

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epidyolex 100 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорален разтвор съдържа 100 mg канабидиол (cannabidiol).

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml разтвор съдържа:

79 mg безводен етанол

736 mg рафинирано сусамено масло

0,0003 mg бензилов алкохол

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистър, безцветен до жълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Epidyolex е показан за употреба като адювантна терапия при припадъци, свързани със синдром на Lennox-Gastaut (LGS) или синдром на Dravet (DS), в комбинация с клобазам при пациенти на възраст 2 и повече години.

Epidyolex е показан за употреба като адювантна терапия при припадъци, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC), при пациенти на възраст на и над 2 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Epidyolex трябва да се започва и контролира от лекари с опит в лечението на епилепсия.

Дозировка

За LGS и DS

Препоръчителната начална доза канабидиол е 2,5 mg/kg, приемана два пъти дневно (5 mg/kg/ден) в продължение на една седмица. След една седмица дозата трябва да се увеличи до поддържаща доза 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден). Въз основа на индивидуалния клиничен отговор и поносимостта всяка доза може да се увеличава стъпки по 2,5 mg/kg на седмица, прилагана два пъти дневно (5 mg/kg/ден), до максималната препоръчителна доза 10 mg/kg два пъти дневно (20 mg/kg/ден).

Всяко увеличение на дозата над 10 mg/kg/ден до максималната препоръчителна доза 20 mg/kg/ден трябва да се извършва, като се взема предвид индивидуалното съотношение полза/риск и при спазване на цялостния график за наблюдение (вж. точка 4.4).

За TSC

Препоръчителната начална доза канабидиол е 2,5 mg/kg, приемана два пъти дневно (5 mg/kg/ден) в продължение на една седмица. След една седмица дозата трябва да се увеличи до доза от 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден) и да се оцени клиничният отговор и поносимостта. Въз основа на индивидуалния клиничен отговор и поносимост всяка доза може да бъде допълнително увеличена на стъпки от 2,5 mg/kg седмично, приемани два пъти дневно, (5 mg/kg/ден) до максималната препоръчителна доза от 12,5 mg/kg два пъти дневно (25 mg/kg/ден).

При всяко увеличение на дозата над 10 mg/kg/ден до максималната препоръчителна доза от 25 mg/kg/ден трябва да се вземат предвид индивидуалните полза и риск и да се спазва пълният график за мониториране (вж. точка 4.4).

Препоръките за дозиране при LGS, DS и TSC са обобщени в следната таблица:

Таблица 1: Препоръки за дозиране

	LGS и DS	TSC
Начална доза – първа седмица	2,5 mg/kg, приемани два пъти дневно (5 mg/kg/ден)	
Втора седмица	Поддържаща доза 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден)	5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден)
По-нататъшно титриране според случая (постепенни стъпки)	Стъпки по 2,5 mg/kg седмично, прилагани два пъти дневно (5 mg/kg/ден)	
Максимална препоръчителна доза	10 mg/kg два пъти дневно (20 mg/kg/ден)	12,5 mg/kg два пъти дневно (25 mg/kg/ден)

Всяка картонена опаковка Epidyolex се предлага със:

- Две спринцовки с обем 1 ml, градуирани на стъпки по 0,05 ml (всяка стъпка от 0,05 ml съответства на 5 mg канабидиол)
- Две спринцовки с обем 5 ml, градуирани на стъпки по 0,1 ml (всяка стъпка от 0,1 ml съответства на 10 mg канабидиол)

Ако изчислената доза е 100 mg (1 ml) или по-малко, трябва да се използва по-малката спринцовка за перорални форми с обем 1 ml.

Ако изчислената доза е повече от 100 mg (1 ml), трябва да се използва по-голямата спринцовка за перорални форми с обем 5 ml.

Изчислената доза трябва да се закръгли до най-близката градуирана стъпка.

Прекратяване

Ако е необходимо употребата на канабидиол да се преустанови, дозата трябва да се намалява постепенно. В клинични изпитвания прекратяването на приема на канабидиол се постига чрез намаляване на дозата с приблизително 10% дневно в продължение на 10 дни. Може да е необходимо по-бавно или по-бързо титриране с намаляване на дозата, както е клинично показано, по преценка на предписващия лекар.

Пропуснати дози

При пропускане на една или повече дози, пропуснатите дози не трябва да се компенсират. Прилагането трябва да се възобнови според съществуващата схема на лечение. При пропускане на дози за повече от 7 дни, трябва да се извърши повторно титриране до достигане на терапевтичната доза.

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните изпитвания на канабидиол при лечението на LGS, DS и TSC не включват достатъчен брой пациенти на възраст над 55 години, за да се определи дали отговорът при тях е по-различен или не от при по-младите пациенти.

По принцип трябва да се подхожда с повишено внимание при избор на доза при пациенти в старческа възраст, като обикновено се започва от долния край на дозовия диапазон, вземайки предвид по-голямата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция и съпътстващо заболяване или друга съпътстваща терапия (вж. точка 4.4 „Хепатоцелуларно увреждане“ и точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Канабидиол може да се прилага при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане без корекция на дозата (вж. точка 5.2). Липсва опит при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест. Не е известно дали канабидиол се диализира.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата канабидиол при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh).

Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с умерена (клас В по Child-Pugh) или тежка степен (клас С по Child-Pugh) на чернодробно увреждане. При пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане се препоръчва по-ниска начална доза. Титрирането на дозата трябва да се извършва, както е описано в таблицата по-долу.

Таблица 2: Коригиране на дозата при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане

Чернодробно увреждане	Начална доза при LGS, DS и TSC	Поддържаща доза при LGS и DS	Втора седмица при TSC	Максимална препоръчителна доза при LGS и DS	Максимална препоръчителна доза при TSC
Умерено	1,25 mg/kg два пъти дневно (2,5 mg/kg/ден)	2,5 mg/kg два пъти дневно (5 mg/kg/ден)		5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден)	6,25 mg/kg два пъти дневно (12,5 mg/kg/ден)
Тежко	0,5 mg/kg два пъти дневно (1 mg/kg/ден)	1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден)		2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg/ден)*	2,5 mg/kg два пъти дневно (5 mg/kg/ден)*

*При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се обмислят по-високи дози канабидиол, когато потенциалните ползи надвишават рисковете.

Педиатрична популация

При LGS и DS

Няма съответна употреба на канабидиол при деца на възраст под 6 месеца. Безопасността и ефикасността на канабидиол при деца на възраст от 6 месеца до 2 години все още не са установени. Липсват данни.

При TSC

Няма съответна употреба на канабидиол при деца на възраст под 1 месец. Безопасността и ефикасността на канабидиол при деца на възраст от 1 месец до 2 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни за пациенти на възраст от 1 до 2 години са описани в точка 5.1, но не може да се направи препоръка за дозировката.

Корекция на дозата на други лекарствени продукти, използвани в комбинация с канабидиол
Лекар с опит в лечението на пациенти, които са на съпътстващо лечение с антиепилептични лекарства (АЕЛ), трябва да прецени необходимостта от корекция на дозата канабидиол или на съпътстващия(те) лекарствен(и) продукт(и) за справяне с потенциалните лекарствени взаимодействия (вж. точки 4.4 и 4.5).

Начин на приложение

Перорално приложение

Храната може да повиши нивата на канабидиол и затова той трябва да се приема последователно или със, или без храна, включително при кетогенна диета. Когато се приема с храна, трябва да се има предвид, че съставът на храната трябва да е подобен, доколкото е възможно (вж. точка 5.2).

Препоръчва се перорално приложение; когато обаче е необходимо, назогастралната и гастростомната сонда са приемлив ентерален път на въвеждане.

За допълнителна информация относно употребата на сондите за хранене вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с повишени нива на трансaminaзите повече от 3 пъти над горната граница на нормата (ГГН) и билирубин повече от 2 пъти над горната граница на ГГН (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хепатоцелуларно увреждане

Канабидиол може да предизвиква дозозависимо повишаване на нивата на чернодробните трансaminaзи (аланин аминотрансфераза [ALT] и/или аспартат аминотрансфераза [AST]) (вж. точка 4.8). Това повишаване обикновено се появява през първите два месеца след започване на лечението; въпреки това има случаи на повишаване, наблюдавано до 18 месеца след започване на лечението, особено при пациенти, приемащи едновременно валпроат.

В клинични изпитвания повечето случаи на повишени нива на ALT се наблюдават при пациенти, приемащи съпътстващо валпроат. Съпътстващата употреба на клобазам също увеличава честотата на повишаване на трансaminaзите, макар и в по-малка степен, отколкото валпроат. Трябва да се обмисли коригиране или преустановяване на дозата валпроат или коригиране на дозата клобазам, ако се появят повишени нива на трансaminaзите.

При преустановяване на приема на канабидиол или намаляване на канабидиол и/или на съпътстващото приложение на валпроат, нивата на трансaminaзите се нормализират при около две трети от случаите. При около една трета от случаите нивата на трансaminaзите се нормализират при продължително лечение с канабидиол без намаляване на дозата. Пациенти с нива на трансaminaзите над ГГН на изходното ниво са имали по-голяма степен на повишаване на трансaminaзите, когато приемат канабидиол. При някои пациенти синергичният ефект от съпътстващото лечение с валпроат при повишени нива на трансaminaзите на изходното ниво води до по-висок риск от повишаване на нивата на трансaminaзите.

