

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EREZ/TIKUN 3% w/w / $\leq 1\%$ w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα
EREZ/TIKUN 9% w/w / $\leq 1\%$ w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

EREZ/TIKUN 3% w/w / $\leq 1\%$ w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

Κάθε g περιέχει:

32-39 mg εκχυλίσματος (ως μαλακό εκχύλισμα) από ολόκληρα ξηρά άνθη φυτού κάνναβης (*Cannabis sativa* L.) ποικιλίας Erez που αντιστοιχούν σε 30 mg Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (THC) και κατά ανώτατο όριο σε 10 mg κανναβιδιόλης (CBD) και αιθέριο έλαιο κάνναβης (*Cannabis sativa* L.) ποικιλίας Erez.

Διαλύτες εκχύλισης: Υγρό διοξείδιο του άνθρακα και αιθανόλη (συνδιαλύτης).

Κάθε σταγόνα βάρους 33 mg περιέχει:

1 mg Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (THC) και κατά ανώτατο όριο 0.33 mg κανναβιδιόλης (CBD).

EREZ/TIKUN 9% w/w / $\leq 1\%$ w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

Κάθε g περιέχει:

96-118 mg εκχυλίσματος (ως μαλακό εκχύλισμα) από ολόκληρα ξηρά άνθη φυτού κάνναβης (*Cannabis sativa* L.) ποικιλίας Erez που αντιστοιχούν σε 90 mg Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (THC) και κατά ανώτατο όριο σε 10 mg κανναβιδιόλης (CBD) και αιθέριο έλαιο κάνναβης (*Cannabis sativa* L.) ποικιλίας Erez.

Διαλύτες εκχύλισης: Υγρό διοξείδιο του άνθρακα και αιθανόλη (συνδιαλύτης).

Κάθε σταγόνα βάρους 33 mg περιέχει:

3 mg Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (THC) και κατά ανώτατο όριο 0.33 mg κανναβιδιόλης (CBD).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Στοματικές σταγόνες, διάλυμα.

EREZ/TIKUN 3% w/w / $\leq 1\%$ w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

Διαυγές, πρασινοκίτρινο διάλυμα σε γυάλινο φιαλίδιο.

EREZ/TIKUN 9% w/w / $\leq 1\%$ w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

Διαυγές, κίτρινο προς πρασινοκίτρινο διάλυμα σε γυάλινο φιαλίδιο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το EREZ/TIKUN είναι φαρμακευτικό προϊόν φυτικής προέλευσης και ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες.

- Πρόληψη και αντιμετώπιση σοβαρής ναυτίας ή εμέτου από χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και συνδυαστική θεραπεία έναντι HIV ή ηπατίτιδας C.
- Αντιμετώπιση χρόνιου πόνου, που σχετίζεται με καρκίνο ή παθήσεις του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος, όπως νευροπαθητικός πόνος που προκαλείται από: νευρική βλάβη, «μέλος φάντασμα», νευραλγία τριδύμου, μεθερπητική νευραλγία.
- Αντιμετώπιση σπαστικότητας που σχετίζεται με σκλήρυνση κατά πλάκας ή με βλάβες του νωτιαίου μυελού.
- Ως ορεξιογόνο στην παρηγορική (ανακουφιστική) φροντίδα ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπείες για καρκίνο ή επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια (AIDS).

Η συνταγογράφηση του EREZ/TIKUN δεν μπορεί σε καμία περίπτωση να αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής.

Η συνταγογράφηση του EREZ/TIKUN μπορεί να εξετάζεται μόνο σε περιπτώσεις όπου η χρήση ήδη εγκεκριμένων και καθιερωμένων φαρμάκων αποδείχθηκε μη-εφικτή, ή/και μη-ανεκτή ή/και μη-αποτελεσματική για τον συγκεκριμένο ασθενή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση του EREZ/TIKUN θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από γιατρούς ειδικοτήτων που αντιστοιχούν στις ενδείξεις του φαρμάκου.

Το EREZ/TIKUN μπορεί να αποτελεί προϊόν τιτλοποίησης ή/και αυτόνομης χορήγησης ανάλογα με το επιδιωκόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα και τη θεραπευτική ένδειξη.

Δοσολογία

Η δοσολογία καθορίζεται κατά περίπτωση ανάλογα με το επιδιωκόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα και τη θεραπευτική ένδειξη.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η διακύμανση στη βιοδιαθεσιμότητα στον εκάστοτε ασθενή, η χορήγηση του EREZ/TIKUN θα πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σταθερή σε σχέση με τη λήψη τροφής.

