

**PREPORUKE ZA DOZIRANJE KRUTIH ORALNIH PRIPRAVAKA KANABINOIDA
SUKLADNO SMJERNICAMA MINISTARSTVA ZDRAVLJA REPUBLIKE HRVATSKE**

Prof.dr.sc. Vladimir Trkulja

Profesor farmakologije

Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Šalata 11, 10000 Zagreb

vtrkulja@mef.hr

Lipanj 2016.g.

Sadržaj

1. Opće napomene	1
1.1. Opis pripravka	1
1.2. Opća načela primjene	2
2. Doziranje u bolesnika s multiplom sklerozom (spasticitet, neuropatska bol/bol centralnog porijekla, bolni mišićni spazmi, hiperaktivni mokraćni mjehur)	4
3. Doziranje u bolesnika s malignim bolestima (ublažavanje boli, ublažavanje kemoterapijom potaknute mučnine i povraćanja)	7

1. Opće napomene

Sveukupno kliničko iskustvo – iz randomiziranih kliničkih pokusa, ili nerandomiziranih ili nekontroliranih serija bolesnika – s doziranjem „kanabinoida“ u bilo kojoj indikaciji je razmjerno oskudno, posebno ako se promatra u odnosu na iskustvo na kojem se temelje preporuke za primjenu/doziranje bilo kojeg „standardnog“ lijeka. Pod „kannabinoidi“ u ovom se konkretnom slučaju misli na fiksnu kombinaciju tetrahidrokanabinola (THC) i kanabidiola (CBD). Posebno je oskudno iskustvo s primjenom oralnih pripravaka THC/CBD, te se ove preporuke temelje ili na kliničkim studijama vrlo sličnih oralnih preparata ili na ekstrapolacijama preparata sličnog ili gotovo identičnog sastava ali namijenjenih za drugačiji način primjene (npr. orobukalni sprej).

Stoga, svaki liječnik koji propiše ovaj preparat mora imati nadzor nad bolesnikom, tj. kontinuirano pratiti podnošljivost i moguće korisne učinke, te sukladno tome a u suglasnosti s bolesnikom, odlučiti, kada je to potrebno, ili o prekidu liječenja ili o mogućoj modifikaciji doze. **Individualna titracija doze je pravilo.** „Optimalna“ doza je ona koju bolesnik još uvijek dobro podnosi, odnosno, određeni neželjeni učinci nisu takvog intenziteta da bi ga bitno ometali u dnevnoj aktivnosti, a za koju postoji pokazatelj barem minimalne djelotvornosti. Treba imati na umu da u svim situacijama u kojima se koriste, pripravci kannabinoida imaju isključivo SIMPTOMATSKE učinke – stoga je pitanje „djelotvornosti“ pitanje stanja simptoma, ili promjene simptoma, a „optimalna doza“ je ona za koju se objektivno i subjektivno (većina simptoma na koje se očekuje koristan učinak – subjektivna je) može ustanoviti određeni boljitak (u odnosu na stanje bez primjene preparata) uz istodobnu prihvatljivu podnošljivost.

1.1. Opis pripravka

Pripravak sadrži THC i CBD u omjeru 1:1. Radi se o krutoj oralnoj formulaciji s trenutnim otpuštanjem aktivne tvari. Pripravak dolazi u dvije „jačine“:

- „Niža jačina“ – jedinična doza sadrži **2.5 mg THC i 2.5 mg CBD**. Namijenjena je za početak liječenja (bez obzira na indikaciju), odnosno, za dugoročno liječenje gdje se tom jačinom može, a bez „nepraktičnosti“ (ne prevelik broj pojedinačnih doza dnevno), dostaviti dnevna doza.
- „Viša jačina“ – jedinična doza sadrži **5 mg THC i 5 mg CBD**. Kada je za terapijski učinak (uz dobru podnošljivost) potrebno dnevno koristiti veći broj pojedinačnih doza „niže jačine“ – ovom se jačinom može dostaviti odgovarajuća količina djelatnih tvari konzumacijom manjeg broja kapsula (npr. 1 kapsula od 5 mg/5 mg umjesto 2 kapsule od 2.5/2.5). **NE PREPORUČUJE SE KORISTITI kapsule ove jačine za početak liječenja.**