В едно неконтролирано проучване при пациенти с различно неепилептично показание, двама пациенти в старческа възраст имат повишение на нивата на алкалната фосфатаза 2 пъти над ГГН в комбинация с повишени нива на трансаминазите. След преустановяване на канабидиол нивата се нормализират.

Наблюдение

Като цяло повишението на трансаминазите повече от 3 пъти над ГГН при наличие на повишен билирубин без алтернативно обяснение е важен прогностичен белег за тежко чернодробно увреждане. Ранното идентифициране на повишените нива на трансаминазите може да намали риска от сериозни нежелани последици. Пациенти с повишени нива на трансаминазите на изходното ниво 3 пъти над ГГН или повишаване на билирубина 2 пъти над ГГН, трябва да се оценят преди започване на лечение с канабидиол.

Преди започване на лечение с канабидиол проверете нивата на серумните трансаминази (ALT и AST) и на общия билирубин.

Рутинно наблюдение:

Нивата на серумните трансаминази и общия билирубин трябва да се проверяват на първия, третия и шестия месец след започване на лечение с канабидиол и периодически след това или както е клинично показано.

При промени в дозата на канабидиол над 10 mg/kg/ден или промени на лекарствените продукти (промяна или добавяне), за които е известно, че влияят върху черния дроб, тази схема за наблюдение трябва отново да започне.

Интензивно наблюдение:

При пациентите с установени повишени нива на аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) на изходното ниво и при пациентите, които приемат валпроат, трябва да се измерват нивата на серумните трансаминази и общия билирубин след 2 седмици, 1 месец, 2 месеца, 3 месеца и 6 месеца след започване на лечението с канабидиол и периодически след това или както е клинично показано. При промени в дозата на канабидиол с над 10 mg/kg/ден или промени на лекарствените продукти (промяна или добавяне), за които е известно, че влияят върху черния дроб, тази схема за наблюдение трябва отново да започне.

Ако даден пациент развие клинични признаци или симптоми, които предполагат чернодробна дисфункция, серумните трансаминази и общият билирубин трябва да бъдат незабавно измерени и лечението с канабидиол трябва да се прекъсне или преустанови, според случая. Приемът на канабидиол трябва да се преустанови при всички пациенти с повишени нива на трансаминазите 3 пъти над ГГН и на билирубин 2 пъти над ГГН. При пациенти с постоянно повишени нива на трансаминазите, повече от 5 пъти ГГН, лечението също трябва да се преустанови. При пациенти с продължително повишени нива на серумните трансаминази трябва да се направи оценка за други възможни причини. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на всеки едновременно прилаган лекарствен продукт, за който е известно, че засяга черния дроб (напр. валпроат и клобазам) (вж. точка 4.5).

Сънливост и седация

Канабидиол може да предизвика сънливост и седация, които се появяват по-често в началото на лечението и може да намалят при продължително лечение. Честотата на поява е по-голяма при пациенти, приемащи съпътстващо клобазам (вж. точки 4.5 и 4.8). Други депресанти на ЦНС, включително алкохол, могат да засилят ефекта на сънливост и седация.

Повишена честота на припадъци

Както и при другите АЕЛ, по време на лечение с канабидиол може да се наблюдава клинично значимо повишаване на честотата на припадъците, поради което може да е необходимо коригиране на дозата канабидиол и/или съпътстващите АЕЛ или прекратяване на приема на канабидиол, ако съотношението полза/риск е отрицателно. Във клинични проучвания фаза 3, при LGS, DS и TSC, наблюдаваната честота на епилептичен статус е сходна между канабидиол и групите на плацебо.

Суицидно поведение и идеация

Съобщава се за суицидно поведение и идеация при пациенти, лекувани с АЕЛ при няколко показания. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания с АЕЛ показва слабо повишен риск от суицидно поведение и идеация. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при канабидиол.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на суицидно поведение и идеация, и трябва да се обмисли подходящо лечение. Пациентите и болногледачите на пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ, ако се появят признаци на суицидно поведение и идеация.

Намалено тегло

Приемът на канабидиол може да доведе до загуба на тегло или забавено наддаване на тегло (вж. точка 4.8). При пациенти с LGS, DS и TSC това изглежда е свързано с дозата. В някои случаи се съобщава за намалено тегло като нежелано събитие (вж. таблица 3). Намаленият апетит и загубата на тегло може да доведат до леко забавяне на растежа на височина. Продължителната загуба на тегло/липса на наддаване на тегло трябва периодично да се проверява, за да се оцени дали лечението с канабидиол трябва да продължи.

Сусамено масло в състава

Този лекарствен продукт съдържа рафинирано сусамено масло, което в редки случаи може да причини тежки алергични реакции.

Бензилов алкохол в състава

Този лекарствен продукт съдържа 0,0003 mg/ml бензилов алкохол, съответстващ на 0,0026 mg на максимална доза Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg на доза (TSC) за възрастен с тегло 70 kg). Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Популации, които не са проучени

Пациенти с клинично значимо сърдечносъдово увреждане не са били включени в програмата за клинично разработване при TSC.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Индуктори на CYP3A4 или CYP2C19

Силният индуктор на CYP3A4/2C19 рифампицин (600 mg, прилаган веднъж дневно) намалява плазмените концентрации на канабидиол и на 7-хидрокси-канабидиол (7-OH-CBD; активен метаболит на канабидиол) съответно приблизително с 30% и 60%. Други силни индуктори на CYP3A4 и /или CYP2C19, като карбамазепин, ензалутамид, митотан, жълт кантарион, когато се прилагат едновременно с канабидиол, могат също да доведат до сходно понижаване на плазмените концентрации на канабидиол и 7-OH-CBD. Тези промени могат да доведат до намаляване на ефективността на канабидиол. Може да се наложи коригиране на дозата.

Инхибитори на UGT

Канабидиол е субстрат на UGT1A7, UGT1A9 и UGT2B7. Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия с канабидиол в комбинация с UGT инхибитори, поради което трябва да се подхожда с повишено внимание при едновременно приложение на лекарства, които са известни инхибитори на тези UGT. Може да се наложи намаляване на дозата канабидиол и/или инхибитор, когато се дават в комбинация.

Съпътстващо лечение с АЕЛ

Фармакокинетиката на канабидиол е комплексна и може да е причина за взаимодействия със съпътстващо прилаганите на пациента АЕЛ. Затова канабидиол и/или съпътстващото прилаганите АЕЛ трябва да бъдат коригирани по време на редовното медицинско наблюдение и пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за нежелани лекарствени реакции. Освен това трябва да се обмисли наблюдение на плазмените концентрации.

Възможността за лекарствени взаимодействия с други съпътстващо прилагани АЕЛ е оценена при здрави доброволци и пациенти с епилепсия по отношение на клобазам, валпроат, стирипентол и еверолимус. Въпреки че не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия за други АЕЛ, фенитоин и ламотрижин се разглеждат въз основа на *in-vitro* данните.

Клобазам

При едновременно приложение на канабидиол и клобазам възникват двупосочни ФК взаимодействия. Според данни от проучване при здрави доброволци, е възможно да се появи трикратно до четирикратно повишение на нивата на N-дезметилклобазам (активен метаболит на клобазам) при комбинация с канабидиол, вероятно медирано от инхибиране на CYP2C19, без никакъв ефект върху нивата на клобазам. Освен това има увеличена експозиция на 7-OH-CBD, при който площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се увеличава с 47% (вж. точка 5.2). Повишените системни нива на тези активни вещества могат да доведат до засилени фармакологични ефекти и до увеличаване на нежеланите лекарствени реакции. Съпътстващата употреба на канабидиол и клобазам увеличава честотата на поява на сънливост и седация в сравнение с плацебо (вж. точки 4.4 и 4.8). Трябва да се обмисли намаляване на дозата на клобазам, ако има сънливост или седация, когато клобазам се прилага едновременно с канабидиол.

Валпроат

Съпътстващата употреба на канабидиол и валпроат увеличава честотата на повишаване на нивата на трансминазите (вж. точка 4.4). Механизмът на това взаимодействие остава неизвестен. При клинично значими повишения на нивата на трансминазите, дозата на канабидиол и/или съпътстващо прилаган валпроат трябва да се намали или да се преустанови приема при всички пациенти до възстановяване на нормалните стойности на повишените нива на трансминазите (вж. точка 4.4). Липсват достатъчно данни за оценка на риска от съпътстващо приложение на други хепатотоксични лекарствени продукти и канабидиол (вж. точка 4.4).

Съпътстващата употреба на канабидиол и валпроат увеличава честотата на случаите на диария и намален апетит. Механизмът на това взаимодействие е неизвестен.

Стирипентол

Когато канабидиол се комбинира със стирипентол в изпитване на здрави доброволци, се наблюдава повишаване на нивата на стирипентол – с 28% на максималната измерена плазмена концентрация (C_{max}) и 55% на AUC. При пациенти обаче ефектът е по-малък, с повишаване на нивата на стирипентол със 17% на C_{max} и 30% на AUC. Клиничното значение на тези резултати не е проучено. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно за нежелани лекарствени реакции.

