

Legislação atual sobre cannabis medicinal na União Europeia: históricos, movimentos, tendências e contratendências. Lições para o Brasil

Current legislation on medical cannabis in the European Union: historical background, movements, trends, and counter-trends lessons for Brazil

Ricardo Ferreira de Oliveira e Silva¹, Emilio Nabas Figueiredo²

DOI 10.5935/2595-0118.20230052-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O crescente interesse no uso medicinal da cannabis e fitocanabinoides tem levado os países da União Europeia (UE) a regulamentarem a produção e acesso a produtos canábicos para seus cidadãos. Esta regulamentação se baseia em convenções internacionais, orientações da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e brechas legais que concedem autonomia aos países-membros da UE para autorizar a produção e comercialização de fármacos e alimentos à base de cannabis. Este estudo teve o objetivo de apresentar a situação atual da legislação sobre cannabis medicinal na UE, destacando a autorização de fármacos, os processos de regulamentação e a autonomia dos estados-membros na produção de fórmulas magistrais.

CONTEÚDO: A maioria dos países da UE permite, de alguma forma, o uso legal da cannabis e seus derivados como fármaco. Desde 2019, três fármacos contendo nabiximols, dronabinol ou nabilona foram autorizados nos mercados dos estados-membros da UE. Além do procedimento centralizado da EMA para a autorização de comercialização, os produtos à base de canabinoides também podem ser autorizados por meio de processos regionais ou nacionais dos países da UE. Essa autonomia se estende à produção de fórmulas magistrais em farmácias de manipulação, permitindo que os farmacêuticos preparem fórmulas contendo cannabis para uso de acordo com prescrição médica específica e, em algumas situações, em escala.

CONCLUSÃO: Embora não seja possível concluir qual é a abordagem ideal para a regulamentação da cannabis medicinal que deve ser adotada por todos os países, a experiência da UE forne-

ce lições valiosas. A autonomia concedida aos estados-membros permite a ampliação do uso medicinal da cannabis por meio da autorização de fármacos e da produção de fórmulas magistrais. Essas experiências podem ser utilizadas como base para reformulações na regulamentação brasileira, visando ampliar o acesso e uso medicinal da cannabis no país.

Descritores: Cannabis, Controle de medicamentos e entorpecentes, Europa, Preparações farmacêuticas, Regulamentação Governamental.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The growing interest in the medical use of cannabis and phytocannabinoids has led European Union (EU) countries to regulate the production and access to cannabis products for their citizens. This regulation is based on international conventions, the European Medicines Agency (EMA) guidelines and legal loopholes that grant autonomy to EU member countries to authorize the production and marketing of cannabis-based drugs and foods. This summary aims to present the current status of medical cannabis legislation in the EU, highlighting the authorization of drugs, regulatory processes and the autonomy of member states in the production of magistral formulas.

CONTENTS: Most EU countries allow, in some form, the legal use of cannabis and its derivatives as a drug. Since 2019, three drugs containing nabiximols, dronabinol or nabilone have been authorized on the markets of EU member states. In addition to the EMA centralized procedure for marketing authorization, cannabinoid-based products can also be authorized through regional or national processes in EU countries. This autonomy extends to the production of magistral formulas in compounding pharmacies, allowing pharmacists to prepare formulas containing cannabis for use according to a specific medical prescription and, in some situations, at scale.

CONCLUSION: While it is not possible to conclude which is the ideal approach to the regulation of medical cannabis that all countries should adopt, the experience of the EU provides valuable lessons. The autonomy granted to the member states allows the expansion of the medical use of cannabis through the authorization of drugs and the production of magistral formulas. These experiences can be used as a basis for reformulations in Brazilian regulations, aiming to expand access and medical use of cannabis in the country.

Keywords: Drug and narcotic control, Europe, Medical marijuana, Pharmaceutical preparations.

Ricardo Ferreira de Oliveira e Silva – <https://orcid.org/0000-0002-6354-8546>;
Emilio Nabas Figueiredo – <https://orcid.org/0000-0001-8799-4586>.

1. Vertebralis Spine Center, Cirurgia da Coluna e Manejo da Dor, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Rede Reforma Jurídica, Departamento Jurídico, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 09 de julho de 2022.

Aceito para publicação em 21 de junho de 2023.

Conflito de interesses: não há - Fontes de fomento: não há.