1.2. Opća načela primjene

Svi klinički pokusi svih pripravaka THC/CBD (praktično identičnih ili sasvim sličnih pripravku na koje se ove konkretne preporuke odnose) u svim indikacijama koje su u ovim preporukama navedene podrazumijevali su da se ti pripravci koriste kao „add-on“ terapija – bolesnici su istodobno primali niz drugih lijekova koja spadaju u „standardno liječenje“ tih stanja. U tim kliničkim pokusima NISU uočene relevantne interakcije između preparata THC/CBD i „standardne terapije“. Shodno tome:

- Ove preporuke odnose se **isključivo** na situacije (indikacija + „standardna“ terapija za predmetno stanje) u kojima se pripravak primjenjuje upravo kako je navedeno, kao „add-on“ terapija i u tim okolnostima NE TREBA OČEKIVATI relevantne interakcije sa „standardnom terapijom“.
- Ovisno o stanju, „standardna terapija“ može uključivati razne psihotropne tvari i antiepileptike, primjerice: opioidne analgetike, tricikličke antidepressive, venlafaksin, duloksetin, milnacipran, gabapentin, pregabalin, karbamazepin, okskarbamazepin, topiramet, levetiracetam, diazepam, klonazepam.
- Navedene preporuke odnose se na situacije u kojima bolesnici NE KORISTE istodobno alkohol ili antipsihotike. U tom slučaju, nije moguće isključiti interakcije u smislu potenciranja različitih neuroloških/psiholoških neželjenih učinaka (deluzije-halucinacije, intenzivna sedacija ili dublji/drugi poremećaji svijesti, konvulzije).

Tijekom primjene oralnih preparata THC/CBD (praktično identičnih ili sasvim sličnih pripravku na koje se ove konkretne preporuke odnose) mogu se javiti različiti neželjeni fenomeni. S obzirom na stanja u kojem se ti i ovaj pripravak primjenjuju, nerijetko je teško utvrditi jesu li oni uzročno-posljedično povezani sa samim pripravcima ili su posljedica stanja koje se liječi. Također, nije moguće pouzdano utvrditi učestalost s kojom se ti neželjeni fenomeni javljaju.

Na temelju kontroliranih kliničkih pokusa gdje je kontrolni tretman bio placebo ili su kontrolne skupine bile bez tretmana (osim „standardne terapije stanja“), slijedeći se neželjeni fenomeni javljaju ČEŠĆE uz pripravke THC/CBD, te su stoga najvjerojatnije uzročno-posljedično povezani sa samim pripravcima:

Probavni sustav: suha usta, mučnina, povraćanje, opstipacija, dispepsija, bol u epigastriju, proljev.

Središnji živčani sustav: umor, glavobolja, omamljenost, sedacija, omaglica, poremećaji koordinacije pokreta, suicidalne ideje, halucinacije, deluzije, euforično raspoloženje, depresivno raspoloženje, konfuzija-dezorijentacija, anksioznost

Opće stanje: gubitak apetita, gubitak tjelesne težine

Svi ovi neželjeni fenomeni (s učestalošću većom nego uz placebo/bez tretmana) uočeni su u različitim indikacijama (multipla skleroza, maligni bolesnici). Zanimljivo, u nekoliko studija u MS, **bol u mišićima i mišićni spazmi** – stanja za koja se preporučuje koristiti THC/CBD pripravke – bili su češći nego uz placebo.

Sljedeći neželjeni fenomeni (dodatno), opisani su pri **uporabi kanabinoida u rekreativne svrhe (zlouporaba) - tipično „pušenje marihuane“ (u smislu učestalosti veće nego u nekonzumenata):**

Središnji živčani sustav: depersonalizacija, pogoršanje psihoze, gubitak pojma o vremenu, fragmentacija misli, poremećaj pamćenja, pogoršano rješavanje kompleksnih zadataka, ataksija, dizartriya, apstinencijske smetnje: razdražljivost, nemir, depresija, neobični snovi, motorni nemir.

Kardiovaskularni sustav: vazodilatacija, tahikardija, atrijska fibrilacija.