Фенитоин

Експозицията на фенитоин може да се увеличи, когато се прилага едновременно с канабидиол, тъй като фенитоин се метаболизира до голяма степен чрез CYP2C9, който се инхибира от канабидиол *in vitro*. Няма клинични проучвания, които официално изследват това взаимодействие. Фенитоин има тесен терапевтичен индекс, така че комбинирането на канабидиол с фенитоин трябва да се започва с повишено внимание и, ако възникнат проблеми с поносимостта, трябва да се обмисли намаляване на дозата фенитоин.

Ламотрижин

Ламотрижин е субстрат на UGT ензимите, включително UGT2B7, който се инхибира от канабидиол *in vitro*. Няма клинични проучвания, които официално изследват това взаимодействие. Нивата на ламотрижин могат да бъдат повишени, когато се прилага едновременно с канабидиол.

Еверолимус

Едновременното приложение на канабидиол (12,5 mg/kg два пъти дневно) със субстрата на P-гр и CYP3A4 еверолимус (5 mg) в проучване при здрави доброволци доведе до повишаване на експозицията на еверолимус приблизително с 2,5 пъти, както на C_{max} , така и на AUC. Смята се, че механизмът на това взаимодействие е инхибиране на чревния ефлукс на P-гр, което води до повишена бионаличност на еверолимус, тъй като канабидиолът не повлиява експозицията на мидазолам в друго проучване на взаимодействие. Полуживотът на еверолимус не е повлиян, което потвърждава липсата на ефекти на системно инхибиране на активността на P-гр и CYP3A4 от канабидиол-. При започване на лечение с канабидиол при пациенти, приемащи еверолимус, наблюдавайте терапевтичните нива на еверолимус и коригирайте съответно дозата. При започване на лечение с еверолимус при пациенти, приемащи установена доза канабидиол, се препоръчва по-ниска начална доза еверолимус и като се провежда терапевтичен лекарствен мониторинг.

Потенциал на канабидиол да повлиява други лекарствени продукти

Субстрати на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 и UGT2B7

In vivo данни от прилагане на канабидиол (750 mg два пъти дневно) в стационарно състояние при едновременно приложение с единична доза кофеин (200 mg), чувствителен субстрат на CYP1A2, показват повишена експозиция на кофеин с 15% на C_{max} и 95% на AUC в сравнение с кофеин, приложен самостоятелно. Тези данни показват, че канабидиол е слаб инхибитор на CYP1A2. Подобни умерени увеличения на експозицията могат да се наблюдават при други чувствителни субстрати на CYP1A2 (напр. теофилин или тизанидин). Клиничното значение на тези находки не е проучено. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно за нежелани лекарствени реакции.

Според *in vitro* данните се предвиждат лекарствени взаимодействия със субстрати на CYP2B6 (напр. бупропион, ефавиренц), уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9) (напр. дифлунизал, пропофол, фенофибрат) и UGT2B7 (напр. гемфиброзил, морфин, лоразепам) при едновременно приложение с канабидиол. При едновременно приложение на

канабидиол се предвиждат и клинично значими взаимодействия със субстрати на CYP2C8 (репаглинид) и CYP2C9 (напр. варфарин).

In vitro данните показват, че канабидиол инхибира CYP2C19, което може да доведе до повишени плазмени концентрации на лекарства, които се метаболизират от този изоензим, например клобазам и омепразол. Трябва да се обмисли намаляване на дозата при прилаганите съпътстващо лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на CYP2C19 или имат тесен терапевтичен индекс.

Поради потенциално инхибиране на ензимната активност, трябва да се обмисли намаляване на дозата на субстратите на UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 и CYP2C9, както е клинично подходящо, ако се появят нежелани реакции, когато се прилагат едновременно с канабидиол. Поради потенциална възможност както за индукция, така за и инхибиране на ензимната активност, трябва да се обмисли корекция на дозата на субстратите на CYP1A2 и CYP2B6, както е клинично подходящо.

In vitro оценка на взаимодействието с UGT ензими

In vitro данните показват, че канабидиол е обратим инхибитор на UGT1A9 и UGT2B7 активност при клинично значими концентрации. Метаболитът 7-карбокси-канабидиол (7- COOH-CBD) също е инхибитор на UGT1A1, UGT1A4 и UGT1A6-медирана активност *in vitro*. Може да се наложи намаляване на дозата на субстратите, когато канабидиол се прилага съпътстващо със субстрати на тези UGT.

Чувствителни субстрати на P-гр, прилагани перорално

Едновременното приложение на канабидиол с перорално приложен еверолимус, субстрат на P-гр и CYP3A4, повишава бионаличността на еверолимус, вероятно поради инхибиране на чревния P-гр ефлукс на еверолимус. При едновременно приложение с канабидиол може да настъпи повишение на експозицията на други перорално прилагани чувствителни субстрати на P-гр (напр. сиролимус, такролимус, дигоксин). Трябва да се обмисли провеждане на терапевтичен лекарствен мониторинг и намаляване на дозата на други субстрати на P-гр, когато се прилагат перорално и едновременно с канабидиол.

Етанол в състава

Всеки ml Epidyolex съдържа 79 mg етанол, което е еквивалентно на 10% v/v безводен етанол), т.е. до 691,3 mg етанол/на максимална единична доза Epidyolex (12,5 mg/kg) за възрастен с тегло 70 kg (9,9 mg етанол/ kg). За възрастен с тегло 70 kg това е еквивалентно на 17 ml бира или 7 ml вино на доза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от употребата на канабидиол при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка канабидиол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката ясно превишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Липсват клинични данни за наличието на канабидиол или неговите метаболити в кърмата, ефектите върху кърмачето или ефектите върху секрецията на кърма.

Проучвания при животни показват токсикологични промени при животни в период на лактация, когато майката се третира с канабидиол (вж. точка 5.3).

Не са провеждани проучвания при хора по отношение на екскрецията на канабидиол в кърмата. Като се има предвид, че канабидиол е във висока степен свързан с плазмените протеини и вероятно ще преминава свободно от плазмата в кърмата, като предпазна мярка, кърменето трябва да се преустанови по време на лечението.

Фертилитет

Липсват данни по отношение на ефекта на канабидиол върху фертилитета при хора.

Не е забелязан ефект върху репродуктивната способност на мъжки или женски плъхове при третиране с перорална доза канабидиол до 150 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Канабидиол повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини сънливост и седация (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или да не работят с машини, докато не придобият достатъчен опит, за да преценят дали лекарственият продукт оказва неблагоприятно влияние върху техните способности (точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции, съобщени за канабидиол в препоръчителния дозов диапазон от 10 до 25 mg/kg/ден, са показани по-долу.

Най-честите нежелани реакции са сънливост, намален апетит, диария, пирексия, умора и повръщане.

Най-честата причина за преустановяване е повишаване на нивата на трансaminaзите.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при канабидиол в плацебо-контролирани клинични проучвания, са изброени в таблицата по-долу по системо-органен клас и честота.

Честотите се определят както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции от клинични изпитвания
Инфекции и инфестации	Чести	Пневмония ^a , инфекция на пикочните пътища
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
Психични нарушения	Чести	Раздразнителност, агресия
Нарушения на нервната система	Много чести	Сънливост ^a
	Чести	Летаргия, припадъци
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, повръщане
	Чести	Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции от клинични изпитвания
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишение на AST, повишение на ALT, повишение на GGT
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия, умора
Изследвания	Чести	Намаляване на телесното тегло

^aГрупирани термини: **Пневмония:** пневмония, пневмония RSV [респираторен синцитиален вирус], микоплазмена пневмония, аденовирусна пневмония, вирусна пневмония, аспирационна пневмония; **сънливост:** сънливост, седация.

Описание на избрани нежелани реакции

Хепатоцелуларно увреждане

Канабидиол може да предизвика дозозависимо повишаване на нивата на ALT и AST (вж. точка 4.4).

В контролирани проучвания при LGS, DS (получаващи 10 или 20 mg/kg/ден) и при TSC (получаващи 25 mg/kg/ден) честотата на повишаване на нивата на ALT 3 пъти над ГГН е 12% при пациенти, лекувани с канабидиол, в сравнение с < 1% при пациенти на плацебо. По-малко от 1% от пациентите, лекувани с канабидиол, са имали нива на ALT или AST повече от 20 пъти над ГГН. Има случаи на повишени нива на трансаминазите, свързани с хоспитализация, при пациенти, приемащи канабидиол.

Рискови фактори за хепатоцелуларно увреждане

Съпътстващо приложение на валпроат и клобазам, доза канабидиол и повишени нива на трансаминазите на изходното ниво

Съпътстваща употреба на валпроат и клобазам

При пациенти, лекувани с канабидиол, получаващи дози по 10, 20 и 25 mg/kg/ден, честотата на повишаване на ALT повече от 3 пъти над ГГН е 23% при пациенти, приемащи съпътстващо и валпроат, и клобазам, 19% при пациенти, приемащи съпътстващо валпроат (без клобазам), 3% при пациенти, приемащи съпътстващо клобазам (без валпроат) и 3% при пациенти, които не приемат нито едно от двете лекарства.