DESTAQUES

- Expansão do acesso à cannabis medicinal nos últimos anos em vários estados europeus.
- Particularidades dos modelos de regulamentações nos países da União Europeia.
- Desafios e contratendências nos marcos regulatórios de cannabis como fármaco na Europa, e lições para o Brasil.

Correspondência para:

Ricardo Ferreira de Oliveira e Silva

E-mail: ricfos@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

INTRODUÇÃO

Variedades da *Cannabis sativa* foram e continuam sendo utilizadas pela humanidade desde a antiguidade. Na União Europeia (EU), as variedades de cannabis são definidas como cannabis industrial ou alimentar (cânhamo) e a cannabis droga (maconha), o Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC), em função da quantidade do seu principal psicoativo. Sendo considerada como cânhamo quando a quantidade de THC medida na planta alcança até no máximo 0,2% do seu peso total¹, sendo tal entendimento derivado da Convenção Única de Drogas da Organização das Nações Unidas (ONU) de 1961, que exclui de seus controles o cultivo da cannabis “destinado exclusivamente a fins industriais (fibra e semente) ou hortícolas”.

O cânhamo é geralmente cultivado para a produção de vários produtos industriais como papel, fibras em têxteis, e diferentes materiais utilizados nas mais diversas manufaturas. O cânhamo também é tradicionalmente utilizado na alimentação com uso das suas sementes *in natura* ou através da extração de óleo. Já a forma cannabis droga tem uma longa história de cultivo para uso psicoativo no contexto recreativo, religioso ou medicinal^{2,3}.

Com o advento da indústria farmacêutica e a entrada dos fármacos dentro do contexto dos marcos regulatórios contemporâneos, no início do século passado, o uso medicinal da cannabis diminuiu radicalmente. Entretanto, nos últimos 20 anos, em parte em função da descoberta do sistema endocanabinoide, o interesse no potencial uso terapêutico de vários derivados da cannabis vem crescendo de forma exponencial⁴.

Segundo a maior parte dos legisladores e reguladores europeus, o problema da cannabis está relacionado com os seus efeitos psicoativos e potenciais riscos para a saúde pública, alegando que estes riscos justificam a manutenção da cannabis com mais de 0,2% de THC na categoria de droga ilícita e de estrito controle¹.

No entanto, novas leis estão sendo instituídas em países da EU regulamentando o uso terapêutico da cannabis, fitocanabinoides e seus análogos. Estas leis diferem muito entre os países, refletindo as diferentes origens históricas, políticas e culturais destes países^{3,4}.

USO MEDICINAL DA CANNABIS E DERIVADOS

Atualmente, a maioria dos países da UE permite, de alguma forma, o uso legal da cannabis e seus derivados como fármaco^{1,4}, também com base na Convenção Única de Drogas da ONU de 1961, que prevê, em seu preâmbulo, que o uso médico continua “indispensável para o alívio da dor e do sofrimento”.

Pode-se simplificar dizendo que os canabinoides são substâncias que se ligam aos receptores canabinoides dos animais e desencadeiam efeitos semelhantes aos provocados pela planta *Cannabis sativa*. Os canabinoides são classificados de acordo com sua origem e estrutura molecular^{5,6}.

Os endocanabinoides são neurotransmissores endógenos, produzidos pelo próprio corpo, que se ligam aos receptores canabinoides CB1 e CB2 presentes no sistema nervoso central e periférico dos animais. Nos últimos anos, também foram mostradas ligações dos endocanabinoides com receptores fora do sistema endocanabinoide; creditando a eles importante papel regulador de vários processos fisiológicos⁵⁻⁷.

Esta regulação inclui interferências em múltiplos pontos da fisiologia da dor, cognição, coordenação motora, apetite, náusea e alguns processos endócrinos, inflamatórios e imunológicos. Assim, manipulações do sistema endocanabinoide podem ser úteis no tratamento de várias doenças e sintomas como dor, náusea, depressão, ansiedade e vários distúrbios neurológicos⁶.

Os fitocanabinoides são canabinoides oriundos de vegetais. Dentre as plantas conhecidas, a cannabis é a que sintetiza em maior quantidade desta classe de substância. Já foram documentados mais de 100 fitocanabinoides com diferentes propriedades e concentrações, variando de acordo com a espécie de planta e variedade de cannabis⁸. Em geral, o fitocanabinoide mais abundante é o psicoativo Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC). Mas dependendo da variedade de *Cannabis sativa*, outros fitocanabinoides podem ser dominantes, como os não psicoativos canabidiol (CBD), canabigerol (CBG) e outros⁸.