-Σοβαρή ναυτία ή έμετος

Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες το EREZ/TIKUN χορηγείται για τη πρόληψη και αντιμετώπιση σοβαρής ναυτίας ή εμέτου, η δοσολογία διαμορφώνεται ως εξής:

ERETZ/TIKUN 3% w/w / ≤1% w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

Ο ασθενής λαμβάνει δόσεις των 9-12 mg THC (9-12 σταγόνες), 3-4 φορές την ημέρα ανάλογα με το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η πρώτη δόση λαμβάνεται 15-30 λεπτά πριν τη χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και συνδυαστική θεραπεία έναντι HIV ή ηπατίτιδας C και στη συνέχεια λαμβάνονται ακόμα 2-3 δόσεις, κάθε 4 ώρες από την πρώτη δόση.

ERETZ/TIKUN 9% w/w / ≤1% w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

Ο ασθενής λαμβάνει δόσεις των 9-12 mg THC (3-4 σταγόνες), 3-4 φορές την ημέρα ανάλογα με το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η πρώτη δόση λαμβάνεται 15-30 λεπτά πριν τη χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και συνδυαστική θεραπεία έναντι HIV ή ηπατίτιδας C και στη συνέχεια λαμβάνονται ακόμα 2-3 δόσεις, κάθε 4 ώρες από την πρώτη δόση.

-Χρόνιος πόνος, σπαστικότητα λόγω σκλήρυνσης κατά πλάκας ή βλαβών του νωτιαίου μυελού, ορεξιογόνο

Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες το EREZ/TIKUN χορηγείται για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, της σπαστικότητας που σχετίζεται με σκλήρυνση κατά πλάκας ή με βλάβες του

νωτιαίου μυελού ή ως ορεξιογόνο, η χορήγηση γίνεται μέσω τιτλοποίησης δόσης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Αντικειμενικός σκοπός της τιτλοποίησης δόσης είναι ο προσδιορισμός της βέλτιστης δόσης του φαρμάκου η οποία καθορίζεται με ανοδική τιτλοποίηση για κάθε ασθενή.

Για λόγους ασφαλείας συνιστάται η χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης, για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα.

Η προσέγγιση για την έναρξη της θεραπείας με φαρμακευτική κάνναβη είναι «ξεκινήστε χαμηλά, πηγαίνετε αργά και παραμείνετε χαμηλά». Συνεπώς, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με ένα σχήμα χαμηλής δόσης και να ακολουθεί αργή τιτλοποίηση της δόσης.

Πίνακας 1. Προτεινόμενο σχήμα τιτλοποίησης όταν το EREZ/TIKUN χορηγείται για τον χρόνιο πόνο, τη σπαστικότητα ή ως ορεξιογόνο

	EREZ/TIKUN 3% w/w / ≤1% w/w	EREZ/TIKUN 9% w/w / ≤1% w/w
Ημέρα 1-3	Ο ασθενής λαμβάνει 3 mg THC (3 σταγόνες) / ημέρα. Μέγιστη Ημερήσια Δόση: 3 mg (3 σταγόνες) / ημέρα.	Ο ασθενής λαμβάνει 3 mg THC (1 σταγόνα) / ημέρα. Μέγιστη Ημερήσια Δόση: 3 mg (1 σταγόνα) / ημέρα.
Ημέρα 4-6	Εάν το δοσολογικό σχήμα των Ημερών 1-3 είναι καλά ανεκτό αλλά η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής, αυξάνεται η ημερήσια δόση κατά έως 3 mg (3 σταγόνες). Μέγιστη Ημερήσια Δόση: 6 mg (6 σταγόνες) / ημέρα.	Εάν το δοσολογικό σχήμα των Ημερών 1-3 είναι καλά ανεκτό αλλά η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής, αυξάνεται η ημερήσια δόση κατά έως 3 mg (1 σταγόνα). Μέγιστη Ημερήσια Δόση: 6 mg (2 σταγόνες) / ημέρα.
Ημέρα 7-9	Εάν το δοσολογικό σχήμα των Ημερών 4-6 είναι καλά ανεκτό αλλά η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής, αυξάνεται η ημερήσια δόση κατά έως 3 mg (3 σταγόνες). Μέγιστη Ημερήσια Δόση: 9 mg (9 σταγόνες) / ημέρα.	Εάν το δοσολογικό σχήμα των Ημερών 4-6 είναι καλά ανεκτό αλλά η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής, αυξάνεται η ημερήσια δόση κατά έως 3 mg (1 σταγόνα). Μέγιστη Ημερήσια Δόση: 9 mg (3 σταγόνες) / ημέρα.
Ημέρα 10 και μετά	Εάν δεν έχει επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα και εφόσον το προηγούμενο σχήμα είναι καλά ανεκτό, η ανοδική τιτλοποίηση μπορεί να συνεχιστεί αυξάνοντας την ημερήσια δόση κάθε 3 ημέρες κατά έως 3 mg (3 σταγόνες) σε σχέση με το σχήμα των προηγούμενων ημερών. Μέγιστη Ημερήσια Δόση: Βλ. Πίνακα 2.	Εάν δεν έχει επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα και εφόσον το προηγούμενο σχήμα είναι καλά ανεκτό, η ανοδική τιτλοποίηση μπορεί να συνεχιστεί αυξάνοντας την ημερήσια δόση κάθε 3 ημέρες κατά έως 3 mg (1 σταγόνα) σε σχέση με το σχήμα των προηγούμενων ημερών. Μέγιστη Ημερήσια Δόση: Βλ. Πίνακα 2.