Доза

Повишени нива на ALT повече от 3 пъти над ГГН се съобщават при 15% от пациентите, приемащи канабидиол 20 или 25 mg/kg/ден, в сравнение с 3% при пациентите, приемащи канабидиол 10 mg/kg/ден.

Рискът от повишени нива на ALT е по-голям при дозировки, по-високи от 25 mg/kg/ден в контролираното проучване при TSC.

Повишени нива на трансаминазите на изходното ниво

В контролирани изпитвания (вж. точка 5.1) при пациенти, приемащи канабидиол 20 или 25 mg/kg/ден, честотата на свързани с лечението повишения на нивата на ALT повече от 3 пъти над ГГН е 29% (80% от тях приемат валпроат) при нива на ALT по-високи от ГГН на изходното ниво в сравнение с 12% (89% от тях приемат валпроат) при нива на ALT в нормални граници на изходното ниво. Общо 5% от пациентите (всички приемат валпроат), приемащи канабидиол 10 mg/kg/ден, имат повишения на нивата на ALT повече от 3 пъти над ГГН, когато нивата на ALT са по-високи от ГГН на изходно ниво, в сравнение с 3% от пациентите (всички приемат валпроат), при които нивата на ALT са в нормални граници на изходно ниво.

Сънливост и седация

Събития на сънливост и седация (включително летаргия) са наблюдавани в контролирани проучвания (вж. точка 4.4) с канабидиол при LGS, DS и TSC при 29% от пациентите, лекувани

с канабидиол (30% от пациентите, приемащи канабидиол 20 или 25 mg/kg/ден и 27% от пациентите, приемащи канабидиол 10 mg/kg/ден). Тези нежелани реакции са наблюдавани с по-висока честота при дозировки над 25 mg/kg/ден в контролираното проучване при TSC. Процентът на сънливост и седация (включително летаргия) е по-висок при пациенти на съпътстващо лечение с клобазам (43% при пациенти, лекувани с канабидиол, които са приемали клобазам, в сравнение с 14% при пациенти, лекувани с канабидиол, които не са били на клобазам).

Припадъци

В контролираното изпитване при пациенти с TSC се наблюдава повишена честота на нежелани събития, свързани с влошаване на припадъците, при дози над 25 mg/kg/ден. Въпреки че не е установен ясен модел, при нежеланите събития се вижда повишена честота или интензивност на припадъците или нови видове припадъци. Честотата на нежеланите събития, свързани с влошаване на припадъците, е 11% при пациенти, приемащи 25 mg/kg/ден канабидиол, и 18% при пациенти, приемащи дози канабидиол по-големи от 25 mg/kg/ден, в сравнение с 9% при пациенти, приемащи плацебо.

Намаляване на телесното тегло

Канабидиол може да предизвика загуба на телесно тегло или да се забави наддаването на тегло (вж. точка 4.4). При пациенти с LGS, DS и TSC намаляването на телесното тегло изглежда е дозозависимо, като 21% от пациентите на канабидиол 20 или 25 mg/kg/ден имат намаление на теглото $\geq 5\%$ в сравнение със 7% от пациентите на канабидиол 10 mg/kg/ден. В някои случаи намаляване на телесното тегло се съобщава като нежелана реакция (вж. Таблица 3 по-горе). Намаленият апетит и загубата на телесно тегло могат да доведат до леко забавяне в растежа на височина.

Диария

Канабидиол може да причини свързана с дозата диария. В контролирани изпитвания при LGS и DS честотата на диария е била 13% при пациенти, приемащи 10 mg/kg/ден канабидиол, и 21% при пациенти, приемащи 20 mg/kg/ден канабидиол, в сравнение с 10% при пациенти, получаващи плацебо. В контролирано изпитване при TSC честотата на диария е била 31% при пациенти, приемащи 25 mg/kg/ден канабидиол, и 56% при пациенти, получаващи дози над 25 mg/kg/ден канабидиол, в сравнение с 25% при пациенти, получаващи плацебо.

В клиничните изпитвания първата поява на диария е обикновено през първите 6 седмици от лечението с канабидиол. Медианата на продължителността на диарията е 8 дни. Диарията води до намаляване на дозата на канабидиол при 10% от пациентите, временно прекъсване на приема при 1% от пациентите и трайно спиране на лечението при 2% от пациентите.

Хематологични аномалии

Канабидиол може да предизвика понижаване на хемоглобина и хематокрита. При пациенти с LGS, DS и TSC средното понижаване на хемоглобина от изходното ниво до края на лечението е -0,36 g/dl при пациенти, лекувани с канабидиол, получаващи 10, 20 или 25 mg/kg/ден. Наблюдава се и съответно понижаване на хематокрита, като средната промяна е -1,3% при пациенти, лекувани с канабидиол.

Двадесет и седем процента (27%) от пациентите с LGS и DS, лекувани с канабидиол, и 38% от пациентите с TSC, лекувани с канабидиол (25 mg/kg/ден), развиват нова лабораторно установена анемия по време на проучването (определя се като нормална концентрация на хемоглобин на изходно ниво и за която в следваща времева точка се съобщава за по-ниска от долната граница на нормата стойност).

Повишение на креатинина

Канабидиол може да предизвика повишение на серумния креатинин. Механизмът все още не е определен. В контролирани проучвания при здрави възрастни участници и при пациенти с LGS, DS и TSC се наблюдава повишение на серумния креатинин с приблизително 10% в рамките на

2 седмици след започване на лечение с канабидиол. Повишението на креатинина е обратимо при здрави възрастни. Обратимостта не е оценена в проучвания при LGS, DS или TSC.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Симптоми

Опитът с дози, по-високи от препоръчителната терапевтична доза, е ограничен. Съобщава се за лека диария и сънливост при здрави възрастни участници, приемащи единична доза 6 000 mg; това се равнява на доза над 85 mg/kg за възрастен с тегло 70 kg. Тези нежелани реакции отшумяват след приключване на проучването.

Овладяване на предозирането

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава и да се прилага подходящо симптоматично лечение, включително наблюдение на жизнените показатели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици; АТС код: N03AX24

Механизъм на действие

Точните механизми, чрез които канабидиол проявява антиконвулсивния си ефект при хора, не са известни. Антиконвулсивният ефект на канабидиол не се дължи на взаимодействие с канабиноидните рецептори. Канабидиол намалява невроналната хипервъзбудимост чрез регулиране на разпределението на втреклетъчния калций чрез G-протеин свързани рецептори 55 (G protein-coupled receptor 55, GPR55) и каналите за преходен рецепторен потенциал ванилоид тип 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV-1), както и чрез модулиране на медираните от аденозин сигнални пътища като инхибира клетъчния ъптейк на аденозин посредством равновесния нуклеозиден транспортер 1 (equilibrative nucleoside transporter 1, ENT-1).

Фармакодинамични ефекти

При пациентите съществува потенциален адитивен антиконвулсивен ефект поради двупосочното фармакокинетично взаимодействие между канабидиол и клобазам, което води до повишаване на нивата на техните съответни активни метаболити, 7-OH-CBD (приблизително 1,5 пъти) и N-CLB (приблизително 3 пъти) в кръвообращението (вж. точки 4.5, 5.1 и 5.2).

Клинична ефикасност

Адювантна терапия при пациенти със синдром на Lennox-Gastaut (LGS)

Ефикасността на канабидиол като адювантна терапия на припадъци, свързани със синдром на Lennox-Gastaut (LGS), е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, паралелногрупови проучвания (GWPCARE3 и GWPCARE4). Всяко проучване се състои от

4-седмичен изходен период, 2-седмичен период на титриране и 12-седмичен поддържащ период. Средната възраст на изследваната популация е 15 години, като 94% приемат 2 или повече съпътстващи АЕЛ (сАЕЛ) по време на изпитването. Най-често използваните сАЕЛ (> 25% от пациентите) и в двете проучвания са валпроат, клобазам, ламотрижин, леветирацетам и руфинамид. Приблизително 50% от пациентите са приемали съпътстващо клобазам. От пациентите, които не са приемали клобазам, повечето са приемали клобазам преди това и впоследствие са преустановили лечението с него.

Първичната крайна точка е процентната промяна спрямо изходното ниво на атоничните припадъци за 28 дни през периода на лечение за групата на канабидиол в сравнение с групата на плацебо. Атоничните припадъци се определят като атонични, тонични или тонично-клонични припадъци, които са довели или са можели да доведат до падане или нараняване. Ключовите вторични крайни точки са процентът на пациентите с най-малко 50% намаление на честотата на атоничните припадъци, процентната промяна спрямо изходното ниво на общата честота на припадъците и глобалното впечатление на пациента/болногледача за промяната (Subject/Caregiver Global Impression of Change) при последната визита.

Подгруповите анализи са проведени върху множество фактори, включително и по отношение на сАЕЛ. Резултатите от подгруповия анализ при пациенти, лекувани с клобазам, в сравнение с пациенти, лекувани без клобазам, показват, че съществува остатъчна статистическа несигурност по отношение на ефекта от лечението с канабидиол при пациенти, които не приемат клобазам. В тази популация ефикасността не е установена.

Таблица 4 обобщава първичната крайна точка – процентното намаление от изходното ниво на атонични припадъци и ключовия вторичен измерител – процент на пациентите с най-малко 50% намаление на честотата на атоничните припадъци, както и резултатите от подгруповия анализ по отношение на тези измерители на резултатите при пациенти, лекувани съпътстващо с клобазам.