Reproduktivni sustav: smanjen broj i pokretljivost spermija.

Poznato je da se na većinu organskih i psiholoških/psihomotornih fenomena razvije tolerancija.

Međutim:

- a) Nije moguće predvidjeti u kojih ljudi će se navedeni neželjeni fenomeni javiti, niti je moguće predvidjeti njihov intenzitet;
- b) Nije moguće predvidjeti u kojih ljudi će se, i tijekom kojeg vremena, razviti tolerancija pa će i fenomeni intenzitetom oslabjeti i nestati.

S obzirom na navedeno

- Pripravak se u liječenje uvijek uvodi postepeno (ukupna količina i učestalost dnevne primjene), pa i nekoliko tjedana (ili možda i dulje) može biti potrebno da se dosegne (ako se dosegne) „optimalna doza“. Može se očekivati da i do 30% ili čak do 40% bolesnika NE MOŽE dostatno

dobro podnositi lijek da bi mogli primiti dozu koja bi dala terapijsku korist, odnosno da odustanu od liječenja još u titracijskoj fazi;

- „Ravnoteža“ podnošljivosti i terapijskog učinka određuje se individualno.

2. Doziranje u bolesnika s multiplom sklerozom

Pripravak je namijenjen za ublažavanje:

- Spasticiteta (subjektivno)
- Centralne (središnje) neuropatske boli
- Bolnih mišićnih spazama
- Smetnji od strane hiperaktivnog mokraćnog mjehura

Praktično, to znači da bilo koji od ovih simptoma, ako je posebno naglašen ili „vodeći“, može biti razlogom da se odluči primijeniti pripravak THC/CBD. Isto tako, u jednog bolesnika može biti naglašen jedan ili više od ovih simptoma, ili svi – pa je onda „skup simptoma“ razlogom za uvođenje pripravka THC/CBD.

Kandidati za liječenje su oni bolesnici u kojih „konvencionalna“ terapija (barem jedan drugi „konvencionalni“ tretman) ne daje zadovoljavajuće rezultate.

Pripravak THC/CBD dodaje se kao „add-on“ terapija.

Najbolje je dokazana korist u ublažavanju spasticiteta, nešto manje eksplicitno u ublažavanju centralne neuropatske boli i bolnih mišićnih spazama, a najmanje (najmanji efekti) u ublažavanju tegoba od strane mokraćnog mjehura.

Način primjene i doze ISTE su bez obzira koji je simptom primarni „cilj“ terapije (ili skup simptoma). Međutim, kada je to spasticitet, ili centralna bol ili pak bolni mišićni spazmi (ili sve troje), onda se u titraciji doze i tijekom liječenja treba orijentirati primjenom numeričkih ljestvica za intenzitet simptoma (*numerical rating scale*, NRS, gdje 0= nema smetnji, 10= najjače moguće smetnje). Ako su pri tome prisutne i smetnje od strane mokraćnog mjehura, postoji vjerojatnost da i one bude ublažene. Ako su pak smetnje od strane mokraćnog mjehura najizraženije, te su one razlogom za

uvođenje THC/CBD pripravka, nema nekog objektivnog pokazatelja koji bi usmjeravao titraciju/održavanje doze već se to temelji na podnošljivosti i subjektivnom izvještaju bolesnika o stanju simptoma, ili, ako bolesnik primjenjuje neki drugi instrument za praćenje smetnji od strane mokraćnog mjehura (npr. dnevnik) – na temelju rezultata kvantificiranih tim instrumentom.

U daljnjoj shemi, radi jednostavnosti, jedinična doza od 2.5 mg THC/2.5 mg CBD bit će označena kao „2.5“ a jedinična doza od 5.0 mg THC/5 mg CBD bit će označena kao „5.0“.

Jedinične doze primjenjuju se dva puta dnevno (ujutro i uvečer, u približno 12-satnom razmaku).

Pojedinačna doza od 5.0 može se dostaviti ili kao 2 kapsule od 2.5 ili kao jedna kapsula od 5.0.

Liječenje se sastoji od faze titracije doze i faze održavanja.

