**Tilray® T10:C10 FULL SPECTRUM ORALNA OTOPINA**

# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

(oznaka lijeka: FDB10010007)

Ove informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima

## NAZIV LIJEKA

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina

## KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL otopine sadrži:

* + 10 mg delta-9-tetrahidrokanabinola (THC)
	+ 10 mg kanabidiola (CBD)

Lijek može sadržavati druge manje poznate kanabinoide u niskim koncentracijama.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

* + Nema

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna žuta do žuto-smeđa otopina

## KLINIČKI PODACI

### Terapijske indikacije

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina namijenjena je za uporabu u odraslih u dobi od ≥18 godina.

### Doziranje i način primjene

Liječenje Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralnom otopinom treba započeti i nadgledati kvalificirani liječnik s iskustvom u liječenju simptoma za koji se lijek propisuje. Učinak Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine može nastupiti kroz nekoliko dana do nekoliko tjedana od početka liječenja i ovisan je o dozi. Postepena titracija i kontinuirana procjena preporučuju se za ocjenu individualnog odgovora (vidjeti Tablicu 1). Koncentracije u plazmi istodobno primjenjenih lijekova trebaju se kontrolirati zbog mogućih interakcija lijekova.

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina primjenjuje se dvaput dnevno u obliku oralnih kapi i može se uzimati s hranom ili bez nje.

Učinci oralno primijenjene Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine mogu nastupiti kroz otprilike 40–60

minuta nakon uzimanja lijeka i mogu trajati nekoliko sati, ovisno o varijablama kao što su doza, količina i vrsta konzumirane hrane pri primjeni lijeka i individualan odgovor. Doziranje u sličnim uvjetima svakog dana (npr. uzimanje lijeka s hranom sličnog sastava masti ili bez nje) pomoći će u postizanju ujednačenosti učinka. U nekim slučajevima, uzimanje lijeka s hranom može ublažiti probavne smetnje povezane s uzimanjem lijeka na bazi ulja.

Početna doza i primjer titracijskog rasporeda za Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralnu otopinu navedeni su u Tablici 1. Budući da je Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina visokotopljiva u lipidima, pohranjuje se u masti i može biti prisutna u krvi i mokraći više od jednog mjeseca nakon posljednje primjene lijeka.

### Tablica 1: Primjer titracije Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine – odrasli

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tjedan** | **Ujutro** | **Navečer** | **Ukupna dnevna doza** |
| 1 | 0,2 mL | 0,2 mL | 0,4 mL (4 mg THC, 4 mg CBD) |
| 2 | 0,2 mL | 0,4 mL | 0,6 mL (6 mg THC, 6 mg CBD) |
| 3 | 0,4 mL | 0,4 mL | 0,8 mL (8 mg THC, 8 mg CBD) |
| 4–6\* | 0,4 mL | 0,6 mL | 1,0 mL (10 mg THC, 10 mg CBD) |
| 7 | 0,6 mL | 0,6 mL | 1,2 mL (12 mg THC, 12 mg CBD) |

\*Preporučuje se zaustaviti titraciju na 0,6 ml BID (10 mg THC i 10 mg CBD dnevno) i pričekati 2 tjedna za ocjenu željene koristi i podnošljivosti. Ako simptomi ustraju, a lijek se dobro podnosi, potrebno je nastaviti s povećanjem doze kako je opisano iznad nakon konzultacije s liječnikom. Osobe starije od 65 godina možda trebaju niže doze i sporiji titracijski raspored.

Pedijatrijska populacija

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina ne smije se upotrebljavati u djece ili adolescenata u dobi od <18 godina (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici (u dobi od >65 godina)

Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na neurološke, psihoaktivne i ortostatsko-hipotenzivne učinke kanabinoida, stoga možda trebaju nižu dozu i sporiji titracijski raspored.

Druge populacije

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralnu otopinu ne smiju uzimati bolesnici s određenim psihijatrijskim poremećajima bez strogog nadzora psihijatra, bolesnici s ozbiljnom bolešću jetre ili bubrega ili trudnice i dojilje (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.6).

