ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält:

79 mg Ethanol

736 mg raffiniertes Sesamöl

0,0003 mg Benzylalkohol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis gelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Epidyolex sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Bei LGS and DS

Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Nach einer Woche sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) erhöht werden bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag).

Jede Dosiserhöhung über 10 mg/kg/Tag bis zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag sollte unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei TSC

Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt 2,5 mg/kg, die zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) eine Woche lang eingenommen werden. Nach einer Woche sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden und das klinische Ansprechen sowie die Verträglichkeit bewertet werden. Basierend auf dem jeweiligen klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 12,5 mg/kg (25 mg/kg/Tag) weiter erhöht werden.

Jede Dosissteigerung über 10 mg/kg/Tag hinaus bis zur empfohlenen Höchstdosis von 25 mg/kg/Tag sollte unter Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Die jeweils empfohlene Dosierung bei LGS, DS und TSC ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 1: Empfohlene Dosen

	LGS und DS	**TSC**
Anfangsdosis - erste Woche	zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag)	
Zweite Woche	Erhaltungsdosis zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag)	zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag)
Weitere Titration nach Bedarf (Schrittgröße)	wöchentliche Schritte von zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag)	
Empfohlene Höchstdosis	zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag)	zweimal täglich 12,5 mg/kg (25 mg/kg/Tag)

Jeder Epidyolex-Karton wird geliefert mit:

- zwei 1-ml-Spritzen, in 0,05 ml Schritten abgestuft (0,05 ml entspricht jeweils 5 mg Cannabidiol)
- zwei 5-ml-Spritzen, in 0,1 ml Schritten abgestuft (0,1 ml entspricht jeweils 10 mg Cannabidiol)

Wenn die berechnete Dosis 100 mg (1 ml) oder weniger beträgt, sollte die kleinere 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Wenn die berechnete Dosis mehr als 100 mg (1 ml) beträgt, sollte die größere 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.

Die berechnete Dosis sollte auf den nächsten Teilstrich aufgerundet werden.

Absetzen
Wenn Cannabidiol abgesetzt werden muss, sollte die Dosis schrittweise verringert werden. In klinischen Studien wurde das Absetzen von Cannabidiol durch eine Verringerung der Dosis um etwa 10 % pro Tag über 10 Tage durchgeführt. Eine langsamere oder schnellere Titration kann nach Ermessen des behandelnden Arztes klinisch erforderlich sein.

Vergessene Einnahme
Bei einer oder mehreren versäumten Dosen sollten die versäumten Dosen nicht kompensiert werden. Die Dosierung sollte entsprechend des bestehenden Behandlungsplans wieder aufgenommen werden. Wenn die Einnahme über mehr als 7 Tagen versäumt wurde, sollte eine erneute Titration auf die therapeutische Dosis vorgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Die klinischen Studien zu Cannabidiol zur Behandlung von LGS, DS und TSC umfassten keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von über 55 Jahren, so dass nicht festgestellt werden konnte, ob diese Patienten anders als jüngere Patienten ansprechen.

Im Allgemeinen sollte bei der Dosiswahl für einen älteren Patienten in Anbetracht der größeren Häufigkeit verminderter Leber-, Nieren- und Herzfunktion und von Begleiterkrankungen oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.4 unter Hepatozelluläre Schädigung und Abschnitt 5.2) vorsichtig vorgegangen werden, üblicherweise am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnend.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Cannabidiol kann Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium vor. Es ist nicht bekannt, ob Cannabidiol dialysierbar ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Cannabidiol erfordert keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A).

Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen. Die Dosistitration sollte entsprechend den Angaben in der nachstehenden Tabelle durchgeführt werden.