Prije početka liječenja

Prije početka liječenja, potrebno je procijeniti stanje simptoma uporabom NRS.

Faza titracije

Faza titracije može potrajati nekoliko tjedana (očekivano 3-4 tjedna).

Svako povećanje doze iznosi 2 x 2.5/dan (npr. s 2 x 2.5 na 2 x 5.0; ili s 2 x 5.0 na 2 x 7.5 - jedna kapsula 5.0 i jedna 2.5, ili tri kapsule 2.5).

Prva, početna doza iznosi 2 x 2.5/dan.

Ukoliko se dobro podnosi, tu dozu treba ponoviti tijekom iduća 3-4 dana, a zatim slijedi povećanje doze za 2 x 2.5/dan, tj. na 2 x 5.0/dan.

Ukoliko uz tu početnu dozu postoje tegobe koje nisu previše izražene, dozu treba ponavljati tijekom idućih 5-6 dana jer postoji mogućnost da će se tegobe povući.

Ukoliko su tegobe previše izražene – odustaje se od liječenja.

Slijedeća doza iznosi 2 x 5.0/dan.

Ukoliko se dobro podnosi, tu dozu treba ponoviti tijekom iduća 3-4 dana, a zatim slijedi povećanje doze za 2 x 2.5/dan, tj. na 2 x 7.5/dan.

Ukoliko uz tu dozu postoje tegobe koje nisu previše izražene, dozu treba ponavljati tijekom idućih 5-6 dana jer postoji mogućnost da će se tegobe povući.

Ukoliko su tegobe previše izražene – odustaje se od liječenja, ili se doza snizi za jednu stepenicu.

Na taj način, postupnim povećanjem za 2 x 2.5/dan ili eventualnim sniženjem ako su smetnje previše izražene, dostigne se najviša doza koja se još uvijek podnosi bez većih tegoba.

Ta doza ne smije prijeći 30 mg THC/30 mg CBD dnevno (2 x 15/dan).

Ako se ne odustane od liječenja tijekom tih prvih nekoliko tjedana, 4-5 tjedana od početka liječenja treba ponoviti procjenu simptoma uporabom NRS.

Ukoliko je NRS skor za $\geq 30\%$ manji nego prije početka liječenja – liječenje treba nastaviti.

Ukoliko je NRS skor za $< 30\%$ manji nego prije početka liječenja – treba pokušati povisiti dozu za jednu stepenicu (ako nije viša od 30 mg/dan). Ako to nije moguće – **treba odustati od liječenja, jer se ne može smatrati da ima učinka.**

Od liječenja treba odustati ako bilo koja najviša (a ≤ 30 mg/dan) doza koja se podnosi tijekom prvih 4-5 tjedana ne poluči sniženje NRS za $\geq 30\%$.

Faza održavanja

Ako se tijekom titracije postigne doza unutar okvira najviše preporučene dnevne doze, koja se dobro podnosi i uz koju je zabilježeno sniženje NRS skora, tom se dozom nastavlja liječenje.

Tijekom liječenja, svakih 4-5 tjedana treba ponavljati NRS skor.

Ako je sniženje skora u odnosu na stanje prije liječenja $< 30\%$, treba pokušati povisiti dozu, baš kao i u fazi titracije, za jednu stepenicu. Ako to nije moguće (prelazi se najviša dnevna preporučena doza), ili ako niti povišene doze (do maksimalne preporučene) ne daju sniženje NRS skora $\geq 30\%$, odnosno ono iznosi $< 30\%$ u odnosu na početno stanje – liječenje treba prekinuti.

Ako je bolesnik „probran“ s obzirom na podnošljivost tijekom faze titracije, malo je vjerojatno da će se tijekom liječenja javiti neželjeni učinci jačeg intenziteta.

Ukoliko se jave – dozu treba sniziti za jednu stepenicu (ili više, nakon nekoliko dana, ako smetnje traju) – te zatim nakon 4-5 tjedana ponoviti NRS evaluaciju.

Odluka o nastavku liječenja ovisi o: podnošljivosti, NRS promjeni u odnosu na početno stanje i ne prelaženju ukupne dnevne doze u iznosu od 30 mg THC/30 mg CBD.