Os canabinoides sintéticos têm sido usados na medicina desde a segunda metade do século XX. Eles são baseados na estrutura química dos fitocanabinoides e, atualmente, existem dois produtos contendo canabinoides sintéticos que foram aprovados para uso medicinal em alguns estados-membros da UE: o dronabinol, que é o THC sintético, e a nabilona, que é um análogo sintético do THC^{9,10}.

Outros canabinoides sintéticos têm sido comercializados de forma desregulamentada, como meio de fugir da caracterização de crime de tráfico ou uso de drogas ilícitas. Há muitos anos, estes canabinoides são vendidos na Europa por meio eletrônico e *smartsops* como opções legais da cannabis recreacional, com os nomes de K2, Spice ou como aromatizador de ambientes. Por não serem regulamentados, a ciência pouco sabe sobre seus efeitos em humanos, mas, por outro lado, se multiplicam os relatos deles causarem mais angústia, ansiedade e pânico do que os fitocanabinoides da cannabis, representando risco à saúde significativamente maior do que os canabinoides vindos da natureza¹¹.

LEGISLAÇÃO DA UNIÃO EUROPEIA E SEUS ESTADOS-MEMBROS

A cannabis e os canabinoides atualmente têm regulamentação para uso medicinal na maior parte dos estados-membros da EU. Eles são indicados, principalmente, para o tratamento de dores crônicas, náuseas e vômitos decorrentes de quimioterapia ou para espasticidade relacionada com a esclerose múltipla^{7,12}.

Vários produtos canábicos já receberam diferentes tipos de autorizações para comercialização dentro do território europeu, e as questões jurídicas da EU para autorização de fármacos para uso humano é estabelecida pela Diretiva 2001/83/CE do Parlamento e Conselho Europeu¹³.

Todos os fármacos à base de canabinoides passam pelo mesmo procedimento centralizado de autorização de comercialização que outros fármacos. Uma vez aprovados, podem ser comercializados em todos os estados-membros da EU, desde que sejam prescritos por médicos e dentro das indicações clínicas e posologia indicadas em bula.

Em 2019, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou o primeiro produto à base de canabinoides. Este fármaco é a base

de CBD isolado e foi aprovado para tratamento de crianças com epilepsia intratável com a designação de fármaco órfão, sem similares disponíveis.

Além do procedimento centralizado da EMA para autorização de comercialização, os produtos à base de canabinoides podem ser autorizados por meio de processos regionais ou nacionais dos estados-membros da EU, sendo que estas autorizações restringem a sua abrangência apenas aos estados ou regiões que concedem esta licença. Independentemente de a autorização ser regional ou para toda a EU, ter autorização de comercialização implica que o produto foi testado quanto à segurança e eficácia através de extensos ensaios clínicos e farmacológicos.

Até o presente momento, existem três fármacos autorizados contendo nabiximols, dronabinol ou nabilona nos mercados de estados-membros da EU¹⁴⁻¹⁸. Outros fármacos à base de canabinoides estão em diferentes estágios de desenvolvimento, mas ainda não foram autorizados para comercialização pela EMA. Destes que foram autorizados, apenas o nabiximols é formulado com fitocannabinoides (CBD e THC) oriundos diretamente da planta da Cannabis; os outros dois são produtos sintéticos e semissintéticos.

Em função das soberanias nacionais, alguns países da EU regulamentaram, por conta própria e a sua maneira, a prescrição e a comercialização de produtos contendo canabinoides independentemente da aprovação da EMA. Esta autonomia se baseia na ausência de influência da EMA no regramento das fórmulas magistrais e oficinais, deixando a regulamentação para farmácias de manipulações a critério de cada estado-membro da EU^{1,13}.

Na maioria dos países da EU, esta isenção permite que os farmacêuticos preparem fórmulas magistrais para uso de acordo com uma prescrição médica específica para cada paciente. Ela também permite a produção em escala (fórmulas oficiais com estoque ou preparações padronizadas independente de prescrição individual), de acordo com a farmacopeia de cada país, como ocorre com vitaminas e suplementos no Brasil.