Η δόση μπορεί να διαιρείται σε 2-4 χορηγήσεις την ημέρα ανάλογα με την καλύτερη ανταπόκριση για τον ασθενή και τη συμβουλή του γιατρού. Αυτό ισχύει και για τη φάση της τιτλοποίησης.

Η ανοδική τιτλοποίηση μπορεί να συνεχιστεί έως ότου υπάρξει κλινικό αποτέλεσμα και εφόσον η δόση γίνεται καλά ανεκτή.

Η μέγιστη ημερήσια δόση του EREZ/TIKUN είναι:

EREZ/TIKUN 3% w/w / ≤1% w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα
33 σταγόνες (33 mg).

EREZ/TIKUN 9% w/w / ≤1% w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα
11 σταγόνες (33 mg).

Πίνακας 2. Μέγιστη δόση ανά ημέρα τιτλοποίησης, ανά περιεκτικότητα

Ημέρες τιτλοποίησης	Μέγιστη ημερήσια δόση (σταγόνες)	
	EREZ/TIKUN 3% w/w / ≤1% w/w	EREZ/TIKUN 9% w/w / ≤1% w/w
1 - 3	3	1
4 - 6	6	2
7 - 9	9	3
10 - 12	12	4
13 - 15	15	5
16 - 18	18	6
19 - 21	21	7
22 - 24	24	8
25 - 27	27	9
28 - 30	30	10
31 - 33	33	11

Με βάση τη φαρμακοκινητική των κανναβινοειδών με τη μορφή στοματικών σταγόνων, η έναρξη της δράσης του EREZ/TIKUN υπολογίζεται στα 15–30 λεπτά και η διάρκειά της είναι περίπου 6-8 ώρες.

Κατά την έναρξη της θεραπείας, η παρακολούθηση του ασθενούς μπορεί να γίνεται κάθε 2-4 εβδομάδες ή και συχνότερα όταν χρειάζεται. Όταν ο ασθενής λαμβάνει σταθερές δόσεις ή έχει επαρκείς γνώσεις σχετικά με τη δοσολογία και την τιτλοποίηση του EREZ/TIKUN, η παρακολούθηση μπορεί να πραγματοποιείται κάθε 3 μήνες ή και ανά μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα στη συνέχεια, σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους:

Το EREZ/TIKUN **δεν πρέπει να λαμβάνεται** από ασθενείς κάτω των 18 ετών για λόγους ασφάλειας.

Το EREZ/TIKUN **αντενδείκνυται** σε παιδιά και εφήβους (βλ. παράγραφο 4.3).

Χορήγηση σε ηλικιωμένους

Η χορήγηση του EREZ/TIKUN πρέπει να πραγματοποιείται με εξαιρετική προσοχή και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα τοξικότητας (βλ. ενότητα 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση του EREZ/TIKUN γίνεται στον στοματικό βλεννογόνο (για ένα λεπτό χωρίς κατάποση και χωρίς τη λήψη υγρών τα επόμενα δέκα λεπτά), με χρήση κουταλιού και οι σταγόνες χορηγούνται υπογλώσσια όπως φαίνεται στις παρακάτω εικόνες.