### Kontraindikacije

* + Bolesnici s alergijama ili preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
	+ Bolesnici s ozbiljnom kardiovaskularnom bolešću, kao što je ishemijska bolest srca, aritmije, loše kontrolirana hiperzenzija ili teško zatajenje srca.
	+ Trudnice i dojilje.
	+ Bolesnici s pozitivnom anamnezom na ozbiljne mentalne poremećaje poput shizofrenije ili psihoze.

### Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Alkohol i drugi lijekovi za liječenje središnjeg živčanog sustava

Bolesnici trebaju izbjegavati konzumaciju alkohola za vrijeme uzimanja ovog lijeka. Kognitivne smetnje mogu biti značajno pojačane ako se Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina uzima s alkoholom ili drugim lijekovima koji utječu na aktivnost živčanog sustava (npr. opioidi, tablete za spavanje, druge psihoaktivne tvari).

Pedijatrijski bolesnici (u dobi od <18 godina)

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralnu otopinu ne smiju uzimati adolescenti ili djeca mlađa od 18 godina jer može dovesti do poremećaja u razvoju mozga.

Žene reproduktivne dobi, trudnice ili dojilje

Vidjeti dio 4.6.

Učinci na središnji živčani sustav (SŽS)

Neki kanabinoidi imaju složene učinke na SŽS koji mogu rezultirati promjenama u raspoloženju, promjenama u kognitivnim funkcijama i pamćenju, promjenama u

kontroli impulsa i promjenom u percepciji stvarnosti ili poimanju vremena. Moguće je da su učinci na SŽS povezani s dozom, pri čemu se njihova učestalost povećava s višim dozama, a razlikuju se među bolesnicima. Obično se zbrinjavaju snižavanjem doze, povećavanjem intervala između doza ili prekidom primjene lijeka.

Kardiovaskularni učinci

THC ima kardiovaskularni učinak koji uključuje ubrzan puls i privremene promjene krvnog tlaka, uključujući epizode posturalne ortostatske hipotenzije. Uporaba Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine ne preporučuje se u bolesnika s postojećom kardiovaskularnom bolešću.

Ovisnost

THC može uzrokovati fizičku i psihološku ovisnost i postoji mogućnost zlouporabe.

Kognitivne smetnje

Uporaba Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine može štetno utjecati na koncentraciju, sposobnost razmišljanja i donošenja odluka, te vrijeme reakcije i koordinaciju. To može utjecati na motoričke sposobnosti, uključujući sposobnost upravljanja vozilima ili rada s teškim ili opasnim strojevima (vidjeti dio 4.7). Također može pogoršati anksioznost i uzrokovati napadaje panike, a u nekim slučajevima paranoju i halucinacije.

Napadaji

Bolesnici s pozitivnom anamnezom na epilepsiju ili ponavljajuće napadaje trebaju se konzultirati sa svojim liječnikom prije uzimanja lijekova koji sadrže THC.

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na neurološke, psihoaktivne i ortostatsko-hipotenzivne učinke kanabinoida.

### Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina može imati interakcije s različitim lijekovima, uključujući ali ne ograničavajući se na lijekove navedene u nastavku.

Antikolinergici

Antikolinergici uključuju lijekove za liječenje mišićnih stanja i bolesti poput spazama mišića, pretjerano aktivnog

mokraćnog mjehura, poremećaja kretanja i astme. Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina može pojačati učinak ovih lijekova na srce i druge organe.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450

THC i CBD metaboliziraju se putem enzima citokrom P450 skupine CYP2 i CYP3. Stoga uzimanje Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine može utjecati na lijekove koji se metaboliziraju putem tih enzima.

Lijekovi koji se čvrsto vežu na proteine

Postoji vjerojatnost da Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina može ometati aktivnost određenih lijekova koji se čvrsto vežu na proteine kao što su varfarin, ciklosporin ili amfotericin B. Vaš liječnik će možda htjeti kontrolirati razine ili prilagođavati doze takvih lijekova na početku liječenja ili kod povećanja doze tih lijekova.

Sedativi i depresori SŽS-a

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina može pojačati učinke bilo kojih lijekova koji usporavaju rad središnjeg živčanog sustava. Potreban je oprez kod primjene sedativa, lijekova sa sedativnim ili psihotropnim učinkom i hipnoticima. Ti lijekovi uključuju tablete za spavanje, sredstva za smirenje, neke analgetike, neke lijekove za liječenje alergije ili prehlade i antiepileptike.