Croácia, República Tcheca, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Itália, Luxemburgo, Holanda, Polônia e Suécia permitem que os pacientes tenham acesso a preparações de cannabis através de fórmulas oficiais, ou seja, sem necessidade de receita para pacientes que se enquadram em determinadas indicações e protocolos terapêuticos; podendo ser oferecido aos pacientes as flores de cannabis *in natura* ou extratos da planta^{1,19-23}. Preparações magistrais, através de prescrição médica com fórmula e apresentação especificada pelo prescritor, também estão disponíveis por meio de esquemas de acesso especial na República Tcheca, Alemanha, Itália e Holanda.

Também existem programas para acesso à cannabis e seus derivados para uso excepcional/compassivo na Croácia, Dinamarca, Finlândia, Polônia e Suécia. Estes programas dependem de aprovação e supervisão médica, limitam o uso medicinal a um conjunto específico de condições médicas e geralmente restringem o uso na forma de extratos de cannabis para uso oral.

Embora existam prerrogativas legais, o uso da cannabis como fármaco pode ser inviável em alguns países como a Eslovênia e Estônia. Isso se dá em função da burocracia regulatória local e falta de cobertura do seguro de saúde²⁴⁻²⁶.

SITUAÇÕES ESPECÍFICAS DE PAÍSES COM MAIOR NÚMERO DE PRESCRIÇÕES DE CANNABIS

Uso medicinal da cannabis na Alemanha

Na Alemanha, a cannabis medicinal foi regulamentada em março de 2017. Antes disso, cerca de 1000 pacientes haviam recebido permissão especial para uso em território alemão. Desde a regulamentação de 2017, a quantidade de prescrições aumentou drasticamente, tornando a Alemanha o país da EU com o maior número oficial de pacientes fazendo uso medicinal de cannabis. Apenas em 2018, aproximadamente 80.000 pacientes receberam prescrições de algum derivado da cannabis na Alemanha²⁷⁻³⁰.

Quatorze variedades de flores de cannabis podem ser prescritas para qualquer condição médica, desde que seja comprovada a refratariedade às alternativas terapêuticas, seja por ausência de resposta positiva ou em função de efeitos adversos²⁸.

O marco regulatório alemão compreende uma política que oferece amplo acesso à cannabis medicinal. As seguradoras de saúde são obrigadas a reembolsar o custeio do tratamento para pacientes que comprovem a refratariedade a outras opções de tratamento, mas, até o momento, não existem protocolos padronizados definindo critérios universais para aprovação de reembolso. Sendo assim, cada caso é avaliado individualmente e de acordo com cada seguradora³⁰.

Uso medicinal da cannabis na Itália

Depois da Alemanha, a Itália tem o maior número de prescrições de cannabis medicinal na EU. Desde 2006, os médicos na Itália podem prescrever preparações magistrais obrigatoriamente manipuladas por farmacêuticos em farmácias, usando dronabinol ou princípios ativos naturais da cannabis sob prescrição médica³¹.

As plantas para abastecer as farmácias são cultivadas em território italiano sob autorização e fiscalização de uma agência nacional de cannabis. Fora as plantas italianas, desde 2013, médicos registrados na Itália também podem prescrever um extrato importado da Inglaterra: o nabiximol (THC:CBD), para espasticidade e dor relacionados com a esclerose múltipla.

Recentemente, foram permitidas importações de cinco variedades de flores de cannabis cultivadas no Canadá e na Holanda (Bedrocan, Bediol, Bedica, Bedrobinol e Bedrolite) para condições específicas: dores crônicas, espasticidade, cuidados paliativos, controle de efeitos adversos de tratamentos oncológicos, complicações, anorexia relacionada com câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida, além de outras condições médicas refratárias aos tratamentos convencionais²⁸.

Na Itália, os médicos precisam descrever a variedade de cannabis, quantidade, posologia e o método de administração mais adequado para cada paciente de forma individualizada na prescrição. Existe previsão de reembolso total do custo do tratamento com cannabis pelo sistema de saúde italiano. Até janeiro de 2019, cerca de 13.000 pacientes receberam prescrição de cannabis como fármaco na Itália³¹.

