

Факултет медицинских наука,
Универзитет Гоце Делчев, Штип

Одобрене индикације за препарате на бази канабиса

Доц. д-р Марија Дарковска Серафимовска, спец.
marija.darkovska@ugd.edu.mk



Употреба препарата на бази канабиса

- **Употреба препарата на бази канабиса у традиционалној медицини**
 - ✓ **спастицитет, конвулзије, мучнине и поврачање, третман бола, као и стимулација апетита**
- **клиничка употреба канибиноидних супстанци - у много земља ограничена, због правних и етичких разлога**
 - ✓ **недостатак података базираних на медицину базарана доказима за тераписки потенцијал канабиноида**



Историјат - примена канабиса у медицинске сврхе

- **Први записи потичу из Кине (3700 год. п.н.е.):**
 - ✓ како лек први пут је наведен у најстаријој светској фармакопеји “*therapen-ts’ao ching*“
- **римски лечник Плиниј у познатом делу “*De Materia Medica*” је описао канабис као лековито биље**
- **Течни алкохолни екстракт (добијен из цвета) - је додат у Америчкој фармакопеји 1850 год.**
 - ✓ због његових психотропних дејства и злоупотребе, у 1961 год. Обедињене Нације су усвојили Конвенцију за опојне дроге и психотропне супст. чиме се ограничава његова примена само у медицинске и научне сврхе



Историјат - примена канабиса у медицинске сврхе

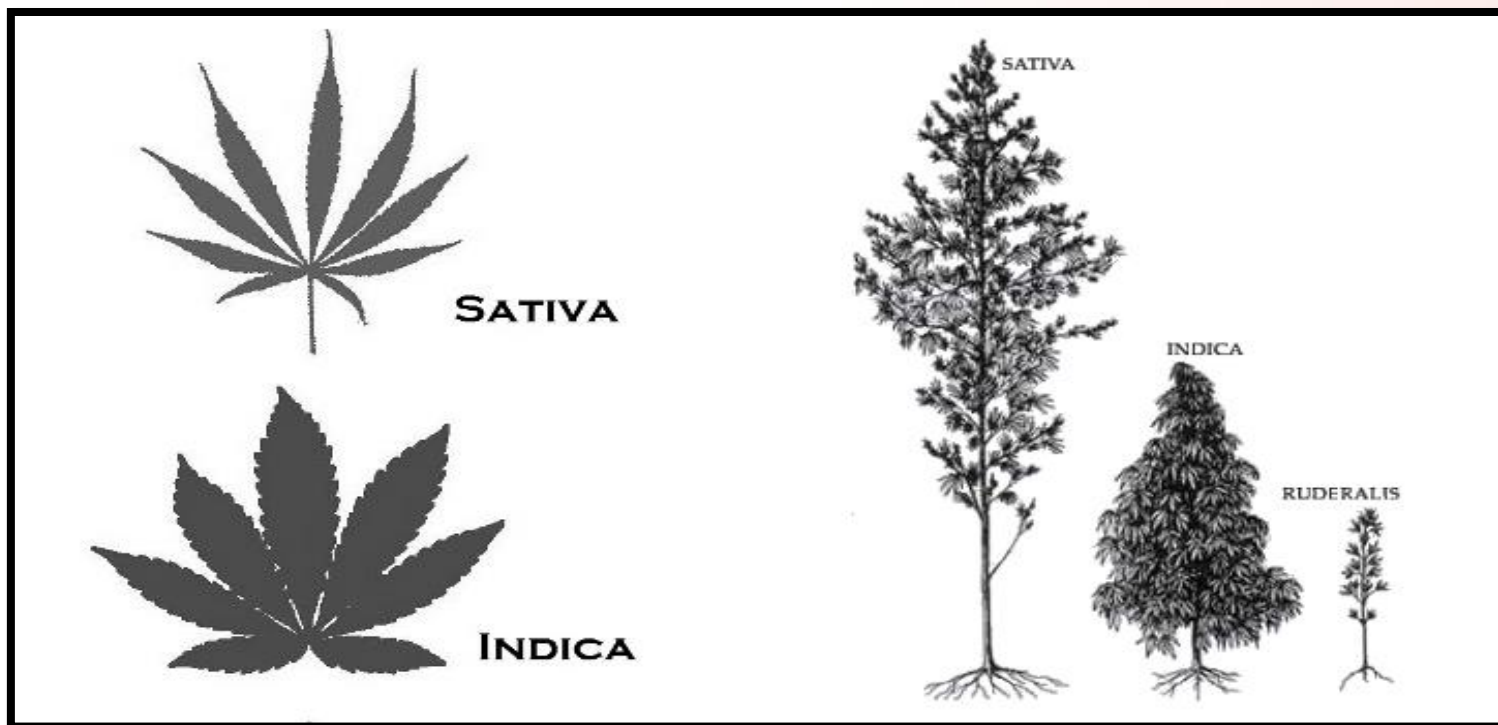
➤ Светски познате фармацеутске компаније које су продавале медицинску марихуану:

- ✓ Eli Lilly, Parke-Davis (сада у сопствености Pfizer) и Squibb од Bristol-Myers Squibb
- ✓ Squibb је имао око 15-так ових производа на тржишту - произвео је канабис у форми прашка, таблете, течне екстракте и тинктуре
- ✓ Parke-Davis 27
- ✓ Eli Lilly 23
- ✓ Abbot Laboratories 4



Ботаничке податке за биљке из рода Cannabis

- Канабис, *Cannabis sativa L.*, претставља једногодишња, двополова биљка која припада рода *Cannabis*, фамилија *Cannabaceae*:
 - ✓ *Cannabis Sativa L. Sativa* (садржи вече количине THC у односу на CBD)
 - ✓ *Cannabis Sativa L. Indica* (садржи вече количине CBD у односу на THC)
 - ✓ *Cannabis Sativa L. Ruderalis*