Tabelle 2: Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung

Einschränkung der Leberfunktion	Anfangsdosis bei LGS, DS und TSC	Erhaltungs-dosis bei LGS und DS	Zweite Woche bei TSC	Empfohlene Höchstdosis bei LGS und DS	Empfohlene Höchstdosis bei TSC
Mäßig	Zweimal täglich 1,25 mg/kg (2,5 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag)		Zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 6,25 mg/kg (12,5 mg/kg/Tag)
Schwer	Zweimal täglich 0,5 mg/kg (1 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 1 mg/kg (2 mg/kg/Tag)		Zweimal täglich 2 mg/kg (4 mg/kg/Tag)*	Zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag)*

*Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, bei denen der potenzielle Nutzen die Risiken überwiegt, können höhere Dosen von Cannabidiol in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Bei LGS und DS
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cannabidiol bei Kindern im Alter bis zu 6 Monaten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei TSC
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cannabidiol bei Kindern im Alter unter 1 Monat. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten für Patienten im Alter von 1 bis 2 Jahren sind in Abschnitt 5.1 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung für eine Dosierung abgegeben werden.

Dosisanpassungen anderer Arzneimittel, die in Kombination mit Cannabidiol angewendet werden
Ein Arzt, der Erfahrung mit der Behandlung von Patienten hat, die gleichzeitig Antiepileptika erhalten, sollte die Notwendigkeit einer Dosisanpassung von Cannabidiol bzw. des/der

begleitenden Arzneimittel(s) prüfen, um mögliche Arzneimittelwechselwirkungen handhaben zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen
Nahrung, einschließlich ketogene Ernährung, kann zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen. Deshalb sollte die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen. Bei einer Einnahme mit Nahrungsaufnahme sollte, wenn möglich, eine ähnliche Zusammensetzung der Nahrung beachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die orale Einnahme wird empfohlen; falls erforderlich ist die enterale Anwendung über nasogastrale und gastrostomische Sonden akzeptabel.

Weitere Informationen zur Verwendung von Ernährungssonden siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatozelluläre Schädigung

Cannabidiol kann dosisbezogene Erhöhungen der Lebertransaminasen (Alaninaminotransferase [ALT] und/oder Aspartataminotransferase [AST]) verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Erhöhungen treten typischerweise in den ersten zwei Monaten nach Behandlungsbeginn auf; es wurden jedoch bis zu 18 Monate nach Behandlungsbeginn entsprechende Fälle beobachtet, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig Valproat einnahmen.

In klinischen Studien traten die meisten ALT-Erhöhungen bei Patienten auf, die gleichzeitig Valproat einnahmen. Die gleichzeitige Anwendung von Clobazam erhöhte das Vorkommen erhöhter Transaminasewerte ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße als Valproat. Wenn es zu erhöhten Transaminasewerten kommt, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen von Valproat, oder eine Dosisanpassung von Clobazam in Betracht gezogen werden.

In etwa zwei Drittel der Fälle kam es nach dem Absetzen von Cannabidiol oder einer Verringerung der Cannabidiol- und/oder gleichzeitig eingenommenen Valproat-Dosen zu einem Rückgang der erhöhten Transaminasewerte auf die Ausgangswerte. In etwa einem Drittel der Fälle bildeten sich die erhöhten Transaminasewerte während der fortgesetzten Behandlung mit Cannabidiol ohne Dosisverringerung zurück.
Bei Patienten, deren Transaminasewerte zum Ausgangszeitpunkt über dem ULN lagen, fielen die Transaminasenanstiege bei der Einnahme von Cannabidiol höher aus. Bei einigen Patienten führte ein Synergieeffekt einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat im Falle von erhöhten Transaminasewerten zum Ausgangszeitpunkt zu einem erhöhten Risiko für erhöhte Transaminasewerte.

In einer unkontrollierten Studie an Patienten mit einer anderen Nichtepilepsie-Indikation traten bei 2 älteren Patienten erhöhte alkalische Phosphatasewerte auf, die in Kombination mit Transaminaseerhöhungen über dem Doppelten des ULN-Werts lagen. Nach dem Absetzen von Cannabidiol normalisierten sich die Werte wieder.

Überwachung
Im Allgemeinen sind erhöhte Transaminasewerte von mehr als dem Dreifachen des ULN bei erhöhten Bilirubinwerten ohne alternative Erklärung ein wichtiger Prädiktor für schwere Leberschäden. Die frühzeitige Erkennung erhöhter Transaminasewerte kann das Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses verringern. Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die zum Ausgangszeitpunkt über dem Dreifachen des ULN-Werts lagen, oder mit erhöhten Bilirubinwerten, die über dem Doppelten des ULN-Werts lagen, sollten vor Beginn der Behandlung mit Cannabidiol evaluiert werden.