Uso medicinal da cannabis no Reino Unido

No Reino Unido, a cannabis medicinal foi legalizada e disponibilizada sob uma licença especial da agência reguladora de fármacos e produtos de saúde em novembro de 2018. No entanto, desde então, apenas um número muito pequeno de pacientes com uma gama limitada de condições recebeu tratamento dentro do sistema de saúde.

de público inglês (NHS), o que significa que a cannabis medicinal permanece inacessível para a maioria dos pacientes.

As diretrizes atuais do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendam a prescrição de dois fármacos produzidos na Inglaterra à base de cannabis (CBD Isolado) e nabiximols (THC:CBD), para o tratamento de três condições principais: náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, espasticidade relacionada à esclerose múltipla e epilepsia grave³².

Muitos questionam a escolha restrita de produtos recomendados e a falta de recomendação de cannabis medicinal para o tratamento da dor crônica. Em contraste com as diretrizes atuais do NICE, as pessoas estão usando cannabis medicinal para uma ampla variedade de indicações que variam entre dor, depressão, ansiedade, insônia, artrite, fibromialgia, espasmos musculares, síndrome do intestino irritável, enxaquecas, dores de cabeça, entre outras³³.

Uma esperança para os ingleses é que recentemente a Academia Nacional de Ciências (NASEM) publicou que há evidências conclusivas que a cannabis e seus derivados são eficazes para o tratamento da dor crônica em adultos³⁴.

Uso medicinal da cannabis na Holanda

Em 2003, a Holanda se tornou o segundo país do mundo, logo após o Canadá, a regulamentar o uso medicinal da cannabis. As flores de cannabis de quatro variedades com perfis de canabinoides bem distintos passaram a poder ser prescritas por qualquer médico para espasticidade provocada pela esclerose múltipla, trauma raquimedular, qualquer tipo de dor crônica, cuidados paliativos e complicações do câncer, SIDA e hepatite C²⁸.

Fora o acesso formal dentro de programas oficiais, desde 1976, a cannabis está amplamente disponível em cafés em função da política liberal de cannabis recreativa na Holanda. Estima-se que cerca de meio milhão de pessoas façam uso de cannabis para fins medicinais na Holanda, sendo a grande maioria sem receita e acompanhamento médico³¹.

Legislação para o cultivo de cannabis para fins medicinais e produtos alimentares

O direito internacional não proíbe o cultivo de cannabis para uso medicinal. Ao contrário de proibir, a Convenção da ONU de 1961 abriu caminho para o cultivo com finalidades médicas e científicas. A ONU também prevê os usos da cannabis com fins industriais e alimentares³⁵.

Cada país tem a prerrogativa de comprar a produção de cannabis feita em seu território. Como o cultivo e o processamento da cannabis influenciam diretamente a qualidade, tipo e proporção de fitocanabinoides, é necessário cumprir as disposições das Convenções das Nações Unidas e as diretrizes da OMS de boas práticas agrícolas, colheita e manipulação de plantas medicinais para minimizar as diferenças a cada safra ou lote³.

Para os países-membros da EU, a EMA também fornece diretrizes sobre boas práticas agrícolas e processamento que incluem um sistema de controle de qualidade de plantas medicinais e substâncias fitoterápicas desde o cultivo até o paciente³⁷.

Atualmente, o cultivo de cannabis medicinal na EU ocorre na Áustria, República Tcheca, Itália, Alemanha, Grécia, Malta, Holanda e Portugal. Antes de iniciar seus cultivos, cada um destes países foi

obrigado a estabelecer uma autoridade reguladora para o cultivo de cannabis em seus territórios^{1,38-41}.

A cannabis também pode ser cultivada na EU para fins alimentares, desde que a variedade de cannabis esteja registrada no catálogo comum de variedades de espécies de plantas agrícolas da EU, e que esta variedade não exceda o teor de 0,2% de THC⁴².

Diferentemente dos Estados Unidos, onde desde 2018 a venda de extratos com qualquer concentração de CBD tem venda livre, o catálogo de alimentos da Comissão Europeia listou extratos de *Cannabis sativa* com teor de canabidiol (CBD) maior do que 2% como proibidos como alimentos e suplementos alimentares⁴³.