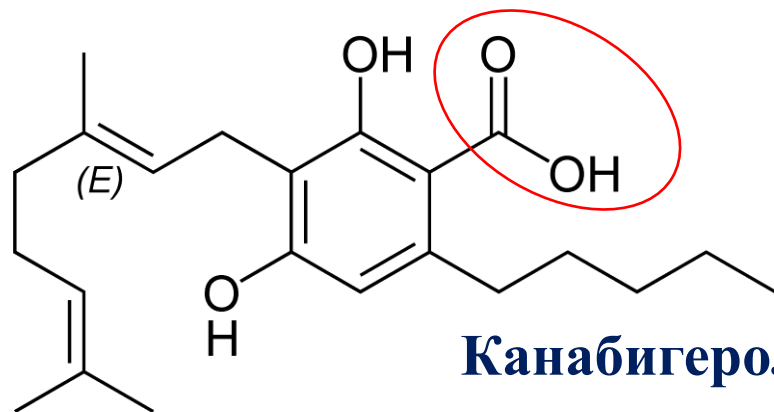
Хемиски састав

➤ **Канабис садржи:**

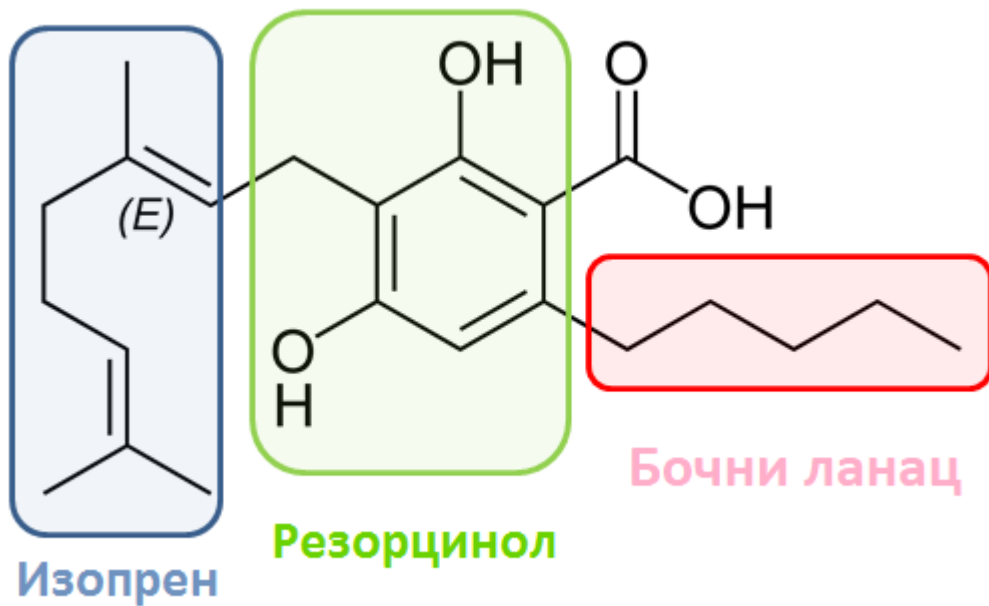
- ✓ **канабиноиде**
- ✓ **витамини (А, В₁, В₂, В₆, С, D, Е)**
- ✓ **омега киселини (омега – 6, омега – 3, омега – 9)**
- ✓ **флавоноиди**
- ✓ **фитостероли и**
- ✓ **терпеноиди**



Хемиски састав



Канабигеролна кис (CBGA)



Појдовно једињење од које настају сви канабиноиди декарбоксилацијом спонтано

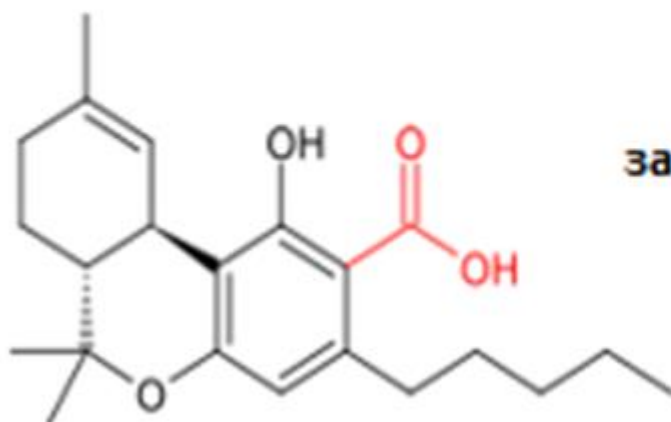
Присутна је у малим количинама у биљци

Има непарни број С атома



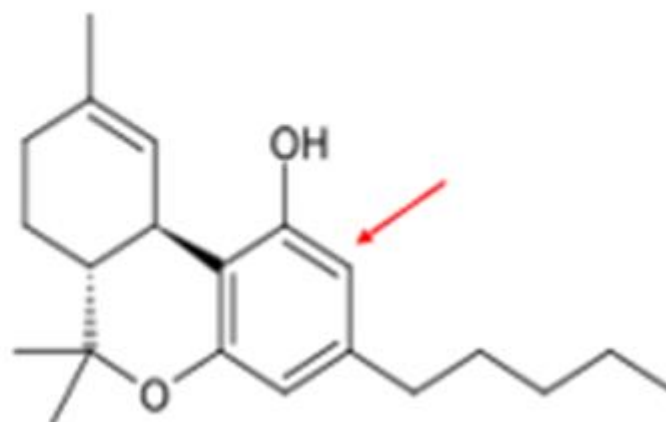
Хемиски састав

Прекурсори: пре-канабиноиди (киселине)