Οδηγίες για τη χορήγηση του EREZ/TIKUN



4.3 Αντενδείξεις

Το EREZ/TIKUN αντενδείκνυται:

- Σε παιδιά και εφήβους.
- Σε ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες (Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη ή/και στην κανναβιδιόλη) ή στο φυτό *Cannabis sativa* L.
- Κατά την κύηση και τη γαλουχία και σε ασθενείς που προγραμματίζουν να τεκνοποιήσουν.
- Σε ασθενείς με ιστορικό ψυχωσικής συνδρομής ή και θετικό οικογενειακό ιστορικό ψύχωσης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικές Διαταραχές

ΠΡΟΣΟΧΗ: Η καθημερινή χρήση σκευασμάτων με υψηλή περιεκτικότητα Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (THC) αυξάνει, ιδίως σε νέα ενήλικα άτομα, τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, με σοβαρότερο, μολονότι σπάνιο, τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχωσικών συμπτωμάτων. Συνιστάται η παρακολούθηση για την εμφάνιση παραληρητικών ιδεών (π.χ. δίωξης, παρακολούθησης, αναφοράς και συσχέτισης, μεγαλείου, παραληρηματικών ιδεών κοσμογονικού περιεχομένου), ψευδαισθήσεων (π.χ. ακουστικών, οπτικών), αποδιοργάνωση σκέψης, λόγου και συμπεριφοράς. Η πρόωπη ή όψιμη εμφάνιση ψυχωσικών συμπτωμάτων εν δυνάμει συνδεδεμένων με τη λήψη THC σε άτομα με φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης απαιτεί διακοπή του σκευάσματος, αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8) και ψυχιατρική εκτίμηση.

Η χορήγηση του EREZ/TIKUN πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές προσωπικότητας ή/και συναισθηματικές διαταραχές. Αν παρουσιαστεί ψυχωτική αντίδραση μετά τη λήψη EREZ/TIKUN πρέπει να διακόπτεται άμεσα η αγωγή και να ενημερώνεται ο θεράπων ιατρός του ασθενούς.

Η χορήγηση του EREZ/TIKUN πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχών χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών ή εξαρτητικών συμπεριφορών, καθώς αυτοί είναι πιο επιρρεπείς στην κατάχρηση του προϊόντος.

Καρδιακές Παθήσεις

Η χρήση του EREZ/TIKUN δεν συνιστάται σε ασθενείς με ασταθείς καρδιακές παθήσεις, όπως οξεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρού βαθμού αορτική στένωση, ανεπαρκώς ελεγχόμενη κοιλιακή μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο. Η χορήγηση του EREZ/TIKUN πρέπει να γίνεται με προσοχή και υπό συχνή ιατρική παρακολούθηση σε ασθενείς με σταθερές καρδιακές παθήσεις ή σε άτομα με κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου.

Νευρολογικές παθήσεις

Επιληψία: Η χορήγηση του EREZ/TIKUN σε επιληπτικούς ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ηπατική/Νεφρική δυσλειτουργία

Ηπατική/Νεφρική δυσλειτουργία: η χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική/ηπατική νόσο πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Συνιστάται προληπτικός έλεγχος της ηπατικής/νεφρικής λειτουργίας, καθώς και περιοδικός έλεγχος κατά τη χορήγηση με EREZ/TIKUN.

Ηλικιωμένοι

Η χορήγηση του EREZ/TIKUN πρέπει να γίνεται με προσοχή σε άτομα προχωρημένης ηλικίας.

Εφάπαξ χορήγηση

Κατά την εφάπαξ χορήγηση κάνναβης παρατηρούνται ευφορία, χαλάρωση, υποκινητικότητα, υπνηλία, ιλαρότητα και γέλωτες, αναλγησία, διέγερση της όρεξης, αγγειοδιαστολή (ερυθρότητα των επιπεφυκώτων), υπόταση (κυρίως ορθοστατική), ζάλη, ταχυκαρδία, ξηροστομία, μείωση ενδοφθάλμιας πίεσης.

Καταγράφονται επίσης γνωστικές και αισθητικοκινητικές δυσλειτουργίες (μειωμένη εγρήγορση, διαταραχή στην ισορροπία και το συντονισμό των κινήσεων, αίσθηση επιβράδυνσης του χρόνου, δυσκολία συγκέντρωσης, προσοχής και μνήμης, προβλήματα προσανατολισμού στο χώρο και το χρόνο), κρίσεις πανικού και ψυχωτική αντίδραση.