CONCLUSÃO

O crescente interesse no uso medicinal da cannabis e fitocanabinoides está forçando os países da UE a regulamentarem a produção e o acesso de produtos canábicos para seus cidadãos. Nessa caminhada, destaca-se a disputa entre dois modelos regulatórios: primeiro, o modelo que surge com a indústria da cannabis medicinal, no qual uma só empresa domina todo o ciclo produtivo, da semente à prateleira; segundo, e que tem sido recentemente mais adotado, o modelo da indústria farmacêutica, em que cada empresa cuida de uma parte do ciclo, desde o insumo até o produto final.

A variedade de abordagens para a regulamentação da cannabis medicinal e seus resultados práticos na viabilização do acesso dos pacientes aos fármacos mostram os benefícios e as deficiências de diferentes regimes regulatórios. Na Europa, assim como em outros continentes, os países adotam abordagens diferentes, refletindo vários fatores históricos, políticos e culturais.

Embora ainda seja difícil concluir qual a “abordagem ideal” que deve ser adotada por todos os países, lições valiosas podem ser aprendidas para reformulação da regulamentação que permita ampliação do uso medicinal da cannabis no Brasil. Apesar das diferenças em suas abordagens regulatórias à cannabis medicinal, todos os países concordam com a necessidade de educação continuada para médicos e outros profissionais de saúde. Além disso, é importante agilizar a formulação de políticas e melhorar a comunicação entre os formuladores de políticas, médicos e pacientes.

Os regulamentos precisam ser desenvolvidos de maneira oportuna e eficiente. Se isso for negligenciado, cria-se um vácuo de regulação que será preenchido por outros grupos de interesse. Se a regulação, por outro lado, for muito conservadora, alimentará o mercado ilícito com todos os riscos que isso acarreta. Então, é importante ter um marco regulatório adequado com os conhecimentos científicos, riscos e necessidade dos pacientes. Há necessidade de se desenvolver diretrizes e regulamentos que possam ser seguidos, que não sejam nem muito rígidos nem muito permissivos.

Os fundamentos da regulamentação da cannabis como fármaco nos países da UE são baseados nas convenções da ONU, da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e em brechas legais que dão autonomia para cada país-membro da UE autorizar a produção e comercialização de fármacos e alimentos em seus territórios. A ausência de autorização de comercialização pela EMA não impede o acesso dos pacientes a vários produtos canábicos em diversos países da UE, já que muitos países exercem a sua soberania autorizando preparações magistrais e oficinais.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Ricardo Ferreira de Oliveira e Silva