Amfetamini i drugi simpatomimetici

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina može dodatno ubrzati puls i povećati krvni tlak uzrokovan tim lijekovima.

### Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trudnice ne smiju uzimati Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralnu otopinu jer kanabinoidi mogu imati štetne učinke na razvoj fetusa.

Dojenje

Dojilje ne smiju uzimati Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralnu otopinu jer se kanabinoidi izlučuju u majčino mlijeko.

Plodnost

Kanabinoidi mogu uzrokovati reproduktivnu toksičnost u ranoj gestaciji. Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja.

### Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina može uzrokovati osjećaj pospanosti ili vrtoglavice, a također može usporiti kognitivne sposobnosti. To može dovesti do smanjene koncentracije i koordinacije, sporijeg vremena reakcije i oslabljenih motoričkih sposobnosti. Ovi učinci mogu biti izraženiji ako se uzimaju drugi lijekovi.

### Nemojte upravljajti vozilima ili raditi s teškim ili opasnim strojevima nakon uzimanja Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine.

* 1. **Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine mogu uključivati, ali nisu ograničene na: neuobičajene misli/spoznaje, promjene teka, slabost mišića, vrtoglavicu, suhoću usta, umor, malaksalost, mučninu, paranoju, pospanost, zamućen vid i ubrzan puls.

Dugotrajna uporaba može povećati rizik od poticanja ili pogoršanja psihijatrijskih poremećaja i/ili poremećaja raspoloženja, negativno utjecati na kognitivne funkcije (sposobnost razmišljanja ili donošenja odluka) ili smanjiti korisne učinke Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine (podnošljivost).

Tablični popis štetnih događaja

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina ocijenjena je u otvorenom monocentričnom farmakokinetičkom ispitivanju. Dvanaest zdravih volontera nepušača i volonterki koje nisu bile trudne dobilo je 1 mL Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine (ukupna doza: 10 mg THC, 10 mg CBD) u uvjetima natašte.

Ukupno je prijavljeno 27 neželjenih događaja, a najmanje jedan prijavljen je u svih 12 ispitanika (Tablica 2). Svi događaji bili su ocijenjeni kao blagi i povukli su se u roku od 24 sata nakon doziranja. Nisu bili prijavljeni ozbiljni štetni događaji. Prijavljeni neželjeni događaji nastali tijekom liječenja bili su konzistentni s poznatim učincima Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine.

|  |
| --- |
| **Tablica 2:** Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina – štetni događaji nastali tijekom liječenja (N=12) |
| Klasifikacija organskih sustava | Preporučeni pojam | Nuspojave, n (%) |
| **Poremećaji oka** | Okularna hiperemija | 1 (8,3) |
| **Poremećaji probavnog sustava** | Suhoća usta | 2 (16,7) |
| Mučnina | 1 (8,3) |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | Umor | 1 (8,3) |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva** | Nevoljne mišićne kontrakcije | 1 (8,3) |
| **Poremećaji živčanog sustava** | Vrtoglavica | 3 (25) |
| Somnolencija | 5 (41,7) |
| **Psihijatrijski poremećaji** | Anksioznost | 1 (8,3) |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** | Nelagoda u prsištu | 1 (8,3) |
| Dispneja | 1 (8,3) |

### Predoziranje

U slučaju uzimanja prevelike doze Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine, postoji veća vjerojatnost pojave nuspojava. Odmah se obratite liječniku ili Centru za kontrolu otrovanja za savjet ako smatrate da ste Vi ili netko drugi uzeli previše Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine ili otiđite na hitni prijem u najbližu bolnicu. Trebali biste to učiniti čak i ako nemate znakove nelagode.

## FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### Farmakodinamička svojstva

Mehanizam djelovanja

THC djeluje putem endokanabinoidnog sustava i prvenstveno stimulacijom CB1 receptora. Mehanizam djelovanja CBD-a vjerojatno uključuje receptore i putove izvan endokanabinoidnog sustava, uključujući aktivaciju GPR55 i TRPV1 receptora.

Farmakodinamički učinci

Primarni farmakološki učinci THC-a uključuju: analgetski, mišićno-relaksantski, antiemetički, psihoaktivni učinak i stimulaciju apetita. CBD ima analgetsku, antikonvulzivnu, mišićno‑relaksantnu, anksiolitičku i protuupalnu aktivnost.