Прекурсор: THCA
Тетрахидроканабиолна киселина

загревањем

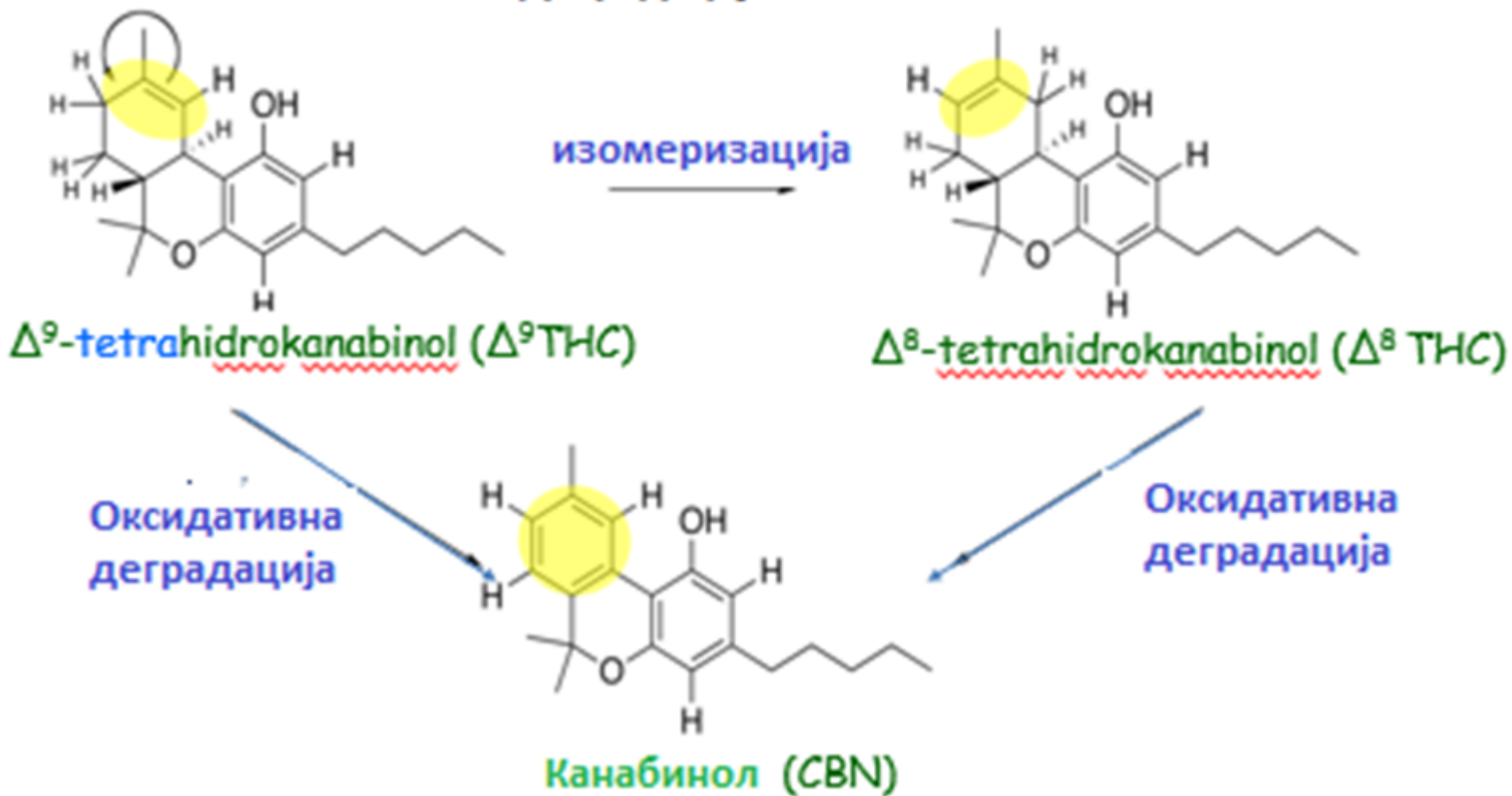


Активни: THC
Тетрахидроканабиол

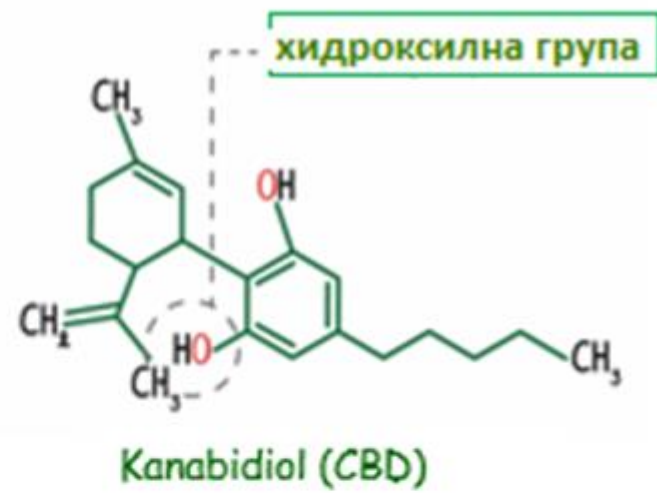
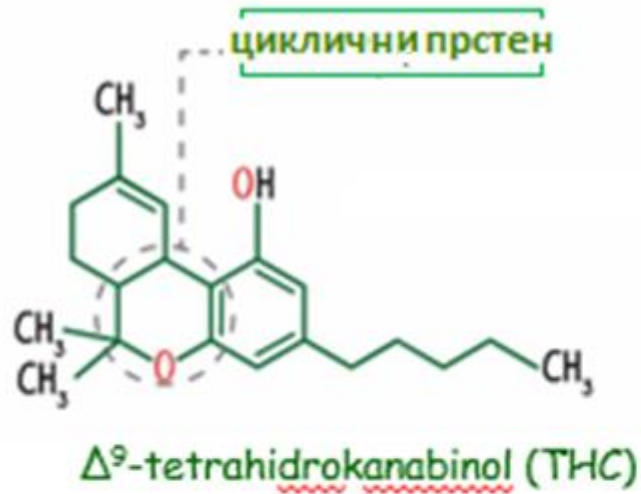