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão

Emílio Nabas Figueiredo

Redação - Revisão e Edição, Supervisão

REFERÊNCIAS

- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2018. http://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-questions-and-answers-for-policymaking_en.
- Congressional Research Service. Report R44742. Defining Hemp A Fact Sheet. 2019. <https://crsreports.congress.gov>.
- Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*. 2006;28(2):153-7.
- Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products - Regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med*. 2018;49(1):2-6.
- Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. Molecular mechanism and cannabinoid pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;258:323-53.
- Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9472.
- N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9472.
- Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):692-8.
- Rock EM, Parker LA. Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:1-13.
- Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1607):3353-63.
- Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the management of pain. *Pharmacotherapy*. 2016;36(3):273-86.
- Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend*. 2014;144:12-41.
- Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Exebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today*. 2017;22(1):105-110.
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>.
- European Medicines Agency. Orphan designation: Cannabidiol for: the treatment of Dravet syndrome. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141339>.
- European Medicines Agency. Epidyolex. EPAR. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
- Electronic Medicines Compendium (EMC). Sativex Oromucosal Spray. SmPC. 2018. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/602/smcp>.
- Danish Medicines Agency. Medicinal use of Cannabis, 3rd ed. Copenhagen: Medicines Control & Inspection; 2015 <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/news/2015/updated-memo-on-medicinal-use-of-cannabis/-/media/CA79D52432AC4045A999C-6C183FB173B.ashx> File no.2013113424.
- Cesamet. 2020. <https://www.drugs.com/cesamet.html>.
- Álvares M. After legalisation, what next for medical cannabis in Portugal? *Health Europa*. 2020. <https://www.health.europa.eu/medical-cannabis-in-portugal/90986>.
- Státní agentura pro konopí pro léčebné použití (SAKL). 236/2015 Coll. Decree of 4 September 2015 stipulating the conditions of prescribing, preparation, distribution, dispensing, and use of magistral formulas containing medical cannabis. <http://www.sakl.cz/assets/user/Decree%20No%20236-2015.pdf>.
- Federal Institute for Drugs and Medical Devices. Annual Report 2017/2018. Bonn: Federal Institute for Drugs and Medical Devices; 2018. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/BfArM/Publikationen/AnnualReport2017-18.pdf?_blob=publicationFile&cv=4.
- Office of Medicinal Cannabis. Medicinal cannabis. The Hague: Institute for Responsible Medicine Use and the Office of Medicinal Cannabis of the CIBG; 2011. <https://english.cannabisbureau.nl/medicinal-cannabis>.
- Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2015 on novel foods, amending Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council and repealing Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council and Commission Regulation (EC) No 1852/2001.
- Zakon o lekarniški dejavnosti [Pharmacy Practice Act, in Slovenian] Uradni list RS, št. 2020;85(16) <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO7375>
- Čufar A. Regulatorni vidik predpisovanja kanabinoidov [Prescribing of cannabinoids – a regulatory view, in Slovenian] *Farm Vestn*. 2016;67:91-6..
- Partners P. The European Cannabis Report Edition 4. January. 2019. <http://prohibitionpartners.com/report-uploads/The%20European%20Cannabis%20Report%204th%20Edition.pdf>.
- Krcovski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Eur J Pain*. 2018;22(3):440-54.
- Dobush G. Why can't Germany get its medical marijuana industry going? *Das Handelsblatt*. 01/02/2019. <https://www.handelsblatt.com/today/companies/cannabis-why-cant-germany-get-its-medical-marijuana-industry-going/23811676.html?ticket=ST-2507447-OtcWATLyUdlzVqUSdd50-ap4>.
- Pascual A. Germany's medical cannabis market prioritizes efficacy over unfettered access. June 12th. 2019. <https://mjbizdaily.com/germanys-medical-cannabis-market-prioritizes-efficacy-over-unfettered-access/>.
- Da Cas R. The use and safety of Cannabis for medical use in Italy. Presentation given at the 2nd International Annual Congress on Controversies on Cannabis-Based Medicines. May 23rd-24th. 2019 Barcelona, Spain.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Cannabis-based medicinal products. NICE Guidelines [NG144] November 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144>.
- United Patient's Alliance (UPA) UPA Patients' Survey. 2018. <https://www.upalliance.org/patient-survey-2018>.
- Health Canada Market data under the Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations. 2019. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/licensed-producers/market-data.html>.
- Convenção Única de 1961 sobre Narcóticos - Alterado pelo Protocolo de 1972 para modificar a Convenção Única de 1961 sobre Estupefacientes http://www.tjmt.jus.br/intranet.arq/cms/grupopaginas/105/975/convention_1961_es.pdf.
- World Health Organization (WHO). WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. Geneva: WHO; 2003. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4928e/s4928e.pdf>.
- European Medicines Agency. Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for starting materials of herbal origin. 2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-agricultural-collection-practice-gacp-starting-materials-herbal-origin_en.pdf Feb. EMEA/ HMPCC/246816/2005.
- Malta Medicines Authority. General Guidelines on the Production of cannabis for medicinal and research purposes. 2018. <http://www.medicinesauthority.gov.mt> Dec. Ref No: GL-CAN01/01.
- Manifava D. Greece grants country's first medical cannabis licenses. 2018. <http://www.ekathimerini.com/234842/article/ekathimerini/news/greece-grants-country-s-first-medical-cannabis-licenses>.
- Nanaimo BC. Tilray® Increases International Export Capacity with New Outdoor Cultivation Site in Portugal. 2019. <https://www.tilray.com/tilraynews-master/2019/8/7/tilray-increases-international-export-capacity-with-new-outdoor-cultivation-site-in-portugal>.
- Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia. Andreja Čufar. Stališče JAZMP v zvezi s predlogom o spremembi razvrstitve konoplje in ureditvi gojenja konoplje [JAZMP's position on the proposal to amend the classification of cannabis and the regulation of cannabis cultivation, in Slovenian] https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteki/dokumenti/Stalisce_JAZMP_glede_konoplje.pdf.
- Publications Office of the EU. C/2017/4132 Common catalogue of varieties of agricultural plant species - fifth supplement to the 35th complete edition. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/3d31e818-5715-11e7-a5ca-01aa75ed71a1>.
- European Commission. EU Novel food catalogue. http://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/?event=home&seq=72&ascii.