Bevor die Behandlung mit Cannabidiol eingeleitet wird, müssen die Serumtransaminasewerte (ALT und AST) und die Gesamtbilirubinwerte ermittelt werden.

Regelmäßige Überwachung:
Serumtransaminasen und Gesamtbilirubinwerte sollten nach 1 Monat, nach 3 Monaten sowie nach 6 Monaten ab Beginn der Behandlung mit Cannabidiol und in regelmäßigen Abständen danach oder nach klinischer Notwendigkeit ermittelt werden.

Bei Änderungen der Cannabidiol-Dosis von mehr als 10 mg/kg/Tag oder bei Änderungen der Arzneimittel (Dosisänderungen oder –addition), von denen bekannt ist, dass sie Auswirkungen auf die Leber haben, sollte dieser Überwachungsplan wieder aufgenommen werden.

Intensivierte Überwachung:
Bei Patienten mit bekannten Erhöhungen der ALT- bzw. AST-Werte zum Ausgangszeitpunkt sowie Patienten, die Valproat einnehmen, sollten 2 Wochen, 1 Monat, 2 Monate, 3 Monate und 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Cannabidiol und danach in regelmäßigen Intervallen oder entsprechend der klinischen Notwendigkeit, die Serumtransaminasewerte sowie die Gesamtbilirubinwerte untersucht werden. Bei Änderungen der Cannabidiol-Dosis von mehr als 10 mg/kg/Tag oder bei Änderungen der Arzneimittel (Dosisänderungen oder –addition), von denen bekannt ist, dass sie Auswirkungen auf die Leber haben, sollte dieser Überwachungsplan wieder aufgenommen werden.

Wenn ein Patient klinische Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf eine Funktionsstörung der Leber hindeuten, sollten die Serumtransaminasen und das Gesamtbilirubin unverzüglich gemessen werden, wobei die Behandlung mit Cannabidiol gegebenenfalls unterbrochen oder beendet werden sollte. Cannabidiol sollte bei allen Patienten abgesetzt werden, bei denen der Transaminasewert das Dreifache des ULN-Werts und der Bilirubinwert das Zweifache des ULN-Werts übersteigt. Bei Patienten mit anhaltend erhöhten Transaminasewerten von mehr als dem 5-Fachen des ULN sollte die Behandlung ebenfalls beendet werden. Patienten mit anhaltend erhöhten Serumtransaminasewerten sollten auf andere mögliche Ursachen untersucht werden. Eine Dosisanpassung eines gleichzeitig angewendeten Arzneimittels, von dem bekannt ist, dass es Auswirkungen auf die Leber hat, sollte in Betracht gezogen werden (z. B. Valproat und Clobazam) (siehe Abschnitt 4.5).

<u>Somnolenz und Sedierung</u>

Cannabidiol kann Schläfrigkeit und Sedierung verursachen, die häufiger zu Beginn der Behandlung auftreten und bei fortgesetzter Behandlung nachlassen können. Das Auftreten war bei Patienten, die gleichzeitig Clobazam erhalten, höher (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Andere ZNS-dämpfende Mittel, einschließlich Alkohol, können die Somnolenz und den Sedierungseffekt verstärken.

<u>Erhöhte Anfallshäufigkeit</u>

Wie bei anderen Antiepileptika kann es unter der Behandlung mit Cannabidiol zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Anfallshäufigkeit kommen, was möglicherweise eine Dosisanpassung von Cannabidiol und/oder den gleichzeitig angewendeten Antiepileptika oder ein Absetzen von Cannabidiol erforderlich macht, falls das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist. In den klinischen Phase-3-Studien, in denen LGS, DS sowie TSC untersucht wurden, war die beobachtete Häufigkeit des Status epilepticus zwischen der Cannabidiol- und der Placebo-Gruppe ähnlich.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Cannabidiol nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Vermindertes Gewicht

Cannabidiol kann zu Gewichtsverlust bzw. einer verminderten Gewichtszunahme führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit LGS, DS und TSC scheint dies dosisbezogen zu sein. In einigen Fällen wurde vermindertes Gewicht als unerwünschtes Ereignis gemeldet (siehe Tabelle 3). Verminderter Appetit und Gewichtsverlust können zu einem geringfügig verringerten Größenwachstum führen. Anhaltender Gewichtsverlust/fehlende Gewichtszunahme sollte regelmäßig überprüft werden, um die Fortsetzung der Behandlung mit Cannabidiol zu bewerten.