Таблица 4: Първични и ключови вторични измерители на резултата при $\geq 50\%$ респондери и подгрупов анализ в проучвания при LGS

		Общо	N	Подгрупа с клобазам	N
ПРИПАДЪЦИ ЗА 28 ДНИ					
Процентно намаление от изходно ниво^a					
GWPCARE3	Плацебо	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg/ден	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg/ден	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Плацебо	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg/ден	43,9%	86	62,4%	42
Разлика или процентно намаление в сравнение с плацебо (95% ДИ), р-стойност^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/ден	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%, 49,2%) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/ден	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%, 66,8%) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/ден	17,2 (4,1, 30,3) P = 0,0135		45,7% (27,0%, 59,6%) P < 0,0001 ^c	

		Общо	N	Подгрупа с клобазам	N
ПРИПАДЪЦИ ЗА 28 ДНИ					
≥ 50% НАМАЛЕНИЕ ПРИ АТОНИЧНИ ПРИПАДЪЦИ (АНАЛИЗ НА РЕСПОНДЕРИТЕ)					
Процент на ≥ 50% респондери, р-стойност[†]					
GWPCARE3	Плацебо	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg/ден	35,6%	73	40,5%	37
		p = 0,0030		p = 0,0584 ^e	
	20 mg/kg/ден	39,5%	76	55,6%	36
		p = 0,0006		p = 0,0021 ^e	
GWPCARE4	Плацебо	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg/ден	44,2%	86	54,8%	42
		p = 0,0043		p = 0,0140 ^e	

ДИ = 95% доверителен интервал

^a Данните за общата популация са представени като медиана на процентното намаление от изходното ниво. Данните за подгрупата с клобазам са представени като процентно намаление от изходното ниво, изчислено чрез отрицателен биномен регресионен анализ.

^b Общите данни са представени като оценена медиана на разликата и р-стойност от тест на ранговите суми на Wilcoxon. Данните за подгрупата с клобазам са изчислени чрез отрицателен биномен регресионен анализ.

^b Номинална р-стойност.

[†] Общата р-стойност се основава на тест на Cochran-Mantel-Haenszel; номиналната р-стойност за подгрупата с клобазам се основава на логистичен регресионен анализ.

Допълнителни вторични измерители на резултата в подгрупата от пациенти, лекувани съпътстващо с клобазам

Приемът на канабидиол се свързва с увеличаване на процента на участниците с по-голямо или равно на 75% намаление на честотата на атоничните припадъци по време на периода на лечение във всяко изпитване (11% при 10 mg/kg/ден канабидиол, 31% до 36% при 20 mg/kg/ден канабидиол, 3% до 7% при плацебо).

Във всяко изпитване пациентите, получаващи канабидиол, имат по-голяма медиана на процентно намаление на общия брой припадъци в сравнение с плацебо (53% при 10 mg/kg/ден, 64% до 66% при 20 mg/kg/ден, 25% за всяка плацебо група; p = 0,0025 при 10 mg/kg/ден и p < 0,0001 за всяка група при 20 mg/kg/ден спрямо плацебо).

По-големи подобрения в общото състояние, измерени чрез скоростите за глобално впечатление за промяна при последната визита, се съобщават от болногледачи и пациенти при двете дози канабидиол (76% при 10 mg/kg/ден, 80% за всяка група при 20 mg/kg/ден, 31% до 46% при плацебо; p = 0,0005 при 10 mg/kg/ден и p < 0,0001 и 0,0003 при 20 mg/kg/ден спрямо плацебо).

В сравнение с плацебо канабидиол се свързва с увеличаване на броя на дните без атонични припадъци през периода на лечение във всяко изпитване; еквивалентни на 3,3 дни за 28 дни (10 mg/kg/ден) и 5,5 до 7,6 дни за 28 дни (20 mg/kg/ден).

Адювантна терапия при пациенти със синдром на Dravet

Ефикасността на канабидиол за адювантна терапия на припадъци, свързани със синдром на Dravet (DS), е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, паралелно-групови проучвания (GWPCARE2 и GWPCARE1). Всяко проучване се състои от 4-седмичен изходен период, 2-седмичен период на титриране и 12-седмичен поддържащ период. Средната възраст на проучваната популация е 9 години, като 94% приемат 2 или повече съпътстващи сАЕЛ по време на изпитването. Най-често използваните сАЕЛ (> 25% от пациентите) и в двете изпитвания са валпроат, клобазам, стирипентол и леветирацетам. Приблизително 65% от пациентите са приемали съпътстващо клобазам. От пациентите, които не са приемали клобазам, повечето са приемали клобазам преди това и впоследствие са преустановили лечението с него.

Първичната крайна точка е промяната в честотата на конвулсивните припадъци по време на периода на лечение (от ден 1 до края на оценявания период) спрямо изходното ниво (GWPCARE2) и процентната промяна спрямо изходното ниво на конвулсивните припадъци на 28-ия ден през периода на лечението (GWPCARE1) за групите на канабидиол в сравнение с групата на плацебо. Конвулсивните припадъци се определят като атонични, тонични, клонични, и тонично-клонични припадъци. Ключовите вторични крайни точки за GWPCARE2 са процентът на пациентите с най-малко 50% намаление на честотата на конвулсивните припадъци, промяната на общата честота на припадъците и глобалното впечатление на болногледача за промяната (Caregiver Global Impression of Change) при последната визита. Ключовата вторична крайна точка в GWPCARE1 е процентът на пациентите с най-малко 50% намаление на честотата на конвулсивните припадъци.

Подгруповите анализи са проведени върху множество фактори, включително и по отношение на сАЕЛ. Резултатите от подгруповия анализ при пациенти, лекувани с клобазам, в сравнение с пациенти, лекувани без клобазам, показват, че съществува остатъчна статистическа несигурност по отношение на ефекта от лечението с канабидиол при пациенти, които не приемат клобазам. В тази популация ефикасността не е установена.

Таблица 5 обобщава първичната крайна точка – процентното намаление от изходното ниво на конвулсивни припадъци и ключовия вторичен измерител – процент на пациентите с най-малко 50% намаление на честотата на конвулсивните припадъци, както и резултатите от подгруповия анализ по отношение на тези измерители на резултатите при пациенти, лекувани съпътстващо с клобазам.

Таблица 5: Първични и ключови вторични измерители на резултата при $\geq 50\%$ респондери и подгрупов анализ в проучвания при DS

		Общо	N	Подгрупа с клобазам	N
ПРИПАДЪЦИ ЗА 28 ДНИ					
Процентно намаление от изходно ниво^a					
GWPCARE2	Плацебо	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg/ден	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg/ден	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Плацебо	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg/ден	38,9%	61	53,6%	40
Разлика или процентно намаление в сравнение с плацебо (95% ДИ), р-стойност^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/ден	29,8% (8,4%, 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%, 54,5%) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/ден	25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%, 50,4%) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/ден	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p = 0,0032 ^c	
$\geq 50\%$ НАМАЛЕНИЕ ПРИ КОНВУЛСИВНИ ПРИПАДЪЦИ (АНАЛИЗ НА РЕСПОНДЕРИТЕ)					
Процент на $\geq 50\%$ респондери, р-стойност^г					
GWPCARE2	Плацебо	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg/ден	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/ден	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Плацебо	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg/ден	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^c	40

ДИ = 95% доверителен интервал

^a От проучване GWPCARE1 общите данни са представени като медиана на процентно намаление от изходното ниво. Данните от проучване GWPCARE2 и подгрупата с клобазам са представени като процентно намаление от изходното ниво, изчислено чрез отрицателен биномен регресионен анализ.

^b От проучване GWPCARE1 общите данни са представени като оценена медиана на разликата и р-стойност от тест на ранговите суми на Wilcoxon. Данните от проучване GWPCARE2 и подгрупата с клобазам са изчислени чрез отрицателен биномен регресионен анализ.

^b Номинална р-стойност.

^r Общата р-стойност се основава на тест на Cochran-Mantel-Haenszel; номиналната р-стойност за подгрупата с клобазам се основава на логистичен регресионен анализ.

Допълнителни вторични измерители на резултата в подгрупата от пациенти, лекувани със съпътстващо с клобазам

Приемът на канабидиол се свързва с увеличаване на процента на участниците с по-голямо или равно на 75% намаление на честотата на припадъците по време на периода на лечение във всяко изпитване (36% при 10 mg/kg/ден канабидиол, 25% при всяка група с 20 mg/kg/ден канабидиол, 10% до 13% при плацебо).

Във всяко изпитване пациентите, получаващи канабидиол, имат по-голямо процентно намаление на общия брой припадъци в сравнение с плацебо (66% при 10 mg/kg/ден, 54% до 58% при 20 mg/kg/ден, 27% до 41% при плацебо; $p = 0,0003$ при 10 mg/kg/ден и $p = 0,0341$ и $0,0211$ при 20 mg/kg/ден спрямо плацебо).

По-големи подобрения в общото състояние, измерени чрез скоростите за глобално впечатление за промяна при последната визита, се съобщават от болногледачи и пациенти при двете дози канабидиол (73% при 10 mg/kg/ден, 62% до 77% при 20 mg/kg/ден, 30% до 41% при плацебо; $p = 0,0009$ при 10 mg/kg/ден и $p < 0,0018$ и $0,0136$ при 20 mg/kg/ден спрямо плацебо).