Kliničko iskustvo

Farmakokinetički parametri THC-a i CBD-a, aktivnih sastojaka Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine, ocijenjeni su u otvorenom monocentričnom ispitivanju (vidjeti dio 5.2). Ispitivana populacija sastojala se od 12 zdravih volontera nepušača i volonterki koje nisu bile trudne, u dobi od 18–53 godina, s indeksom tjelesne mase (BMI) u rasponu 20,0–29,5 kg/m2. Ispitanicima je primijenjena doza od 1 mL Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine (10 mg THC, 10 mg CBD) u uvjetima natašte. Ispitanici su bili ograničeni na prostor bolničke jedinice u razdoblju od najmanje 10 sati prije doziranja do najmanje 24 sati nakon doziranja, u ukupnom vremenu od najmanje 34 sata. Uzimanje uzoraka krvi provedeno je prije doziranja (0 sati) i do 24 sata nakon doziranja.

Ukupno je zabilježeno 27 neželjenih događaja, a najmanje jedan zabilježen je u svih 12 ispitanika nakon primjene Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine (vidjeti Tablicu 2 u dijelu 4.8). Svi događaji bili su ocijenjeni kao blagi i povukli su se do 24 sata nakon doziranja. Nisu bili prijavljeni ozbiljni štetni događaji. Prijavljeni neželjeni događaji nastali tijekom liječenja bili su konzistentni s poznatim farmakološkim učincima Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine.

Pedijatrijska populacija

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina nije ispitana u pedijatrijskih bolesnika i ne smije se davati adolescentima ili djeci mlađoj od 18 godina (vidjeti dio 4.4).

|  |
| --- |
| **Tablica 3:** Sažetak farmakokinetičkih parametara za Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralnu otopinu |
|  | THC | 11-OH-THC | CBD |
| **Cmax (pg/mL)** | 468,8 ± 178,5(280,5 – 904,5) | 614,9 ± 264,4(194,0 – 1028,0) | 186,5 ± 95,2(65,8 – 376,2) |
| **Tmax (hr)****medijan (raspon)** | 1,33(1,00 – 6,00) | 1,67(1,00 – 6,00) | 1,33(1,00 – 6,00) |
| **AUC0-last (hr\*pg/mL)** | 1072,3 ± 579,7(368,8 – 2517,3) | 2478,0 ± 1220,2(787,7 – 4764,4) | 501,7 ± 364,8(193,4 – 1449,3) |
| **AUC0-∞ (hr\*pg/mL)** | 926,0 ± 362,2(381,5 – 1508,0)a | 2635,3 ± 1269,4(836,6 – 5053,6) | 418,6 ± 204,5(216,8 – 802,8)b |
| **t½ (hr)** | 1,19 ± 0,21(0,81 – 1,56)a | 5,67 ± 2,24(2,73 – 9,54) | 1,28 ± 0,54(0,68 – 2,14)b |

a N=10

b N=7

11-OH-THC=11-hidroksi-tetrahidrokanabinol; AUC0-last=površina ispod krivulje plazmatska koncentracija–vrijeme od vremena 0 do vremena zadnjeg uzorkovanja; CBD=kanabidiol; Cmax=najviša koncentracija u plazmi;ke =konstanta brzine eliminacije; THC=delta-9-tetrahidrokanabinol; t½=poluvijek eliminacije; Tmax=vrijeme do Cmax.

Podaci prikazani kao aritmetička sredina ± SD (raspon) i N=12, osim ako nije drugačije navedeno.

### Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine ispitana je u jednom ispitivanju s jednokratnom primjenom natašte u zdravih odraslih osoba (vidjeti dio 5.1 za pojedinosti o ustroju ispitivanja). Farmakokinetički parametri THC‑a, njegova primarnog metabolita 11‑hidroksi-tetrakanabinola (11‑OH-THC) i CBD-a navedeni su u Tablici 3 i prikazani na Slici 1.

Vrijeme do najviše koncentracije u plazmi bilo je 1,33 sata podjednako za THC i CBD te 1,67 sata za 11‑OH‑THC. Poluvijek eliminacije bio je općenito sličan za THC i CBD (1,19 sati i 1,28 sati), a dulji za 11-OH-THC (5,67 sati). Površina ispod krivulje koncentracija–vrijeme (AUC) za 11-OH-THC bila je više nego dvostruka veća nego za THC; AUC za CBD bio je otprilike upola manji nego za THC.