Sesamöl in der Formulierung

Dieses Arzneimittel enthält raffiniertes Sesamöl, das in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Benzylalkohol in der Formulierung

Dieses Arzneimittel enthält 0,0003 mg/ml Benzylalkohol, entsprechend 0,0026 mg pro Epidyolex-Höchstdosis (12,5 mg/kg Epidyolex pro Dosis (TSC) bei einem 70 kg schweren Erwachsenen).
Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Nicht untersuchte Populationen

Patienten mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Beeinträchtigungen wurden nicht in das klinische Entwicklungsprogramm für TSC aufgenommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4- oder CYP2C19-Induktoren

Der starke CYP3A4/2C19-induzierende Wirkstoff Rifampicin (600 mg einmal täglich angewendet) senkte die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und von 7-Hydroxy-Cannabidiol (7-OH-CBD, ein aktiver Metabolit von Cannabidiol) um etwa 30 % bzw. 60 %. Andere starke Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP2C19 wie Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan und Johanniskraut können bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und von 7-OH-CBD im gleichen Maße senken. Diese Änderungen können zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Cannabidiol führen. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

UGT-Inhibitoren

Cannabidiol ist ein Substrat für UGT1A7, UGT1A9 und UGT2B7. Es wurden keine formellen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Cannabidiol in Kombination mit UGT-Inhibitoren

durchgeführt. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um bekannte Inhibitoren dieser UGT handelt, Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Dosisverringerung von Cannabidiol und/oder des Inhibitors erforderlich sein.

Gleichzeitige Einnahme von Antiepileptika

Die Pharmakokinetik von Cannabidiol ist komplex und kann beim Patienten zu Wechselwirkungen mit gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika führen. Die Dosis von Cannabidiol und/oder die der gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika sollte(n) deshalb im Rahmen der regelmäßigen ärztlichen Überwachung eingestellt und der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Darüber hinaus sollte die Überwachung der Plasmakonzentrationen in Betracht gezogen werden.

Das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen begleitenden Antiepileptika wurde für Clobazam, Valproat, Stiripentol und Everolimus bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie untersucht. Obwohl keine formalen Arzneimittelwechselwirkungsstudien für andere Antiepileptika durchgeführt wurden, werden Phenytoin und Lamotrigin auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten abgehandelt.

Clobazam
Wenn Cannabidiol und Clobazam gemeinsam angewendet werden, treten bidirektionale PK-Wechselwirkungen auf. Auf der Grundlage einer Studie an gesunden Probanden können in Kombination mit Cannabidiol erhöhte Konzentrationen (3- bis 4-fach) von N-Desmethylclobazam (einem aktiven Metaboliten von Clobazam) auftreten, die wahrscheinlich durch eine CYP2C19-Hemmung verursacht werden, wobei die Clobazam-Werte nicht beeinflusst werden. Darüber hinaus gab es eine erhöhte Exposition gegenüber 7-OH-CBD, wodurch die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve (AUC) um 47 % zunahm (siehe Abschnitt 5.2). Erhöhte systemische Werte dieser Wirkstoffe können zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol und Clobazam erhöht das Vorkommen von Somnolenz und Sedierung im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn Clobazam zusammen mit Cannabidiol angewendet wird, sollte eine Verringerung der Clobazam-Dosis in Betracht gezogen werden, wenn Somnolenz oder Sedierung auftreten.

Valproat
Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol und Valproat erhöht das Vorkommen erhöhter Transaminaseenzymwerte (siehe Abschnitt 4.4). Der Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist unbekannt. Bei einem Auftreten klinisch signifikanter Anstiege der Transaminasen sollten Cannabidiol und/oder Valproat bei allen Patienten gleichzeitig verringert oder abgesetzt werden, bis ein Abklingen der erhöhten Transaminasewerte beobachtet wird (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen nicht genügend Daten vor, anhand derer das Risiko einer gleichzeitigen Anwendung von Cannabidiol mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln beurteilt werden könnte (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol und Valproat erhöht das Vorkommen von Diarrhö und vermindertem Appetit. Der Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist unbekannt.

