alkohol og påvirke koordinations-, koncentrations- og reaktionsevnen (se også afsnit 12).

15. Udlevering

Medicinsk cannabis, som er omfattet af forsøgsordningen, er sat i udleveringsgruppe "A § 4". Det vil sige, at apoteket kun må udlevere det ordinerede cannabislutprodukt én gang efter samme recept.

16. Bivirkningsovervågning

Lægemiddelstyrelsen har et overvågningssystem til at overvåge sikkerheden ved medicinsk cannabis, der er omfattet af forsøgsordningen, og der føres et register over indberettede bivirkninger.

Læger har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger ved medicinsk cannabis til Lægemiddelstyrelsen, bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl. Alvorlige bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen senest 15 dage efter, at lægen har fået formodning herom. Andre sundhedspersoner, patienter og pårørende kan indberette formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen.

Læger og andre sundhedspersoner skal indberette formodede bivirkninger ved hjælp af en elektronisk blanket på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, www.meldenbivirkning.dk.

Patienter og pårørende kan indberette formodede bivirkninger ved hjælp af en elektronisk blanket på www.meldenbivirkning.dk.

Lægemiddelstyrelsen anvender bivirkningsindberetninger til at undersøge, om der er signaler om nye eller ændrede risici ved cannabisprodukter, der er omfattet af forsøgsordningen, og indberetningerne indgår som en del af grundlaget for løbende vurderinger af produkternes sikkerhedsprofil.

I forsøgsperioden vil Lægemiddelstyrelsen foretage ugentlig gennemgang af signaler om nye eller ændrede risici ved medicinsk cannabis, der er omfattet af forsøgsordningen, og styrelsen vil løbende foretage gennemgang af alle indberetninger om formodede bivirkninger ved produkterne.

Lægemiddelstyrelsen vil løbende kommunikere om særlige sikkerhedsproblemstillinger og offentliggøre statusrapporter om bivirkninger, forbrug og sikkerhedsproblemstillinger. Statusrapporterne offentliggøres på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Der udarbejdes helårige eller halvårige statusrapporter i forsøgsperioden afhængigt af en risikovurdering og mængden af bivirkningsindberetninger.

Alle læger opfordres generelt til at rette henvendelse til Lægemiddelstyrelsen, hvis der er en mistanke om et sikkerhedsproblem eller en produktfejl med et produkt omfattet af forsøgsordningen.

De nærmere regler for indberetning af bivirkninger ved cannabislutprodukter følger af bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved medicinsk cannabis og behandling af bivirkningsindberetninger.

17. Ikrafttræden

Denne vejledning træder i kraft den 1. januar 2018.

18. Referencer

Lov nr. xx af 1. januar 2018 om forsøgsordning med medicinsk cannabis.

ⁱ <https://www.cannabisbureau.nl/>

ⁱⁱ Health Canada information for sundhedsprofessionelle 2013: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/marihuana/med/infoprof-eng.pdf

ⁱⁱⁱ Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2015;313:2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358

^{iv} Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda; Board on Population Health and Public Health Practice; Health and Medicine Division; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine: The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research (2017). <http://www.nap.edu/24625>

^v Produktinformation Sativex® kan fremsøges på: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10>

-
- vi Cesamet® produktinformation: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1469768253593.pdf> og http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf
- vii Marinol® produktinformation: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>
- viii Syndros® produktinformation: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205525s000lbl.pdf
- ix Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:735-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243008/>
- x Andreae MH, Carter GM, Shaparin N et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain*. 2015;16:1221-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666747/>
- xi Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10:293-301
- xii Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Sep 21. Cannabinoid Buccal Spray for Chronic Non-Cancer or Neuropathic Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0089684/pdf/PubMedHealth_PMH0089684.pdf
- xiii Wallitt B, Klose P, Fitzcharles M-A et al. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2016). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011694.pub2/full>
- xiv Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008921.pub2/epdf>
- xv Fitzcharles M-A, Baerwald C, Ablin J and Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz* 2016;30: 47-61.
- xvi RADS vejledning og baggrundsnotat om Sativex: http://www.regioner.dk/media/1898/20121220-d-behandlingsvejledning_nabiximols_godkendt-af-rads.pdf og <http://www.regioner.dk/media/1899/baggrundsnotat-for-symptomlindrende-behandling-af-multipel-sklerose-med-nabiximols.pdf>
- xvii Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC et al. Systematic review and comparison of pharmacologic therapies for neuropathic pain associated with spinal cord injury. *J Pain Res*. 2013;6: 539–547
- xviii Clinicaltrials.gov NCT01606202.
- xix Andresen SR, Biering-Sørensen F Hagen EM et al. Cannabis use in persons with traumatic spinal cord injury in Denmark. *J Rehabil Med* 2017; 49:152-160. <https://www.medicaljournals.se/jrm/content/html/10.2340/16501977-210>
- xx Smith LA,*, Azariah F, Lavender VTC et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. <http://onlinelibrary.wiley.com/wo1/doi/10.1002/14651858.CD009464.pub2/full>
- xxi Orrin Devinsky, M.D., J. Helen Cross, Ph.D., F.R.C.P.C.H., Linda Laux, M.D., Eric Marsh, M.D., Ian Miller, M.D., Rima Nabhout, M.D., Ingrid E. Scheffer, M.B., B.S., Ph.D., Elizabeth A. Thiele, M.D., Ph.D., and Stephen Wright, M.D., for the Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group, Trial of Cannabidiol for Drug-

Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine* 25. maj 2017.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611618>

^{xxii} Feingold D, Goor-Aryeh I, Bril S, et al. Problematic use of prescription opioids and medicinal cannabis among patients suffering from chronic pain. *Pain Medicine* 2017;18:294-306.

^{xxiii} McLemore GL, Richardson KA. Data from three prospective longitudinal human cohorts of prenatal marijuana exposure and offspring outcomes from the fetal period through young adulthood. *Data in Brief* 2016; 9: 753–757. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dib.2016.10.005>

^{xxiv} Orrin Devinsky, M.D., J. Helen Cross, Ph.D., F.R.C.P.C.H., Linda Laux, M.D., Eric Marsh, M.D., Ian Miller, M.D., Rima Nabbout, M.D., Ingrid E. Scheffer, M.B., B.S., Ph.D., Elizabeth A. Thiele, M.D., Ph.D., and Stephen Wright, M.D., for the Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group, Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine* 25. maj 2017.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611618>