Χρόνια χορήγηση

Κατά τη χρόνια χορήγηση μπορεί να αναπτυχθεί διαταραχή από τη χρήση κάνναβης, που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη αντοχής στην κάνναβη, σύνδρομο στέρησης (χαρακτηριζόμενο από θυμό, άγχος, ανησυχία, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, διαταραχές στον ύπνο, παράδοξα

όνειρα, μειωμένη όρεξη και απώλεια βάρους, αδιαφορία), έντονη επιθυμία χρήσης κάνναβης, έλλειψη κινητοποίησης και παραμέληση σημαντικών δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής. Κατά τη χρόνια χορήγηση αναπτύσσεται αντοχή σε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεδομένης της κατασταλτικής δράσης της κάνναβης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), η συγχορήγηση με άλλα κατασταλτικά φάρμακα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή.

Επειδή τα κανναβινοειδή μεταβολίζονται κυρίως μέσω των κυτοχρωμάτων CYP3A4 και CYP2C9 και CYP2C19, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούν τις ίδιες μεταβολικές οδούς.

Επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της κάνναβης

Επαγωγείς του CYP

Η ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (ή/και του CYP2C19), όπως η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και το St. John's wort (*Hypericum perforatum* L., βαλσαμόχορτο/υπερικό) μπορεί να μειώσει την έκθεση σε THC ή/και CBD.

Αναστολείς του CYP

Ουσίες που αναστέλλουν τα ισοένζυμα CYP3A4, CYP2C9 ή/και CYP2C19, όπως ορισμένα αντικαταθλιπτικά (π.χ. φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, μοκλοβεμίδη), αναστολείς αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη), σιμετιδίνη, μακρολίδια (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη), αζολικά αντιμυκητιασικά (π.χ. φλουκοναζόλη, κετοконаζόλη), ανταγωνιστές ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, βεραπαμίλη), αναστολείς πρωτεάσης HIV, αμιωδαρόνη, τικλοπιδίνη, χυμός γκρέιπφρουτ και ισονιαζίδη, μπορούν δυνητικά να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της THC ή/και της CBD.

Επίδραση της κάνναβης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Η συγχορήγηση κάνναβης μπορεί εν δυνάμει να αυξήσει τα επίπεδα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (π.χ. βαρφαρίνη) καθώς και από τα CYP3A4 ή/και CYP2C19 [π.χ. σιταλοπράμη, N-δεσμεθυλοκλοβαζάμη (ενεργός μεταβολίτης της κλοβαζάμης), βουπρενορφίνη, τακρόλιμους, μεθαδόνη].

EREZ/TIKUN και αλκοόλ

Απαγορεύεται η λήψη αλκοόλ κατά τη διάρκεια θεραπείας με EREZ/TIKUN.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τυχόν επίδραση στη γονιμότητα.

Η χορήγηση του EREZ/TIKUN αντενδείκνυται σε άτομα που σκοπεύουν να τεκνοποιήσουν. Συνιστάται η λήψη κατάλληλων μέτρων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της.

Αντενδείκνυται η χρήση του EREZ/TIKUN κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Λαμβάνοντας υπόψη τις επιδράσεις του EREZ/TIKUN στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ζάλη, υπνηλία κλπ), η οδήγηση οχημάτων, ο χειρισμός μηχανημάτων και οποιαδήποτε δραστηριότητα απαιτεί εγρήγορση πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Απαγορεύεται η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων για τουλάχιστον επτά ημέρες μετά την σταθεροποίηση της δοσολογίας του EREZ/TIKUN, και για όσο διάστημα εκδηλώνονται ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ.

Δεν επιτρέπεται η χορήγηση του EREZ/TIKUN σε κατόχους επαγγελματικής άδειας ικανότητας οδηγού.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία οργάνου/συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Μη Συχνές $\geq 1/1000$ έως $< 1/100$	Μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>		Αυξημένη όρεξη		Ανορεξία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>		Κατάθλιψη Αποπροσανατολισμός Αποσύνδεση Ευφορική διάθεση Παράνοια Άγχος Παραίσθηση (μη καθορισμένη, ακουστική, οπτική) Διαταραχή αποπροσωποποίησης/ αποπραγματοποίησης Συγχυτική κατάσταση	Ψευδαίσθηση Αυτοκτονικός ιδεασμός Παραληρητικού τύπου αντίληψη Εφιάλτης	Ψυχωτική αντίδραση Σχιζοφρένεια Διπολική διαταραχή Κρίσεις πανικού Δυσφορία Απάθεια Εξάρτηση Αϋπνία Παραλήρημα
<i>Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος</i>	Ζάλη	Αμνησία Διαταραχή ισορροπίας Διάσπαση της προσοχής Δυσαρθρία Δυσγευσία Λήθαργος Εξασθένηση της μνήμης Υπνηλία Αταξία	Συγκοπή Κεφαλαλγία Εμβοές	Καταστολή επιπέδου συνείδησης Μη φυσιολογικός συντονισμός Αποπροσανατολισμός Αλλοιωμένη αντίληψη του χρόνου Καταστολή Υπαισθησία Επιληπτική κρίση Κινητική διαταραχή Απώλεια συνείδησης
<i>Διαταραχές του Οφθαλμού</i>		Όραση θαμπή	Υπεραιμία του επιπεφυκότα	
<i>Διαταραχές του αυτιού και του λαβυρίνθου</i>		Τίγγος		

Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία		Έκτακτες κοιλιακές συστολές Κολπική μαρμαρυγή
Αγγειακές διαταραχές		Αγγειοδιαστολή Έξαψη	Υπέρταση Υπόταση	Υπόταση θέσης Αυξημένη ροή στον εγκέφαλο με οξεία χορήγηση και μειωμένη με χρόνια χρήση
Διαταραχές Γαστρεντερικού Συστήματος		Δυσκοιλιότητα Διάρροια Ξηροστομία Ναυτία Έμετος Κοιλιακό άλγος (άνω)	Πρωκτική ακράτεια	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία	Μυϊκή αδυναμία Σπασμός μυϊκός
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Βήχας Ρινίτιδα Παραρρινοκολπίτιδα	
Διαταραχές ήπατος/χοληφόρων				Ηπατική στεάτωση/ίνωση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Υπεριδρωσία	
Γενικές διαταραχές	Αίσθημα κόπωσης	Ασθένεια Μη φυσιολογική διάθεση Αίσθημα μέθης Αίσθημα κακουχίας	Ρίγη	
Κλινικές εξετάσεις			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση		Καθοδική κίνηση (Πτώση)		

Οι επιδράσεις του EREZ/TIKUN διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών. Επίσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δυνατόν να είναι εντονότερες σε ηλικιωμένα άτομα, σε ασθενείς με επιβαρυνμένη υγεία και σε όσους λαμβάνουν άλλα φάρμακα.

Πρέπει να επισημανθεί ότι ορισμένες ενέργειες του EREZ/TIKUN εξαρτώνται από τη δοσολογία και παρουσιάζουν παράδοξη διαφοροποίηση μεταξύ μικρών και μεγάλων δόσεων. Για παράδειγμα, ενώ σε μικρές δόσεις υφίσταται η ναυτία, σε μεγάλες δόσεις μπορεί να επιδεινωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συνεχή

παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<https://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για θανάτους οφειλόμενους αποκλειστικά σε υπερβολική δόση κάνναβης. Ωστόσο, υψηλά επίπεδα THC μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρά ατυχήματα από ψυχωτική διέγερση ή από ταυτόχρονη χρήση άλλων ψυχοδραστικών ουσιών.

Ζάλη, υπνηλία, ευφορία, αυξημένη όρεξη, εξασθένηση της μνήμης και διαταραχή της προσοχής, μη φυσιολογικός συντονισμός κινήσεων, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση και ξηροστομία είναι κάποιες δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να εμφανιστούν σε περίπτωση υπερδοσολογίας THC.

Ήπια διάρροια και υπνηλία έχουν αναφερθεί σε υγιείς ενήλικες συμμετέχοντες που έλαβαν μία εφάπαξ δόση CBD 6.000 mg (η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με δόση άνω των 85 mg/kg CBD για έναν ενήλικα σωματικού βάρους 70 kg). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν μετά την ολοκλήρωση της μελέτης.

Διαχείριση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την τοξικότητα που προκαλεί η υπερβολική δόση του EREZ/TIKUN. Η αντιμετώπιση της τοξικότητας είναι συμπτωματική με παρακολούθηση στο νοσοκομείο, με έλεγχο της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας. Σε περιπτώσεις ψυχωτικών αντιδράσεων, χορηγείται η απαιτούμενη θεραπευτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: δεν έχει ακόμα ορισθεί.

Οι μεταβολίτες THC και CBD είναι οι δραστικές ουσίες του προϊόντος.

Η THC αποτελεί το βασικό ψυχοδραστικό συστατικό του EREZ/TIKUN ενώ η CBD είναι η μη ψυχοδραστική ουσία του.

Η THC δρα στους υποδοχείς του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος (CB1, CB2), καθώς και σε ορισμένους άλλους υποδοχείς.