Nema preporuke o duljini liječenja. Najdulje liječenje s prednošću spram placeba u kliničkim studijama iznosilo je oko 3-4 mjeseca.

Stoga se trajanje liječenja određuje individualno, ovisno o već navedenim čimbenicima.

3. Doziranje u bolesnika s malignim bolestima

3.1. Ublažavanje boli u bolesnika na najvišoj podnošljivoj dozi opijata

Preporuka se odnosi samo na situaciju u kojoj bolesnici primaju standardnu analgetsku terapiju koja uključuje i opijate, te unatoč najvišoj podnošljivoj dozi opijata još uvijek trpe umjerenu do tešku bol (NRS ≥ 4 , na skali 0-10), a THC/CBD pripravak dodaje se kao „add-on“ terapija.

Nije poznato i nemoguće je preporučiti doze u svrhu ublažavanja bolova u drugim situacijama.

U daljnjoj shemi, radi jednostavnosti, jedinična doza od 2.5 mg THC/2.5 mg CBD bit će označena kao „2.5“ a jedinična doza od 5.0 mg THC/5 mg CBD bit će označena kao „5.0“.

Pojedinačna doza od 5.0 može se dostaviti ili kao 2 kapsule od 2.5 ili kao jedna kapsula od 5.0.

Pojedinačne doze dostavljaju se tri puta dnevno u približnim razmacima od 8 sati.

Liječenje se sastoji od faze titracije doze i faze održavanja.

Prije početka liječenja

Prije početka liječenja, potrebno je procijeniti stanje simptoma uporabom NRS.

Faza titracije

S obzirom na specifičnost indikacije, faza titracije („traženje“ doze koja se još uvijek dobro podnosi i ostvaruje analgetski učinak) ne bi trebala trajati dulje od 10-14 dana.

Svako povećanje doze iznosi 3 x 2.5/dan (npr. s 3 x 2.5 na 3 x 5.0; ili s 3 x 5.0 na 3 x 7.5 - jedna kapsula 5.0 i jedna 2.5, ili tri kapsule 2.5).

Prva, početna doza iznosi 3 x 2.5/dan.

Ukoliko se dobro podnosi, tu dozu treba ponoviti tijekom iduća 2 dana, a zatim slijedi povećanje doze za 3 x 2.5/dan, tj. na 3 x 5.0/dan.

Ukoliko uz tu početnu dozu postoje tegobe koje nisu previše izražene, dozu treba ponavljati tijekom idućih 4-5 dana jer postoji mogućnost da će se tegobe povući.

Ukoliko su tegobe previše izražene – odustaje se od liječenja.

Slijedeća doza iznosi 3 x 5.0/dan.

Ukoliko se dobro podnosi, tu dozu treba ponoviti tijekom iduća 2 dana, a zatim slijedi povećanje doze za 3 x 2.5/dan, tj. na 3 x 7.5/dan.

Ukoliko uz tu dozu postoje tegobe koje nisu previše izražene, dozu treba ponavljati tijekom idućih 4-5 dana jer postoji mogućnost da će se tegobe povući.

Ukoliko su tegobe previše izražene – odustaje se od liječenja, ili se doza snizi za jednu stepenicu.

Na taj način, postupnim povećanjem za 3 x 2.5/dan ili eventualnim sniženjem ako su smetnje previše izražene, dostigne se najviša doza koja se još uvijek podnosi bez većih tegoba.

Ta doza ne smije prijeći 37.5 mg THC/37.5 mg CBD dnevno (3 x 12.5/dan).

Kriterij po kojem se procjenjuje ima li primijenjena doza relevantan analgetski učinak jest sniženje NRS skora $\geq 25\%$ u odnosu na početnu vrijednost. **Ako najviša podnošljiva doza ne zadovoljava taj kriterij, može se smatrati da nema učinka.**

Od liječenja treba odustati ako bilo koja najviša (a ≤ 37.5 mg/dan) doza koja se podnosi tijekom prvih 2 tjedana ne poluči sniženje NRS za $\geq 25\%$.