Stiripentol
Als Cannabidiol in einer Studie mit gesunden Probanden mit Stiripentol kombiniert wurde, kam es zu einem Anstieg der Stiripentolwerte von 28 % bei der höchsten gemessenen Plasmakonzentration (C_{max}) und 55 % bei der AUC. Bei den Patienten waren die Auswirkungen jedoch geringer, mit einem Anstieg der Stiripentolspiegel von 17 % bei C_{max} und 30 % bei der AUC. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht untersucht worden. Der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden.

Phenytoin
Die Phenytoin-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol erhöht sein, da Phenytoin weitgehend über CYP2C9 metabolisiert wird, das *in vitro* durch Cannabidiol gehemmt wird. Es wurden keine klinischen Studien mit einer formellen Untersuchung dieser Wechselwirkung

durchgeführt. Phenytoin hat eine geringe therapeutische Breite. Daher ist bei der Einleitung einer Therapie mit einer Kombination aus Cannabidiol und Phenytoin Vorsicht geboten. Wenn Verträglichkeitsprobleme auftreten, sollte eine Verringerung der Dosis von Phenytoin erwogen werden.

Lamotrigin
Lamotrigin ist ein Substrat für UGT-Enzyme, einschließlich UGT2B7, das *in vitro* durch Cannabidiol gehemmt wird. Es wurden keine klinischen Studien mit einer formellen Untersuchung dieser Wechselwirkung durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol kann der Lamotriginspiegel erhöht sein.

Everolimus
Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol (zweimal täglich 12,5 mg/kg) mit dem P-gp- und CYP3A4-Substrat Everolimus (5 mg) in einer Studie mit gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der Everolimus-Exposition um das etwa 2,5-Fache sowohl bei C_{max} als auch bei AUC. Als Mechanismus für diese Wechselwirkung wird eine Hemmung des intestinalen P-gp-Effluxes vermutet, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Everolimus führt, da Cannabidiol die Midazolam-Exposition in einer anderen Interaktionsstudie nicht beeinflusste. Die Halbwertszeit von Everolimus wurde nicht beeinflusst, wodurch das Fehlen systemischer hemmender Effekte von Cannabidiol auf die P-gp- und CYP3A4-Aktivität bestätigt wird. Wenn Cannabidiol bei Patienten, die Everolimus einnehmen, eingeleitet wird, müssen die therapeutischen Wirkstoffspiegel von Everolimus überwacht und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Bei der Einführung von Everolimus bei Patienten, die eine gleichbleibende Dosis Cannabidiol einnehmen, wird eine niedrigere Anfangsdosis von Everolimus empfohlen, bei gleichzeitiger Überwachung der therapeutischen Wirkstoffspiegel.

<u>Potentielle Auswirkungen von Cannabidiol auf andere Arzneimittel</u>

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 und UGT2B7-Substrate
In-vivo-Daten aus der Verabreichung von Cannabidiol (zweimal täglich 750 mg) zeigten bei kontinuierlicher Einnahme der Erhaltungsdosis und gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Koffein (200 mg), einem empfindlichen CYP1A2-Substrat, eine im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Koffein um 15 % erhöhte Koffein-Exposition bei C_{max} und 95 % bei der AUC. Diese Daten deuten darauf hin, dass Cannabidiol ein schwacher CYP1A2-Inhibitor ist. Ähnlich geringe Zunahmen der Exposition lassen sich auch bei anderen empfindlichen CYP1A2-Substraten (z. B. Theophyllin oder Tizanidin) beobachten. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht untersucht worden. Der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden.

In-vitro-Daten prognostizieren Wechselwirkungen mit CYP2B6-Substraten (z.B. Bupropion, Efavirenz), Uridin-5'-Diphosphoglucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) (z. B. Diflunisal, Propofol, Fenofibrat) und UGT2B7 (z.B. Gemfibrozil, Morphin, Lorazepam) bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol. Es kann prognostiziert werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol auch klinisch signifikante Wechselwirkungen mit CYP2C8- (Repaglinid) - und CYP2C9-Substraten (z.B. Warfarin) verursacht.