Η CBD έχει πολύ χαμηλή συγγένεια δέσμευσης με τους υποδοχείς CB1 και CB2, αλλά δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων αυτών. Πολλαπλοί μηχανισμοί φαίνεται να εμπλέκονται στη φαρμακολογική δράση της CBD καθώς έχουν περιγραφεί αρκετές αλληλεπιδράσεις με υποδοχείς, ένζυμα και πρωτεΐνες μεταφοράς/κανάλια.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση, τόσο η THC όσο και η CBD, απορροφώνται σχετικά γρήγορα και εμφανίζονται στο πλάσμα εντός 15 λεπτών μετά από μια χορήγηση μέσω του στοματικού

βλεννογόνου. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις τόσο της THC όσο και της CBD στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 45-120 λεπτά. Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ των ασθενών. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα κυμαίνεται από 5-20% για την THC και 13-19% για τη CBD.

Κατανομή

Καθώς τα κανναβινοειδή είναι εξαιρετικά λιπόφιλα, απορροφώνται γρήγορα και κατανέμονται στο σωματικό λίπος. Ο όγκος κατανομής είναι 32,7 L/kg ή 2520 L για CBD και 3,4 L/kg ή 236 L για THC. Και τα δύο ενεργά κανναβινοειδή εμφανίζουν υψηλή δέσμευση πρωτεϊνών (94-99%). Η THC στο πλάσμα συνδέεται κυρίως με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) και περίπου το 10% βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η κύρια ανθρώπινη πρωτεΐνη δέσμευσης για τη CBD είναι η λευκωματίνη. Η THC και η CBD μπορούν να αποθηκευτούν για έως και τέσσερις εβδομάδες στους λιπώδεις ιστούς από τους οποίους απελευθερώνονται αργά σε υποθεραπευτικά επίπεδα πίσω στην κυκλοφορία του αίματος, στη συνέχεια μεταβολίζονται και απεκκρίνονται μέσω των ούρων και των κοπράνων.

Βιομετασχηματισμός

Η THC και η CBD μεταβολίζονται στο ήπαρ. Ο μεταβολισμός της THC είναι κυρίως ηπατικός, μέσω των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450), CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Η THC μεταβολίζεται κυρίως σε 11-OH-THC (11-Υδροξυλ-THC-δέλτα9-τετραϋδροκανναβινόλη) και 11-COOH-THC (11-νορ-9-καρβοξυ-Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη), τα οποία υφίστανται γλυκουρονιδίωση. Η CBD μεταβολίζεται κυρίως από τα ισοένζυμα CYP2C19 και CYP3A4 και επιπλέον, CYP1A1, CYP1A2, CYP3A5, CYP2C9 και CYP2D6. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η υδροξυλίωση και η οξείδωση στο C-7 που ακολουθείται από περαιτέρω υδροξυλίωση στις ομάδες πεντυλίου και προπενυλίου. Ο κύριος οξειδωμένος μεταβολίτης που προσδιορίστηκε είναι το CBD-7-οϊκό οξύ που περιέχει μια πλευρική αλυσίδα υδροξυαιθυλίου.

Αποβολή

Η THC έχει γρήγορο αρχικό και ενδιαμέσο χρόνο ημιζωής, ενώ ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημιζωής είναι μεγάλος (21,5 ώρες), με αποβολή 38,8 L/h. Η CBD έχει επίσης μεγάλη τελική ημιζωή αποβολής, με χρόνο ημιζωής 1,4-10,9 ωρών μετά από χορήγηση ως στοματικό εκνέφωμα, και 2-5 ημερών μετά από χρόνια από του στόματος χορήγηση. Συνολικά 80-90% της THC απεκκρίνεται εντός 5 ημερών. Περισσότερο από 65% απεκκρίνεται με τα κόπρανα και ~20% με τα ούρα. Η CBD απεκκρίνεται επίσης κυρίως με τα κόπρανα και λιγότερο στα ούρα. Το 16% μιας χορηγούμενης δόσης CBD απεκκρίνεται στα ούρα ως άθικτη ή συζευγμένη CBD εντός 72 ωρών, ενώ το 33% απεκκρίνεται ως επί το πλείστον αμετάβλητο στα κόπρανα εντός 72 ωρών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η THC και άλλα κανναβινοειδή παράγουν μεταλλάξεις σε μικροβιακές δοκιμές μεταλλαξιογένεσης, όπως το τεστ Ames. Οι μελέτες γονοτοξικότητας με CBD δεν έχουν επίσης ανιχνεύσει καμία μεταλλαξιογόνο ή κλαστογονική δράση.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε έως και 50 mg/kg/ημέρα THC ή σε αρουραίους Wistar στους οποίους χορηγήθηκε έως και 50 mg/kg/ημέρα CBD από το στόμα για δύο χρόνια.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή ή γονιμότητα