Хемиски састав

Деградација ТНС-а

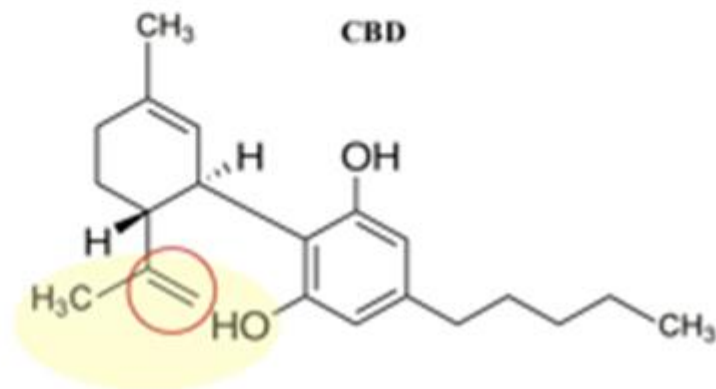
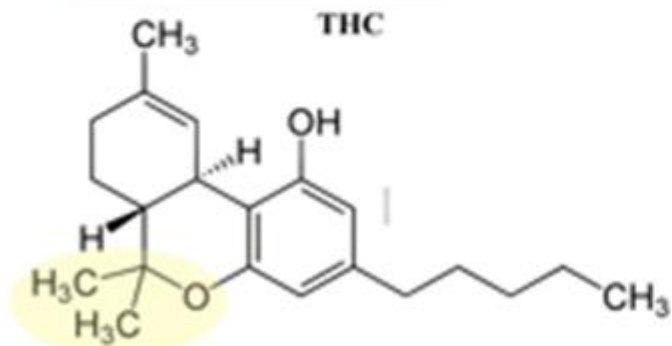


Структурне формуле THC-а и CBD-а

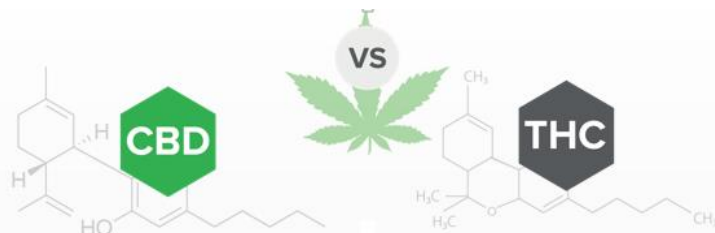


Психоактиван





Није психоактиван



THC vs CBD



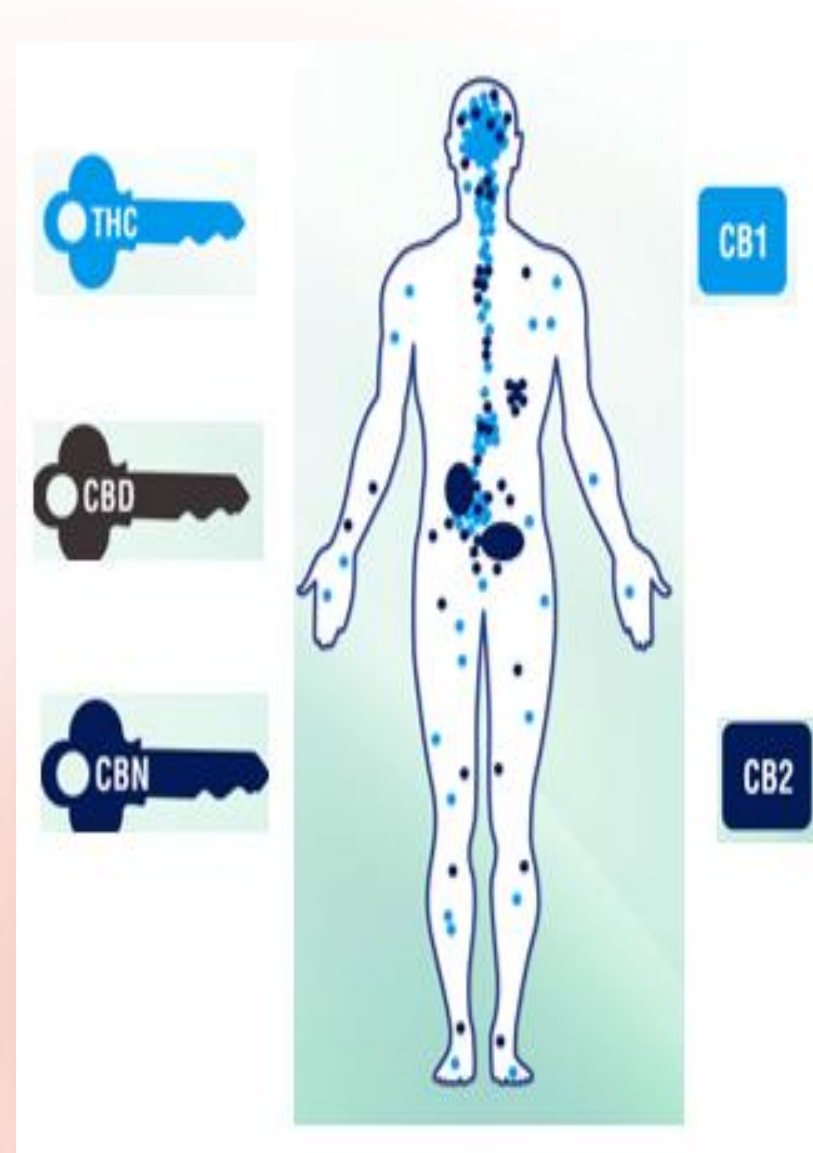
i CBD i THC su kanabinoidi

	CBD nije psihoaktivan	THC je psihoaktivan	
	CBD smanjuje apetit	THC povećava apetit	
50	CBD ulje legalno u 50 država	THC legalan u 29 država SAD	29+
	CBD smanjuje anksioznost	THC izaziva anksioznost	
	CBD povećava budnost	THC povećava pospanost	