In-vitro-Daten haben gezeigt, dass Cannabidiol CYP2C19 hemmt, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führen kann, die von diesem Isoenzym metabolisiert werden, wie Clobazam und Omeprazol. Bei gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln, die empfindliche CYP2C19-Substrate sind oder eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der potenziellen Hemmung der Enzymaktivität sollte eine Dosisverringerung der UGT1A9-, UGT2B7-, CYP2C8- und CYP2C9-Substrate als klinisch angemessen betrachtet werden, wenn bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol Nebenwirkungen auftreten. Da sowohl die Induktion als auch die Hemmung der Enzymaktivität möglich sind, sollte die Dosisanpassung der CYP1A2- und CYP2B6-Substrate in Betracht gezogen werden, soweit es klinisch angemessen ist.

In-vitro-Bewertung der Wechselwirkungen mit UGT-Enzymen
In-vitro-Daten legen nahe, dass Cannabidiol in klinisch relevanten Konzentrationen ein reversibler Inhibitor der UGT1A9- und UGT2B7-Aktivität ist. Der Metabolit 7-Carboxycannabidiol (7-COOH-CBD) ist *in vitro* auch ein Inhibitor der UGT1A1-, UGT1A4- und UGT1A6-vermittelten Aktivität. Eine Dosisverringerung der Substrate kann erforderlich sein, wenn Cannabidiol gleichzeitig mit den Substraten dieser UGTs verabreicht wird.

Empfindliche P-gp-Substrate bei oraler Anwendung
Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol mit oral angewendetem Everolimus, einem P-gp- und CYP3A4-Substrat, hat die Bioverfügbarkeit von Everolimus erhöht, was wahrscheinlich auf die Hemmung des intestinalen P-gp-Effluxes von Everolimus zurückzuführen ist. Die Exposition anderer oral verabreichter empfindlicher P-gp-Substrate (z. B. Sirolimus, Tacrolimus, Digoxin) kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol erhöhen. Sowohl eine therapeutische Arzneimittelüberwachung als auch eine Dosisreduktion anderer P-gp-Substrate sollten in Betracht gezogen werden, wenn diese oral und gleichzeitig mit Cannabidiol angewendet werden sollen.

Ethanol in der Formulierung

Jeder ml Epidyolex enthält 79 mg Ethanol, entsprechend 10 Vol-% wasserfreies Ethanol, d. h. bis zu 691,3 mg Ethanol pro Epidyolex-Einzelhöchstdosis (12,5 mg/kg) für einen 70 kg schweren Erwachsenen (9,9 mg Ethanol/kg). Bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg entspricht dies 17 ml Bier oder 7 ml Wein pro Dosis.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cannabidiol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cannabidiol während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus eindeutig.

Stillzeit

Es gibt keine klinischen Daten zum Vorkommen von Cannabidiol oder seiner Metaboliten in der Muttermilch, zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder den Auswirkungen auf die Milchproduktion.

Tierexperimentelle Studien zeigten toxikologische Veränderungen bei laktierenden Tieren, wenn die Mutter mit Cannabidiol behandelt wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine Humanstudien zur Ausscheidung von Cannabidiol in die Muttermilch vor. Da Cannabidiol stark an Proteine gebunden ist und wahrscheinlich ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, soll das Stillen während der Behandlung vorsichtshalber unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Cannabidiol auf die Fertilität beim Menschen vor.

Bei einer oralen Dosis von bis zu 150 mg Cannabidiol/kg/Tag wurde kein Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen oder weiblichen Ratten festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cannabidiol hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Somnolenz und Sedierung verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichende Erfahrung gesammelt haben, so dass sie abschätzen können, ob dadurch ihre entsprechenden Fähigkeiten beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die mit Cannabidiol im empfohlenen Dosisbereich von 10 bis 25 mg/kg/Tag berichtet wurden, sind unten aufgeführt.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Somnolenz, verminderter Appetit, Diarrhö, Fieber, Müdigkeit und Erbrechen.