Do 24 sata nakon doziranja 1 mL Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine (10 mg THC, 10 mg CBD), THC i CBD bili su ispod granice kvantitacije u plazmi (donja granica kvantitacije: 96,75 pg/mL za THC i 93,75 pg/mL za CBD). THC i CBD bili su posljednji put detektirani u plazmi 12 sati nakon doziranja u srednjoj koncentraciji od

29,08 ± 100,7 pg/mL (raspon: 0 do 348,9 pg/mL) i 69,83 ± 142,5 pg/mL (raspon: 0 do 376,1 pg/mL). Primarni metabolit THC‑a, 11-OH-THC, detektiran je 24 sata nakon doze u srednjoj ± SD koncentraciji od 102,0 ± 100,9 pg/mL (raspon: 0 do 271,1 pg/mL). Pretpostavlja se da je kratko razdoblje detekcije CBD‑a i THC‑a uzrokovano kombinacijom bubrežnog i jetrenog klirensa i redistribucijom kanabinoida i njihovih metabolita u adipozno tkivo.

Distribucija

Kanabinoidi se distribuiraju u cijelom tijelu; visokotopljivi su u lipidima i nakupljaju se u masnom tkivu. Otpuštanje kanabinoida iz masnog tkiva odgovorno je za produljen poluvijek eliminacije.

Zbog svoje visoke topljivosti u lipidima, THC ima visok prividni volumen distribucije, otprilike 10 L/kg, dok vezanje na proteine plazme THC-a i njegovih metabolita iznosi otprilike 97%. THC se uglavnom veže na lipoproteine niske gustoće, uz prisutnost do 10% u crvenim krvnim stanicama, dok se njegov metabolit, 11-OH-THC, čvrsto veže na albumin, a slobodni udio u plazmi iznosi svega 1%.

Metabolizam

THC i CBD metaboliziraju se u jetri pomoću CYP izoenzima, uključujući CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Mogu biti pohranjeni i do 4 tjedna u masnom tkivu iz kojeg se sporo otpuštaju na supterapijske razine natrag u krvotok i metaboliziraju putem bubrežnog i bilijarnog sustava. Prevladavajući metaboliti I. faze THC-a su 11‑OH-THC i 11-nor-9-karboksi-THC (THCCOOH), koji prolaze glukuronidaciju II. faze za stvaranje kanabinoid glukuronida.

CBD je izložen značajnom učinku prvoga prolaska koji vodi do stvaranja više metabolita, ponajviše 7-COOH-CBD.

Eliminacija

Otprilike 65% eliminacije THC‑a i njegovih metabolita odvija se putem stolice, a 20% putem mokraće. Otprilike 80% do 90% ukupne doze izluči se nakon 5 dana. Za razliku od THC‑a, većina CBD-a izluči se nepromijenjeno u stolici.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralna otopina nije ispitana u nekliničkim ispitivanjima.

## FARMACEUTSKI PODACI

### Popis pomoćnih tvari

Ulje sjemenki grožđa

### Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### Rok valjanosti

Za uvjete čuvanja i rok valjanosti vidjeti pakiranje lijeka.

### Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Za uvjete čuvanja i rok valjanosti vidjeti pakiranje lijeka.

### Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Pakiranje Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralne otopine sadrži 25 ml žute do žuto‑smeđe oralne otopine u bijeloj bočici od 45 ml sa zatvaračem sigurnim za djecu (bočica i zatvarač s kapaljkom izrađeni su od polietilen tereftalata).

### Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Preporučuje se da Tilray® T10:C10 Full Spectrum oralnu otopinu isteklog roka valjanosti ili otvorenog pakiranja vratite u ljekarnu na zbrinjavanje. Nemojte bacati ovaj lijek u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte ljekarnika kako baciti ovaj lijek; propisno zbrinjavanje će pomoći u očuvanju okoliša.

## PROIZVOĐAČ

Tilray Canada Ltd. 1100 Maughan Road

Nanaimo, BC, V9X 1J2 Kanada

tilray@tilray.com

1-250-722-3991

## DATUM REVIZIJE TEKSTA

28/01/2019