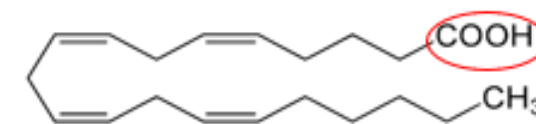
Ендоканабиноидни систем (ECS)

- Биолошки систем састављен од ендоканабиноида нормално присутних у људском организму (ендогени неуротрансмитери)
- Ендоканабиноиди: везују се за CB₁ рецепторе које су претежно лоциране у ЦНС и CB₂ рецепторе које су периферно локализоване
- Оба рецептора припадају групи G-инхибиторних протеина



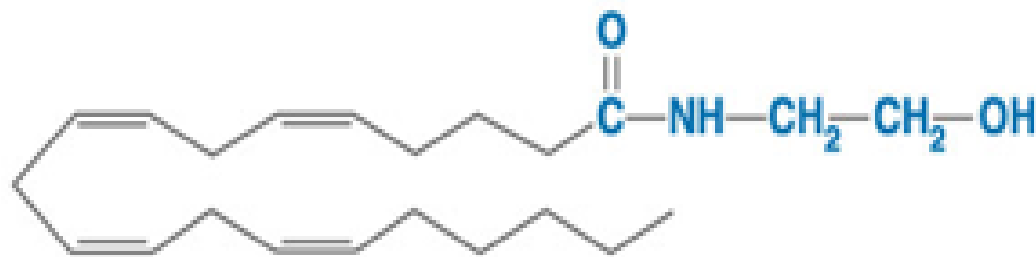
Ендоканабиноидни систем (ECS)

- Прве откривене и најбоље проучене ендоканабиноиде су анандамид (AEA) и 2-арахидоноилглицерол (2-AG) које се синтезирају из арахидонске киселине



Arahidonska kiselina

Anandamid
(AEA)



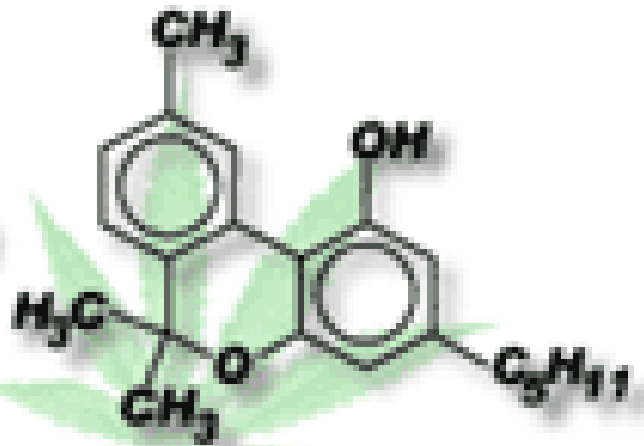
2-Arahidonoil glicerol
(2 AG)



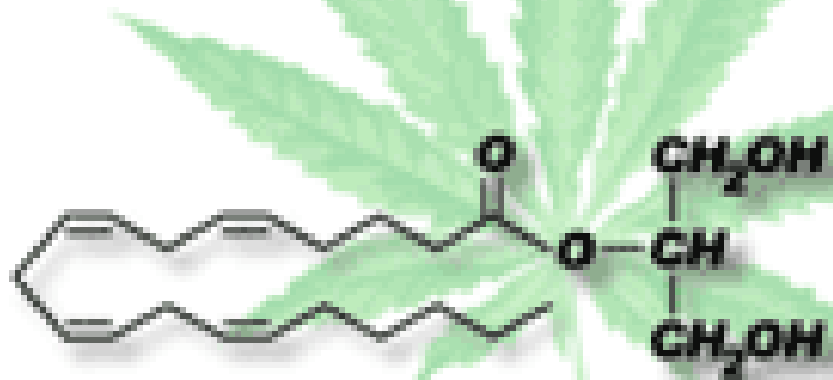
Ендогени (лево) и екзогени (десно) лиганди за канабиноидне рецепторе



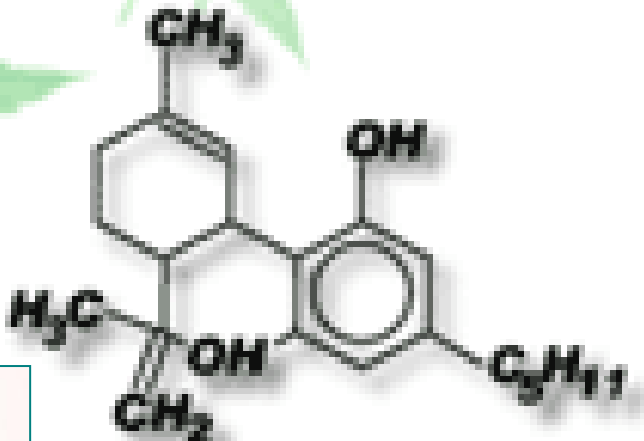
Anandamid (CB₁)



Kanabinol



2-arahidonoil-glicerol (CB₁, CB₂)