В сравнение с плацебо канабидиол се свързва с увеличаване на броя на дните без конвулсивни припадъци през периода на лечение във всяко изпитване; еквивалентни на 2,7 дни за 28 дни (10 mg/kg/ден) и 1,3 до 2,2 дни за 28 дни (20 mg/kg/ден).

Популация от възрастни

Популацията със синдром на Dravet в проучвания GWPCARE2 и GWPCARE1 е предимно от педиатрични пациенти, като само петима пациенти са на възраст 18 години (1,6%) и затова са получени ограничени данни за ефикасността и безопасността при популацията от възрастни със синдром на Dravet.

Доза-отговор

Като се има предвид, че няма последователна зависимост доза-отговор между дози 10 mg/kg/ден и 20 mg/kg/ден в проучванията при LGS и DS, канабидиол трябва първоначално да се титрира до препоръчителната поддържаща доза 10 mg/kg/ден (вж. точка 4.2). При отделни пациенти може да се обмисли титриране до максимална доза 20 mg/kg/ден въз основа на съотношението полза-риск (вж. точка 4.2).

Отворени данни

И в двете рандомизирани проучвания при LGS 99,5% от пациентите ($N = 366$), завършили проучванията, са включени в дългосрочно открито продължение (OLE) на проучването (GWPCARE5). В подгрупата на пациенти с LGS, лекувани съпътстващо с клобазам в продължение на 37 до 48 седмици ($N = 168$), медианата на процентното намаление на честотата на атоничните припадъци спрямо изходното ниво е 71% в периода 1-12 седмица ($N = 168$), като се запазва през седмица 37-48 с медиана на процентно намаление на честота на атоничните припадъците спрямо изходното ниво 62%.

И в двете рандомизирани проучвания при DS 97,7% от пациентите ($N = 315$), завършили проучванията, са включени в GWPCARE5. В подгрупата на пациенти с DS, лекувани

съпътстващо с клобазам в продължение на 37 до 48 седмици (N = 148), медианата на процентното намаление на честотата на конвулсивните припадъци спрямо изходно ниво е 64% в периода 1-12 седмица (N = 148), като се запазва през седмица 37-48 с медиана на процентното намаление на честотата на припадъците спрямо изходно ниво 58%.

Адювантна терапия при пациенти с туберкулозна склероза комплекс (TSC)

Ефикасността на канабидиол (25 и 50 mg/kg/ден) за адювантна терапия на припадъци, свързани с TSC, е оценена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи (GWPCARE6). Проучването се състои от 4-седмичен период на изходно ниво, 4-седмичен период на титриране и 12-седмичен период на поддържаща терапия (16-седмично лечение и първичен период на оценка).

Средната възраст на популацията от проучването е 14 години и всички пациенти, освен един, са приемали едно или повече съпътстващи антиепилептични лекарства ((AED) (сAED)) по време на проучването. Най-често използваните сAED (> 25% от пациентите) са валпроат (45%), вигабатрин (33%), леветирацетам (29%) и клобазам (27%).

Първичната крайна точка е промяната в броя на припадъците, свързани с TSC, през периода на лечение (поддържащо лечение и титриране) в сравнение с изходното ниво за групата на канабидиол в сравнение с плацебо. Припадъците, свързани с TSC, се определят като фокални моторни припадъци без увреждане на съзнанието или осъзнаването; фокални припадъци с увреждане на съзнанието или осъзнаването; фокални припадъци, развиващи се до двустранни генерализирани конвулсивни припадъци и генерализирани припадъци (тонично-клонични, тонични, клонични или атонични гърчове). Основните вторични крайни точки са делът на пациентите с поне 50% намаление на честотата на припадъците, свързани с TSC, глобалното впечатление на пациента/болногледача за промяната (Subject/Caregiver Global Impression of Change) при последното посещение и процентната промяна спрямо изходното ниво на общата честота на припадъците.

Установено е че при канабидиол 50 mg/kg/ден има подобно ниво на намаляване на припадъците, както при 25 mg/kg/ден. Тази доза обаче е свързана с повишена честота на нежеланите реакции в сравнение с 25 mg/kg/ден и затова максималната препоръчителна доза е 25 mg/kg/ден.

Таблица 6 обобщава първичната крайна точка - процентно намаление от изходното ниво на припадъците, свързани с TSC, и ключовия вторичен измерител - процент на пациентите с поне 50% намаление на честотата на припадъците, свързани с TSC, при максималната препоръчителна доза 25 mg/kg/ден.

Таблица 6: Основни и ключови вторични измерители на резултата $\geq 50\%$ при респондерите в проучването при TSC (обща популация пациенти)

	<i>Проучване GWPCARE6</i>	
	Канабидиол 25 mg/kg/day (n = 75)	Плацебо (n = 76)
<i>Първична крайна точка - процентно намаление на честотата на припадъците, свързани с TSC^a</i>		
<i>Припадъци, свързани с TSC</i>		
% намаление спрямо изходното ниво	48,6%	26,5%
<i>Процентно намаление в сравнение с плацебо</i>		
	30,1%	
95% ДИ	13,9%, 43,3%	
P-стойност	0,0009	

	<i>Проучване GWPCARE6</i>	
	Канабидиол 25 mg/kg/day (n = 75)	Плацебо (n = 76)
<i>Ключова вторична крайна точка - $\geq 50\%$ НАМАЛЕНИЕ ПРИ принадлежци, свързани с TSC (АНАЛИЗ НА РЕСПОНДЕРИТЕ)</i>		
Процент пациенти с $\geq 50\%$ намаление	36%	22,4%
Р-стойност ^b	0,0692	

ДИ= 95% доверителен интервал

^a Данните за проучване GWPCARE6 са представени като процентно намаление спрямо изходното ниво, изчислено чрез отрицателен биномиален регресионен анализ.

^b Общата р-стойност се основава на тест на Cochran Mantel Haenszel.

Анализ на подгрупи със и без лечение с клобазам

В проучването GWPCARE6 22,7% от пациентите с TSC в групата с 25 mg/kg/ден и 32,9% в групата на плацебо са приемали съпътстващо клобазам. Резултатите от анализа по подгрупи, според употребата на клобазам, показват наличие на адитивни антиконвулсивни ефекти на канабидиол в присъствието на клобазам.

В подгрупата на пациентите, лекувани съпътстващо с клобазам, пациентите, получаващи канабидиол 25 mg/kg/ден, са имали 61,1% намаление от изходното ниво на честотата на принадлежците, свързани с TSC, в сравнение с 27,1% намаление в групата на плацебо, въз основа на отрицателен биномиален регресионен анализ. В сравнение с плацебо канабидиол се свързва с 46,6% намаление (номинална $p = 0,0025$) на принадлежците, свързани с TSC (95% CI: 20,0%, 64,4%).

В подгрупата на пациентите, без съпътстващ прием на клобазам, пациентите, получаващи канабидиол 25 mg/kg/ден, са имали 44,4% намаление от изходното ниво на честотата на принадлежците, свързани с TSC, в сравнение с 26,2% намаление в групата на плацебо; въз основа на отрицателен биномиален регресионен анализ. В сравнение с плацебо канабидиол се свързва с 24,7% намаление (номинална $p = 0,0242$) на принадлежците, свързани с TSC (95% CI: 3,7%, 41,1%).

Допълнителни вторични измерители на резултата за канабидиол 25 mg/kg/ден (обща популация от пациенти)

Канабидиол се свързва с увеличаване на процента на пациентите (16,0%), които имат по-голямо от или равно на 75% намаление на честотата на принадлежците, свързани с TSC, по време на периода на лечение в сравнение с групата на плацебо (0%).

Пациентите, получаващи канабидиол имат по-голямо процентно намаление на общия брой принадлежци (48,1%) в сравнение с плацебо (26,9%).

Наблюдава се подобрение в скоростите по глобалното впечатление за промяната, съобщени от пациентите и болногледачите при последното посещение. Наблюдава се подобрение при 68,6% от пациентите в групата на канабидиол спрямо 39,5% в групата на плацебо.

В сравнение с плацебо канабидиол се свързва с увеличаване на броя на дните без принадлежци, свързани с TSC, по време на периода на лечение, който е равен на 2,82 дни на 28 дни.

Ефектът на канабидиол върху инфантилни/епилептични спазми, свързани с TSC, не е напълно оценен.

Отворени данни

От 201 пациенти, завършили проучването GWPCARE6, 99,0% (199 пациенти) са включени в проучването OLE. В OLE медианата на процентното намаление от изходно ниво на честотата на припадъците, свързани с TSC, е 61% през седмица 1–12 (N = 199), която се запазва до седмица 37–48, с медиана на процентното намаление от изходно ниво при честота на припадъците, свързани с TSC, 68%.