Τα δεδομένα έχουν δείξει αρνητικές επιπτώσεις της THC και/ή της CBD στον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Σε μελέτες εμβρυϊκής αναπτυξιακής τοξικότητας με 1:1 THC BDS:CBD BDS, το δοσολογικό επίπεδο «χωρίς επίδραση» στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους ήταν περίπου 1 mg/kg/day. Επίσης, δεν υπήρξαν στοιχεία που να υποδεικνύουν οποιαδήποτε τερατογόνο δράση είτε σε αρουραίους είτε σε κουνέλια σε δοσολογικά επίπεδα σημαντικά μεγαλύτερα από τα πιθανά μέγιστα επίπεδα δοσολογίας στον άνθρωπο. Σε αρουραίους και ποντικούς που έλαβαν THC σε δόσεις που κυμαίνονταν από 12,5-50 mg/kg και 150-600 mg/kg, αντίστοιχα, η THC αύξησε τον αριθμό των πρώιμων απορροφήσεων, αύξησε την εμβρυϊκή θνησιμότητα και μείωσε τον αριθμό των βιώσιμων νεογνών. Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης έχουν επίσης πραγματοποιηθεί με CBD σε αρουραίους και κουνέλια. Δοσοεξαρτώμενη απώλεια σωματικού βάρους παρατηρήθηκε σε κουνέλια που έλαβαν θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το NOAEL τόσο για τη μητρική τοξικότητα όσο και για την εμβρυοθνησιμότητα σε αρουραίους ήταν 150 mg/kg/ημέρα. Το NOAEL για επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε κουνέλια ήταν 80 mg/kg/ημέρα. Σε μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους με 1:1 THC BDS:CBD BDS, η συμπεριφορά ως προς το θηλασμό εμφανίστηκε επηρεασμένη σε δόσεις 4 mg/kg/day. Η έκθεση σε THC ή CBD κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε αρουραίους οδήγησε επίσης σε καθυστέρηση της ανάπτυξης. Συνολικά, τα νευροαναπτυξιακά δεδομένα σε ανθρώπους και προκλινικά είδη υποδηλώνουν ότι η προγεννητική έκθεση στην THC μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαίσθητες, επίμονες αλλαγές σε στοχευμένες πτυχές υψηλότερου επιπέδου γνώσης και ψυχολογικής ευεξίας.

Μελέτες σε ζώα

Μελέτες σε ζώα, σε αρουραίους και ποντίκια έχουν δείξει ότι η CBD, η THC και οι μεταβολίτες τους ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα μετά την κατανάλωση από τη μητέρα. Οι συγκεντρώσεις της CBD στο γάλα είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις της THC.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Το EREZ/TIKUN εξαιρείται από την ανάγκη αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου λόγω της φύσης των συστατικών του, δηλαδή ενός φυτικού παρασκευάσματος που προέρχεται από τα ξηρά άνθη της κάνναβης (*Cannabis sativa* L.).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου.

Βελτιωτικό γεύσης κανέλλα.

Βελτιωτικό γεύσης λεμόνι.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

9 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 28 ημέρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μετά το πρώτο άνοιγμα το προϊόν διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C.

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά και οι έφηβοι.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί x 1 γυάλινο σκουρόχρωμο φιαλίδιο τύπου III με λευκό βιδωτό πώμα πολυπροπυλενίου (PP), διαφανές κάθετο σταγονομετρικό ρύγχος πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας (LDPE) και μηχανισμό εμφανούς παραβίασης μέσω λευκού δακτυλίου πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) που περιέχει 10 g διαλύματος. Το σταγονομετρικό ρύγχος αποδίδει σταγόνα βάρους 33 mg.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TIKUN OLAM GREECE S.A.

Πανεπιστημίου 25-29, 10564

Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: +30 210 6770600, +30 274 1111 900

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EREZ/TIKUN 3% w/w / $\leq$ 1% w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

EREZ/TIKUN 9% w/w / $\leq$ 1% w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

EREZ/TIKUN 3% w/w / $\leq$ 1% w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

EREZ/TIKUN 9% w/w / $\leq$ 1% w/w στοματικές σταγόνες, διάλυμα

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