Kanabidiol

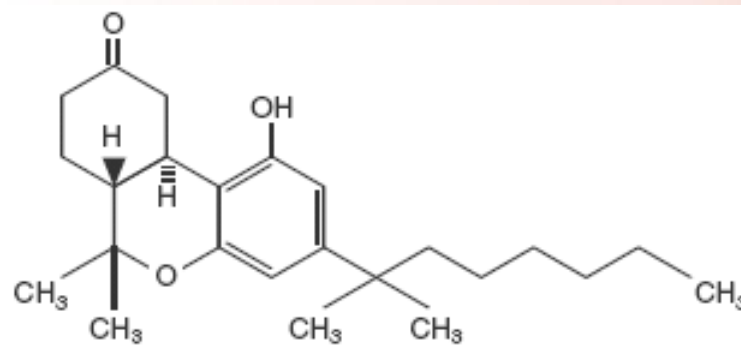


Одобрене индикације за препарате на бази канабиса од стране FDA

➤ Nabilone капсуле од 1mg

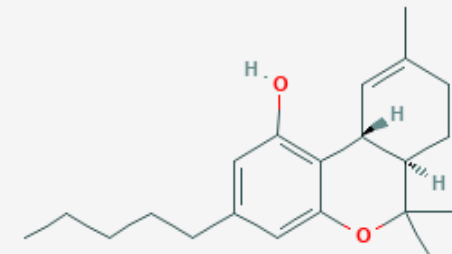
- Cesamet® -Valeant Pharmaceuticals International

- ✓ има одобрење од FDA за ниво II контролираних супстанци
- ✓ набилон је синтетички канабиноид, аналог дронабинола
- ✓ одобрен је за третман мучнине и поврачања индуковано од хемотерапије код пацијенти који не одговарају на конвенционалне антиеметике и као додатни аналгетик за невропатски бол



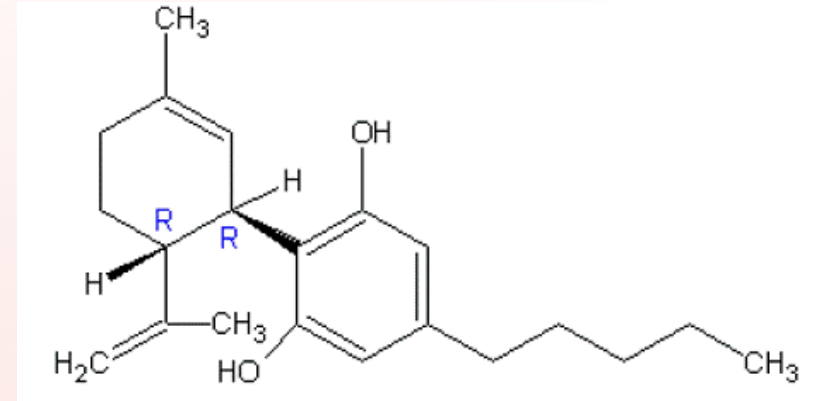
Одобрене индикације за препарате на бази канабиса од стране FDA

- **Dronabinol капсуле од 2,5mg, 5mg и 10mg**
 - **Marinol® -Solvay Pharmaceuticals**
- ✓ има одобрње од FDA за ниво III контролираних супстанци
- ✓ дронабинол је синтетички THC
- ✓ одобрен је за третман мучнине и повраћање индуцирано од хемотерапије код пацијенте које не одговарају конвенционалним антиеметицима и
- ✓ одобрен за третман анорексије поврзана губитком тежине код људи са синдромом стеченог имунолошког дефицита (СИДА)