Faza održavanja

Ako se tijekom titracije postigne doza unutar okvira najviše preporučene dnevne doze, koja se dobro podnosi i uz koju je zabilježeno sniženje NRS skora, tom se dozom nastavlja liječenje.

Tijekom liječenja, svakih 1-2 tjedana treba ponavljati NRS skor.

Ako je sniženje skora u odnosu na stanje prije liječenja <25%, treba pokušati povisiti dozu, baš kao i u fazi titracije, za jednu stepenicu. Ako to nije moguće (prelazi se najviša dnevna preporučena doza), ili ako niti povišene doze (do maksimalne preporučene) ne daju sniženje NRS skora $\geq 25\%$, odnosno ono iznosi <25% u odnosu na početno stanje – liječenje treba prekinuti.

Ako je bolesnik „probran“ s obzirom na podnošljivost tijekom faze titracije, malo je vjerojatno da će se tijekom liječenja javiti neželjeni učinci jačeg intenziteta.

Ukoliko se jave – dozu treba sniziti za jednu stepenicu (ili više, nakon nekoliko dana, ako smetnje traju) – te zatim uz nju ponoviti NRS evaluaciju.

Odluka o nastavku liječenja ovisi o: podnošljivosti, NRS promjeni u odnosu na početno stanje i ne prelaženju ukupne dnevne doze u iznosu od 37.5 mg THC/37.5 mg CBD.

Nema preporuke o duljini liječenja. Najdulje liječenje s prednošću spram placeba u kliničkim studijama iznosilo je oko 35 dana.

Stoga se trajanje liječenja određuje individualno, ovisno o već navedenim čimbenicima.

3.2. Ublažavanje kemoterapijom potaknute mučnine i povraćanja (CINV)

Preporuka se odnosi samo na situaciju u kojoj bolesnici primaju standardnu „jaku“ anti-CINV terapiju koja uključuje 1 ili 2 različita antagonista 5-HT₃ receptora, i to prije terapije i.v. ili p.o. te p.o. do 2 dana nakon kemoterapije, kombinirano s deksametazonom i.v. prije i p.o. do 2 dana nakon kemoterapije, te unatoč tome imaju izražene akutne i odgođene tegobe, a THC/CBD preparat dodaje se kao „add-on“ terapija.

Nije poznato i nemoguće je preporučiti doze u svrhu ublažavanja tegoba u drugim situacijama.

Pojedinačna doza koja se primjenjuje iznosi 2.5 mg THC/2.5 mg CBD.

Preporučeno je doziranje:

- 1 kapsula od 2.5 mg 2 sata prije početka kemoterapije. Ukoliko se unutar 45 minuta od primjene jave smetnje koje bolesnik ne podnosi, odustaje se od primjene.

- Ukoliko nakon prve kapsule nije bilo značajnijih tegoba, 45 minuta nakon prve kapsule – ponavlja se ista doza od 2.5 mg. Ukoliko se unutar 45 minuta od primjene jave smetnje koje bolesnik ne podnosi, odustaje se od primjene.
- Ukoliko nakon druge kapsule nije bilo značajnijih tegoba, 45 minuta kasnije (1.5 sat nakon prve kapsule, a oko 30 minuta prije početka kemoterapije) – ponavlja se ista doza od 2.5 mg.

Ukupno, tijekom 1.5 sat prije kemoterapije dostavi se 3 x 2.5 mg (ukupno 7.5 mg THC/7.5 mg CBD).

Ukoliko ova primjena prije kemoterapije nije uzrokovala tegobe koje bolesnik ne može podnijeti, nastavlja se daljnja terapija do 4 dana nakon kemoterapije. Preporučena je doza 6 x 2.5 mg tijekom 24 sata (15 mg THC/15 mg CBD tijekom 24 sata). Ukoliko su tegobe CINV blaže nego inače, doza se može smanjiti na 4 x 2.5 mg tijekom 24 sata.

Ukoliko u ciklusu kemoterapije u kojem je primijenjen THC/CBD pripravak nije postignuto ublažavanje CINV, ili ako su se tijekom 4 dana primjene javile tegobe koje bolesnik ne podnosi – odustaje se od daljnje primjene (u idućim ciklusima kemoterapije).