Злоупотреба

При проучване за потенциал за злоупотреба при хора, при краткотрайно приложение на канабидиол в терапевтични и супратерапевтични дози при възрастни, които употребяват наркотични вещества, без да са зависими, са получени отговори с ниска степен на оценка, измерени чрез положителните субективни показатели, например „харесване на лекарството“ и „повторен прием на лекарството“. В сравнение с дронабинол (синтетичен THC) и алпразолам, канабидиол има нисък потенциал за злоупотреба.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с канабидиол в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на пристъпи, свързани с DS, LGS и TSC (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Проучването GWPCARE6, проведено при пациенти с TSC, включва 8 деца на възраст между 1 и 2 години във всички групи на лечение. Въпреки че данните са ограничени, наблюдаваният ефект от лечението и поносимостта са подобни на наблюдаваните при пациенти на възраст на и над 2 години, но ефикасността, безопасността и фармакинетиката при деца на възраст < 2 години не са установени (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Канабидиол се установява в плазмата скоро след приложение, с време за достигане на максимална плазмена концентрация в стационарно състояние 2,5–5 часа.

Стационарните плазмени концентрации се достигат в рамките на 2-4 дни при прилагане два пъти дневно на базата на концентрациите (C_{trough}) преди прилагане на следващата доза. Бързото достигане на стационарно състояние е свързано с многофазния профил на елиминиране на лекарството, при който елиминирането в терминална фаза представлява само малка част от клирънса на лекарството.

При проучвания със здрави доброволци едновременното приложение на канабидиол (750 или 1 500 mg) с храни, които са с високо съдържание на мазнини/калории, увеличава скоростта и степента на абсорбция (петкратно повишение на C_{max} и четирикратно повишение на AUC) и намалява общата вариабилност на експозицията в сравнение с приложението при състояние на гладно при здрави доброволци. Въпреки че ефектът е малко по-малък при нискомаслено/нискокалорично хранене, увеличението на експозицията все още е значително (C_{max} се увеличава 4 пъти, а AUC - 3 пъти). Освен това приемът на канабидиол с краве мляко повишава експозицията приблизително 3 пъти на C_{max} и 2,5 пъти на AUC. Приемът на канабидиол с алкохол също предизвиква повишена експозиция на канабидиол с 63% по-голяма AUC.

В рандомизираните контролирани изпитвания времето на прием на канабидиол по отношение на времето на хранене не е ограничено. Установено е също, че при пациенти, приемащи храна с високо съдържание на мазнини, се увеличава бионаличността на канабидиол (3 пъти). Това

увеличение е умерено, когато прандиалният статус не е напълно известен, т.е. 2,2 пъти увеличение на относителната бионаличност.

За да се сведат до минимум колебанията в бионаличността на канабидиол при отделния пациент, приложението на канабидиол трябва да бъде стандартизирано по отношение на приема на храна, включително и при кетогенна диета (храна с високо съдържание на мазнини) т.е. Epidyolex трябва да се приема последователно със или без храна. Когато се приема с храна, трябва да се има предвид, че съставът на храната трябва да е подобен, доколкото е възможно.

Разпределение

In vitro > 94% от канабидиол и неговите метаболити от фаза I се свързват с плазмените протеини, предпочитателно с човешките серумни албумини.

Привидният обем на разпределение след перорално приложение е голям при здрави доброволци – 20 963 l до 42 849 l и е по-голям от общото количество вода в организма, което предполага голяма степен на разпределение на канабидиол.

Биотрансформация и елиминиране

Плазменният полуживот на канабидиол е 56-61 часа след приложение два пъти дневно в продължение на 7 дни при здрави доброволци.

Метаболизъм

Канабидиол се метаболизира екстензивно от черния дроб чрез CYP450 ензими и UGT ензимите. Основните изоформи на CYP450, отговорни за метаболизма на канабидиол във фаза I, са CYP2C19 и CYP3A4. UGT изоформите, отговорни за конюгирането на канабидиол във фаза II, са UGT1A7, UGT1A9 и UGT2B7.

Проучвания при здрави участници показват, че няма значителни разлики в плазмената експозиция на канабидиол при CYP2C19 междинни и ултра бързи метаболитатори в сравнение с екстензивните метаболитатори.

Метаболитите във фаза I, идентифицирани при стандартни *in vitro* анализи, са 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD, и 6-OH-CBD (второстепенен циркулиращ метаболит).

След многократно прилагане на канабидиол, метаболитът 7-OH-CBD (активен в предклиничен модел на припадък) циркулира в човешката плазма при по-ниски концентрации, отколкото основното лекарство канабидиол (~ 40% от експозицията на CBD) на базата на AUC.

Екскреция

Плазменният клирънс на канабидиол след единична доза 1 500 mg канабидиол е около 1 111 l/h.

Канабидиол се очистива предимно чрез метаболизъм в черния дроб и червата и се екскретира чрез фекалиите, като бъбречният клирънс на основното лекарство е незначителен.

Канабидиол не взаимодейства с главните бъбречни и чернодробни транспортери по начин, който може да доведе до съответни лекарствени взаимодействия.

Линейност

C_{max} и AUC на канабидиол са почти пропорционални на дозата в терапевтичния дозов диапазон (10-25 mg/kg/ден). След еднократно прилагане експозицията над диапазона 750-6 000 mg се повишава с по-малко от пропорционалното на дозата, което показва, че абсорбцията на канабидиол може да се насища. Многократното приложение при пациенти с TSC също показва, че абсорбцията е насищаема при дози над 25 mg/kg/ден.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Влияние на възрастта, теглото, пола, расата

Популационните фармакокинетични анализи показват, че не са установени клинично значими влияния на възрастта, телесното тегло, пола или расата върху експозицията на канабидиол.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на канабидиол не е проучена при участници на възраст > 74 години.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на канабидиол не е проучена при пациенти на възраст < 2 години.

Малък брой пациенти на възраст < 2 години с устойчива на лечение епилепсия (включително при TSC, LGS и DS) са били изложени на канабидиол в клинични изпитвания и в разширена програма за достъп.

Бъбречно увреждане

Не се наблюдават ефекти върху C_{max} или AUC на канабидиол след приложение на единична доза канабидиол 200 mg при участници с бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Не са проучвани пациенти с терминален стадий на бъбречна болест.

Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани ефекти върху експозицията на канабидиол или метаболитите след приложение на единична доза канабидиол 200 mg при участници с лека степен на чернодробно увреждане.

Участници с чернодробно увреждане в умерена и тежка степен показват по-високи плазмени концентрации на канабидиол (приблизително 2,5-5,2 пъти по-висока AUC в сравнение със здрави участници с нормална чернодробна функция). Канабидиол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане в умерена или тежка степен. При пациенти с чернодробно увреждане в умерена или тежка степен се препоръчва по-ниска начална доза. Титрирането на дозата трябва да се извършва, както е описано в точка 4.2.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

При LGS

При пациенти с LGS популационното фармакокинетично и фармакодинамично (ФК/ФД) моделиране показва наличие на връзка между ефикасност и експозиция по отношение на вероятността за постигане на $\geq 50\%$ намаление на честотата на атоничните припадъци в рамките на тествания дозов диапазон на канабидиол (0 [плацебо], 10 и 20 mg/kg/ден). Налице е значителна положителна корелация между получената AUC на канабидиол и вероятността за отговор $\geq 50\%$. Анализът на процента на отговорилите също показва корелация във връзката между експозицията и отговора на активния метаболит на канабидиол (7-OH-CBD). ФК/ФД анализ също показва, че системните експозиции на канабидиол корелират с някои нежелани събития, а именно повишените ALT, AST, GGT, поява на диария, умора, загуба на апетит, обриви и сънливост (вж. точка 4.8). Клобазам (отделен анализ) е значима ковариата, която води до вероятност от повишаване на GGT, намаляване на загубата на апетит и увеличаване на сънливостта.

При TSC

При TSC няма връзка експозиция-отговор въз основа на крайните точки на ефикасност, тъй като оценяваните дози са в горния край на диапазона за оценка на връзката доза-отговор. Определена е обаче връзка експозиция-отговор за метаболита 7-OH-CBD във връзка с повишаване на AST. Не са идентифицирани други PK/PD връзки с крайните точки за безопасност за CBD или неговите метаболити.

Проучвания за лекарствени взаимодействия

In vitro оценка на лекарствените взаимодействия

Канабидиол е субстрат на CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 и UGT2B7.

In vitro данните показват, че канабидиол е инхибитор на активността на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 и UGT2B7 при клинично значими концентрации. Метаболитът 7-карбокси-канабидиол (7- COOH-CBD) е инхибитор на активността, медирана от UGT1A1, UGT1A4 и UGT1A6, *in vitro* при клинично значими концентрации (вж. също точка 4.5).

Канабидиол индуцира *in vitro* mRNA експресия на CYP1A2 и CYP2B6 в клинично значими концентрации. *In vivo* проучване с кофеин показва, че канабидиол не индуцира CYP1A2 *in vivo*.

Канабидиол и метаболитът 7-ОН-CBD не взаимодействат с основните бъбречни или чернодробни ъптейк транспортери и следователно е малко вероятно да доведат до съответни лекарствени взаимодействия: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 и OATP1B3. Канабидиол не е субстрат, нито инхибитор на ъптейк транспортерите OATP1A2 и OATP2B1 в мозъка. *In vitro* канабидиол и 7-ОН-CBD не са субстрати, нито инхибитори на ефлуксните транспортери P-gp/MDR1, BCRP или BSEP. *In vivo* данни с еверолимус показват, че канабидиол може да повлияе на P-gp-медирания ефлукс на субстрат на P-gp в червата (вж. точка 4.5), но канабидиол не инхибира нито индуцира CYP3A4 въз основа на *in vivo* проучване с мидазолам. Метаболитът 7-COOH-CBD е субстрат на P-gp/MDR1 и има потенциал да инхибира BCRP, OATP1B3 и OAT3.