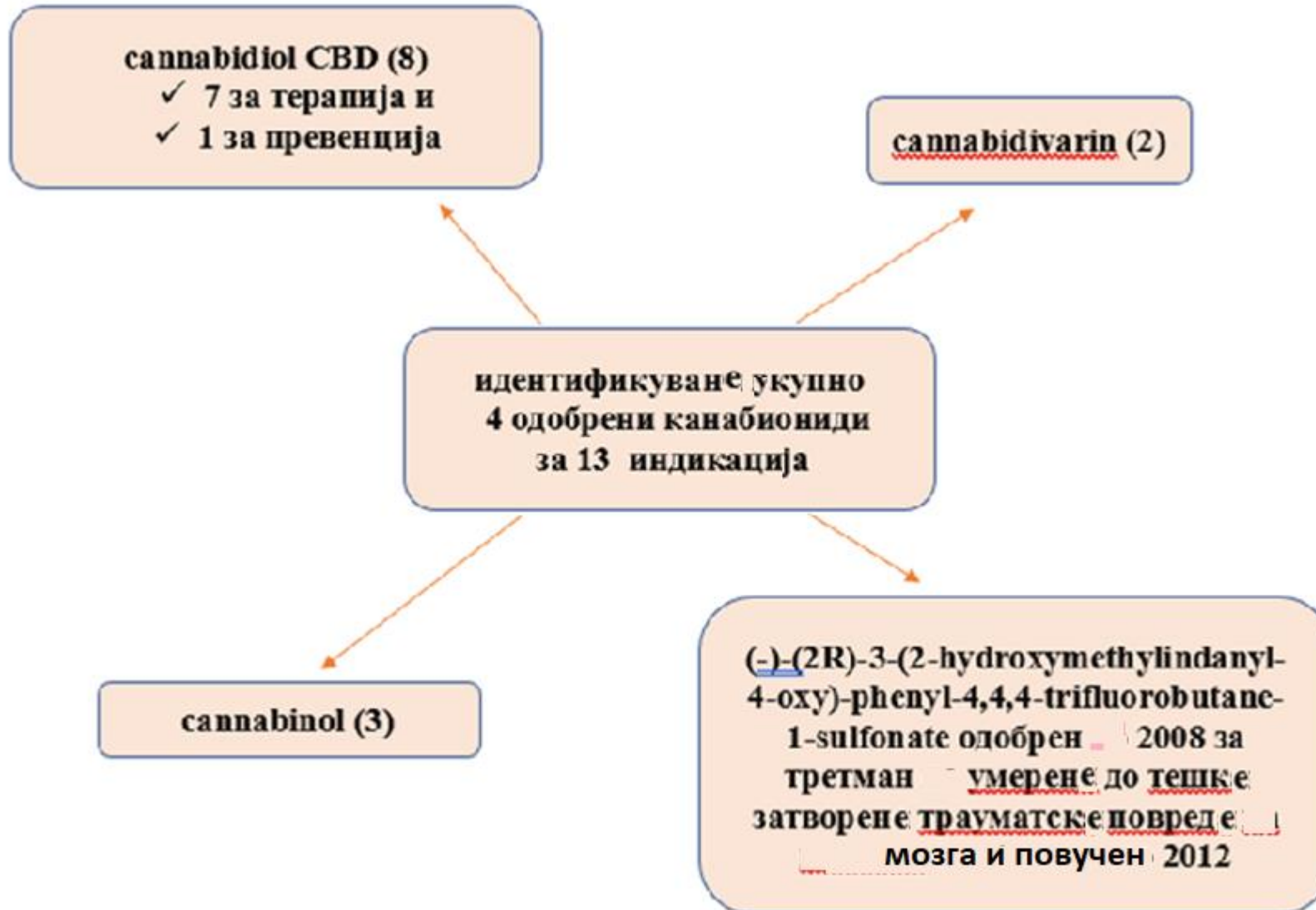


Одобрене индикације за препарате на бази канабиса од стране FDA

- **EPIDIOLEX (cannabidiol) раствор за оралну употребу 100mg/ml, производител GW Pharmaceuticals**
- ✓ претставља прочишчени течни екстракт канабиса (CBD)
- ✓ одобрен је од страна FDA у јуну 2018 год. за терапију две посебно тешке форме дечје епилепсије: **Lennox-Gastaut** и **Dravet-ов синдром**



Одобрене индикације за препарате на бази канабиса од стране ЕМА



Претраживање сајта ЕМА радили по **клучним речима:**

cannabidiol, cannabinoid, cannabinol и cannabidivarin



Одобрене индикације за препарате на бази канабиса од стране ЕМА

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”

➤ Ови лекови су добили овај статус због:

- ✓ сериозност болести
- ✓ непостојање друге алтернативне терапије или пацијенте не реагују одговарајуће на истој или из других разлога нису у могућности да примају ту терапију (нежељених дејства, алергије)
- ✓ ретка појава ових стања

An orphan designation is not a marketing authorisation



Cannabidiol за третман Драветовог синдрома

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 November 2014
EMA/COMP/557465/2014
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation

Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome

On 15 October 2014, orphan designation (EU/3/14/1339) was granted by the European Commission to GW Pharma Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome.

- тешка миоклонична форма епилепсије
- афектирани 0.5 на 10.000 становника (26.000 лица)
- доступна терапија: Diacomit (stiripentol)



Cannabidiol за третман перинаталне асфиксије

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2015
EMA/COMP/427063/2015
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation Cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia

On 28 July 2015, orphan designation (EU/3/15/1520) was granted by the European Commission to GW Pharma Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia.

- недостатак кисеоника у крви новорођенчад
- афектирани 1 на 10.000 становника (51.000 лице)
- доступна терапија: нема одобрених лекова



Cannabidiol за третман глиома

- Глиом- мозочни тумор који захвата "глија" челије
- афектирани 1 на 10.000 становника (51.000 лице)
- доступна терапија: хемотерапија, хирургија и радиотерапија



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 March 2016
EMA/COMP/72100/2016
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol from extracts of *sativa* L. plant for the treatment glioma

On 17 February 2016, orphan designation (EU/3/16/1621) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol from extracts of the ***Cannabis sativa*** L. plant for the treatment of glioma.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 November 2015
EMA/COMP/607076/2015
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation Dronabinol and cannabidiol for the treatment of glioma

On 9 October 2015, orphan designation (EU/3/15/1564) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for dronabinol and cannabidiol for the treatment of glioma.

Please note that this product was withdrawn from the Community Register of designated Orphan Medicinal Products in November 2015 on request of the Sponsor.



Cannabidiol за третман Graft-versus-host болести

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 September 2016
EMA/COMP/505608/2016
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation

Cannabidiol for the treatment of graft-versus-host disease

On 29 August 2016, orphan designation (EU/3/16/1718) was granted by the European Commission to Richardson Associates Regulatory Affairs Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of graft-versus-host disease.

- **компликација која може да се деси код пацијенте које су имале алогенску трансплантацију хематопоетских (крвни) матичних челија за лековање леукемије**
- **озбиљна болест опасна по живот са високим стопом морталитета**
- **афектирани 1 на 10.000 становника (51.000 лица)**
- **доступна терапија: ciclosporin и кортикостероиди**



Cannabidiol за третман Lennox-Gastaut-ов синдрома

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 May 2017
EMA/143020/2017
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome

On 20 March 2017, orphan designation (EU/3/17/1855) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.

- тешка форма епилепсије која почиње у детињству између 2-та и 5-та год.
- афектирани 2 на 10.000 становника (103.000 лица)
- доступна терапија: антиепилептици



Cannabidiol за третман West синдрома

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 January 2018
EMA/625004/2017

Public summary of opinion on orphan designation Cannabidiol for the treatment of West syndrome

On 16 October 2017, orphan designation (EU/3/17/1920) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of West syndrome.

- епилепсија код малих деца
- афектирани 0.6 на 10.000 становника (31.000 лица)
- доступна терапија: Vigabatrin



Cannabidiol за третман туберозне склерозе

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

8 March 2018
EMA/5287/2018

Public summary of opinion on orphan designation Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis

On 17 January 2018, orphan designation (EU/3/17/1959) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis.

- појава бенигнух тумора у различним органима тела
- афектирани 1 на 10.000 становника (52.000 лица)
- доступна терапија: **Votubia (everolimus)**



Одобрене индикације за употребу Cannabinola (CBN) за третман цистичне фиброзе

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 November 2016
EMA/628398/2016
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation

(6aR,10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid for the treatment of cystic fibrosis

On 14 October 2016, orphan designation (EU/3/16/1736) was granted by the European Commission to TMC Pharma Services Ltd, United Kingdom, for (6aR,10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid (also known as JBT-101) for the treatment of cystic fibrosis.

- Цистична фиброза је болест која се јавља као резултат мутације гена који је одговоран за синтезу протеина т.н. CFTR
- главно напада челије у плучи и жлезде у ГИТ и панкреасу, које лаче течности
- афектирани 1 на 10.000 становника (51.000 лица)
- доступна терапија: Kalideco (ivacaftor) и Orcambi (ivacaftor и lumacaftor)



Одобрене индикације за употребу Cannabinola (CBN) за третман на системске склерозе

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

8 March 2017
EMA/14165/2017
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation

(6aR, 10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydro-cannabinol-9-carboxylic acid for the treatment of systemic sclerosis

On 12 January 2017, orphan designation (EU/3/16/1808) was granted by the European Commission to TMC Pharma Services Ltd, United Kingdom, for (6aR, 10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydro-cannabinol-9-carboxylic acid (also known as JBT-101 or resunab) for the treatment of systemic sclerosis.

- Системска склероза је комплексна болест у којој имунолошкиот систем је прекумерно активан, изазива инфламацију и прекумерна синтеза одређених протеина, особено колаген
- **афектирани 3.5 на 10.000 становника (180.000 лица)**
- **доступна терапија: није постојала**



Одобрене индикације за употребу Cannabinola (CBN) за третман на дерматомиозитиса

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 December 2018
EMA/688517/2018

Public summary of opinion on orphan designation (6aR,10aR)-3-(1,1-dimethylheptyl)-delta8-tetrahydro-cannabinol-9- carboxylic acid for the treatment of dermatomyositis

On 26 October 2018, orphan designation (EU/3/18/2070) was granted by the European Commission to Accelsiors CRO and Consultancy Services Ltd, Hungary, for (6aR,10aR)-3-(1,1-dimethylheptyl)-delta8-tetrahydro-cannabinol-9-carboxylic acid (also known as lenabasum) for the treatment of dermatomyositis.

- Дерматомиозитис је аутоимуно обољење и претставља болест која доводи до упалу мишича и коже и изазива мишична слабост и тежак исип на кожи
- афектирани 1.3 на 10.000 становника (67.000 лица)
- доступна терапија: azathioprine и кортикостероиди



Одобрене индикације за употребу Cannabidivarina за третман Rett синдрома

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 January 2018
EMA/632070/2017

Public summary of opinion on orphan designation Cannabidivarin for the treatment of Rett syndrome

On 16 October 2017, orphan designation (EU/3/17/1921) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidivarin for the treatment of Rett syndrome.

- **Rett синдром је генетска болест која је изазвана абнормалностима гена MECP2 на X хромозома који одређује пол**
- **афектирани 0.8 на 10.000 становника (41.000 лица)**
- **доступна терапија: није постојала**



Одобрене индикације за употребу Cannabidivarina за третман фрагилног X синдрома

СТАТУС “ORPHAN DESIGNATION”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 April 2018
EMA/COMP/69020/2018

Public summary of opinion on orphan designation Cannabidivarin for treatment of fragile X syndrome

On 22 February 2018, orphan designation (EU/3/18/1977) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidivarin for the treatment of fragile X syndrome.

- Фрагилни X синдром је наследна болест изазвана од дефект гена на X хромозому, који је одговоран за синтезу протеина т.н. фрагилни X ментални ретардациски протеин (FMRP) неопходен за развој мозга
- афектирани 2 на 10.000 становника (103.000 лица)
- доступна терапија: није постојала



ЗАКЉУЧАК

➤ **Канабиноиде имају следеча фармаколошка дејства:**

- ✓ помажу за супресију бола
- ✓ побољшавају апетит
- ✓ побољшавају имунолошки систем
- ✓ помажу при мучнине и повраћање
- ✓ побољшавају симптоме епилепсије



ЗАКЉУЧАК

➤ Механизам дејства:

- ✓ Епилепсије (Драветов синдром, Lennox-Gastaut-ов синдром, West синдром)
 - инхибиција калциумових канала
- ✓ Антиинфламаторна дејства канабиноида користе се за тертман перинаталне асфиксије, Graft-versus-host болести и побољшање имунолошког система код цистичне фиброзе
 - везивање за CB2 рецепторе које се налазе у имунолошким челијама
- ✓ Глиом, туберозна и системска склероза
 - делују инхибиторно на дејство протеинског комплекса звани mTORC1, са чиме спречава се синтеза протеина потребних за челије глиома да расту



ЗАКЛУЧАК

- **За много пациената који не одговарају адекватно на конвенционалну терапију, препарати на бази канабиса имају велику предност и у случају када канабиноиде могу да буду мање потентни од конвенционалне терапије**
- **За ови пацијенти препарати на бази канабиса су једина можна опција**



ХВАЛА

**Доц. д-р Марија Дарковска Серафимовска, спец.
marija.darkovska@ugd.edu.mk**