In vivo оценка на лекарствените взаимодействия

Проучвания за лекарствени взаимодействия с АЕЛ

Потенциалните взаимодействия между канабидиол (750 mg два пъти дневно при здрави доброволци и 20 mg/kg/ден при пациенти) и други АЕЛ са изследвани в проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци и при пациенти, както и в популационен фармакокинетичен анализ на плазмените лекарствени концентрации от плацебо-контролирани проучвания при лечението на пациенти с LGS.

Комбинацията на канабидиол с клобазам предизвиква увеличаване на експозицията на активния метаболит N-десметилклобазам, без да има ефект върху нивата на клобазам. Въпреки че експозицията на канабидиол не се повлиява значително от употребата на клобазам, нивата на активния метаболит 7-ОН-CBD се повишават от тази комбинация. Поради това може да се наложи коригиране на дозата канабидиол или клобазам.

Едновременното приложение на канабидиол и еверолимус води до увеличаване на експозицията на еверолимус. Поради това може да се наложи коригиране на дозата и терапевтично лекарствено мониториране на еверолимус, когато еверолимус и канабидиол се използват едновременно.

Взаимодействията *in vivo* между клобазам, еверолимус и други съпътстващи АЕЛ са обобщени в таблицата по-долу.

Таблица 7: Лекарствени взаимодействия между канабидиол и съпътстващи антиепилептични лекарства

Съпътстващи АЕЛ	Влияние на АЕЛ върху канабидиол	Влияние на канабидиол върху АЕЛ
Клобазам	Няма ефект върху нивата на канабидиол. Взаимодействие, водещо до увеличаване на експозицията на активния метаболит 7-ОН-CBD в проучвания със НV*. ^a	Няма ефект върху нивата на клобазам. Взаимодействие, водещо до приблизително 3-кратно увеличение на експозицията на метаболита N-десметилклобазам. ^b
Валпроат	Няма ефект върху CBD или неговите метаболити.	Няма ефект върху експозицията на валпроева киселина или експозицията на предполагаемия хепатотоксичен метаболит 2-пропил-4-пентенова киселина (4-ene-VPA).
Стирипентол	Няма ефект върху нивата на канабидиол. Взаимодействие, водещо до намаляване (приблизително с 30%) на C _{max} и AUC на активния метаболит 7-ОН-CBD в изпитвания, проведени при НV* и пациенти с епилепсия.	Взаимодействие, водещо до приблизително 28% увеличение на C _{max} и 55% увеличение на AUC в НV* проучване и увеличение със 17% на C _{max} и 30% увеличение на AUC при пациенти.
Еверолимус	Ефектът на еверолимус върху канабидиол не е оценен.	Едновременното приложение на канабидиол (12,5 mg/kg два пъти дневно) с еверолимус (5 mg), което води приблизително до 2,5-кратно увеличение на експозицията на еверолимус, както на C _{max} , така и на AUC, при проучване със НV*.

^a средно увеличение 47% на AUC и 73% на C_{max}

^b на базата на C_{max} и AUC.

*НV = здрави доброволци.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенност и канцерогенност

В проучване за канцерогенност при мишки, пероралното приложение на Epidyolex (0 [вода], 0 [носител], 30, 100 или 300 mg/kg/ден) в продължение на 2 години повишава честотата на доброкачествените хепатоцелуларни аденоми при мъжки мишки при всички тествани дози и при женски мишки при най-високата тествана доза. При най-високата оценена доза плазмените експозиции (AUC) при мишки са приблизително 7 пъти по-високи от очакваната експозиция при хора при доза от 25 mg/kg/ден.

Не е провеждано проучване на канцерогенния потенциал на канабидиол при плъхове.

Проучванията за генотоксичност не са установили мутагенна или кластогенна активност.

Репродуктивна токсичност

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета или репродуктивните способности при мъжки или женски плъхове в дози до 250 mg/kg/ден (приблизително 34 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) 25 mg/kg/ден).

Проучването за ембриофетално развитие (EFD), проведено при зайци, оценява дозите 50, 80 и 125 mg/kg/ден. Дозовото ниво 125 mg/kg/ден води до намалено телесно тегло на фетуса и увеличение на феталните структурни промени, свързани с токсичност при майката. Плазмената експозиция на канабидиол при майката при ниво без наблюдаван нежелан ефект (NOAEL) по отношение на токсичността за ембриофеталното развитие при зайци е по-малка от тази при хора при дозировка 25 mg/kg/ден.

При плъхове проучването EFD оценява дозите 75, 150 или 250 mg/kg/ден. Наблюдава се ембриофетална смъртност при високи дози, без свързани с лечението ефекти върху имплантационната загубата при ниски или средни дози. NOAEL се асоциира с плазмени експозиции при майката (AUC), приблизително 9 пъти по-високи от очакваната експозиция при хора при дозировка 25 mg/kg/ден.

Проведено е проучване за пре- и постнатално развитие при плъхове с дози 75, 150 или 250 mg/kg/ден. Забавен растеж, забавено полово съзряване, промени в поведението (намалена активност) и нежелани ефекти върху развитието на мъжките репродуктивни органи (малки тестиси при възрастното потомство) и фертилитета са наблюдавани при потомството при дози ≥ 150 mg/kg/ден. NOAEL се свързва с плазмена експозиция на канабидиол при майката, която е приблизително 5 пъти по-голяма от тази, достигната при хора при дозировка 25 mg/kg/ден.

Ювенилна токсичност

При ювенилни плъхове приложението на канабидиол за 10 седмици (подкожни дози от 0 или 15 mg/kg в постнатални дни [PNDs] 4-6, последвано от перорално приложение на 0, 100, 150 или 250 mg/kg на PND 7-77), води до повишено телесно тегло, забавено полово съзряване при мъжките индивиди, невро-поведенчески ефекти, повишена костна минерална плътност и вакуолизация на чернодробния хепатоцит. Не е установена доза без ефект. Най-ниската доза, причиняваща токсичност за развитието при ювенилни плъхове (15 mg/kg подкожно/100 mg/kg перорално), се свързва с експозиции на канабидиол (AUC) при приблизително 8 пъти по-високи отколкото при хора при 25 mg/kg/ден.

В друго проучване канабидиол се дозира при ювенилни плъхове от четвъртия постнатален ден (PND 4) до PND 21 (като подкожна инжекция) и от PND 22 до PND 50 (като интравенозна инжекция). Установен е NOAEL 15 mg/kg/ден.

Злоупотреба

Проучвания, свързани със злоупотреба, при животни показват, че канабидиол не предизвиква поведенчески реакции, подобни на тези, които предизвикват канабиноидите, включително генерализиране към делта-9-тетрахидроканабинол (THC) в проучване за установяване дали едно вещество има наркотично действие чрез метод, изследващ поведенческите реакции при животни. Освен това канабидиол не предизвиква желание да се приема самостоятелно при опити с животни, което предполага, че той не предизвиква т.нар. ефект на възнаграждение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Рафинирано сусамено масло

Безводен етанол

Сукралоза (E955)

Аромат на ягода (включително бензилов алкохол)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

Използвайте в рамките на 12 седмици след първото отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло (тип III) със защитена от деца и защитена от отваряне капачка на винт (от полипропилен). Бутилката е опакована в картонена опаковка с две калибрирани спринцовки за прилагане на перорални форми с обем 5 ml и с две с обем 1 ml (бутало от HDPE и тяло от полипропилен) и два адаптера за бутилки (LDPE). Спринцовките с обем 5 ml са градуирани на стъпки по 0,1 ml, а спринцовките с обем 1 ml са градуирани на стъпки от 0,05 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Могат да се използват назогастрални сонди, направени от силикон, с дължина над 50 cm до максимум 125 cm и диаметър повече от 5 FR до максимум 12 FR. Трябва да се избягват назогастрални сонда, направени от силикон, с дължина 50 cm или по-малка и диаметър 5 FR или по-малък. Могат да се използват стомашни сонди, направени от силикон, с дължина от 0,8 до 4 cm и диаметър от 12 FR до 24 FR. Не трябва да се използват сонди от поливинилхлорид и полиуретан.

След приложение сондата за ентéralно хранене трябва да се промива поне веднъж с вода със стайна температура. Ако се прилага повече от едно лекарство, сондата трябва да се промива между всяко от лекарствата. Препоръчва се обемът на промиване да бъде приблизително 5 пъти по-голям от обема за пълнене на сондата (от минимум 3 ml за най-късите/най-тесните сонди до максимум 20 ml за най-дългите/най-големите сонди). Може да се наложи промяна на обема на промиване при пациенти с ограничен прием на течности.

Ентэралните сонди с връзки ENFit® изискват използването на спринцовки, съвместими с ENFit, и адаптери за бутилки. За да се постигне максимална точност на дозата, трябва да се използват спринцовки от 1 ml за дози ≤ 1 ml.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26
3821AL Amersfoort,
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1389/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2022

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.