Die häufigste Ursache für Behandlungsabbrüche war die Erhöhung der Transaminasen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Cannabidiol aus placebokontrollierten klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge dargestellt.

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen aus klinischen Studien**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Pneumonie[a], Harnwegsinfektion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Reizbarkeit, Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Somnolenz[a]
	Häufig	Lethargie, Krampfanfälle
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen
	Häufig	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	AST erhöht, ALT erhöht, GGT erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber, Müdigkeit
Untersuchungen	Häufig	vermindertes Gewicht

[a] Gruppierte Begriffe: **Pneumonie:** Pneumonie, Pneumonie RSV, Mykoplasmen-Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, virale Pneumonie, Aspirationspneumonie; **Somnolenz**: Somnolenz, Sedierung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hepatozelluläre Schädigung
Cannabidiol kann zu dosisbezogenen Erhöhungen der ALT- und AST-Werte führen (siehe Abschnitt 4.4).

In kontrollierten Studien zu LGS und DS (verabreichte Dosis 10 bzw. 20 mg/kg/Tag) und TSC (verabreichte Dosis 25 mg/kg/Tag) lag das Vorkommen von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei Patienten mit Cannabidiol -Behandlung bei 12 %, verglichen mit < 1 % bei Placebo-Patienten.
Bei weniger als 1 % der mit Cannabidiol behandelten Patienten lagen die ALT- bzw. AST-Werte bei mehr als dem 20-Fachen des ULN. Bei Patienten, die Cannabidiol einnahmen, gab es Fälle von erhöhten Transaminasewerten, die zu Krankenhausaufenthalten führten.

Risikofaktoren für hepatozelluläre Schädigung
Gleichzeitige Einnahme von Valproat und Clobazam, Cannabidiol-Dosis und erhöhte Transaminasewerte zum Ausgangszeitpunkt

Gleichzeitig eingenommenes Valproat und Clobazam
Bei mit Cannabidiol behandelten Patienten, die Dosen von 10, 20 sowie 25 mg/kg/Tag erhielten, lag das Vorkommen von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei Patienten, die gleichzeitig Valproat und Clobazam erhielten, bei 23 %, bei Patienten, die gleichzeitig Valproat (ohne Clobazam) einnahmen, bei 19 %, bei Patienten, die gleichzeitig Clobazam einnahmen (ohne Valproat), bei 3 % und bei Patienten, die keines der Arzneimittel einnahmen, bei 3 %.

Dosis
ALT-Erhöhungen von über dem Dreifachen des ULN wurden bei 15 % der Patienten, die 20 oder 25 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, verglichen mit 3 % bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, berichtet.
Das Risiko ansteigender ALT-Werte war bei höheren Dosierungen als den 25 mg/kg/Tag in der kontrollierten Studie bei TSC höher.

Erhöhte Transaminasewerte zum Ausgangszeitpunkt
In kontrollierten Studien (siehe Abschnitt 5.1) an Patienten, die 20 oder 25 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, lag die Häufigkeit von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei 29 % (80 % davon auf Valproat), wenn die ALT zu Studienbeginn über dem ULN lag, im Vergleich zu 12 % (89 % davon auf Valproat), wenn der ALT-Wert zu Studienbeginn im Normbereich lag. Bei insgesamt 5 % der Patienten (alle auf Valproat), die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, kam es zu ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN, wenn der ALT-Wert zu Studienbeginn über dem ULN-Wert lag, verglichen mit 3 % der Patienten (alle auf Valproat), bei denen der ALT-Wert zu Studienbeginn im Normbereich lag.

Somnolenz und Sedierung
In kontrollierten Studien zu LGS, DS und TSC mit Cannabidiol wurden Somnolenz- und Sedierungsereignisse (einschließlich Lethargie) (siehe Abschnitt 4.4) beobachtet, darunter bei 29 % der mit Cannabidiol behandelten Patienten (30 % der Patienten, die 20 oder 25 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen und 27 % der Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen). Diese unerwünschten Wirkungen wurden in der kontrollierten Studie zu TSC mit größerer Häufigkeit bei Dosierungen über 25 mg/kg/Tag beobachtet. Die Häufigkeit von Somnolenz und Sedierung (einschließlich Lethargie) war bei Patienten, die gleichzeitig Clobazam einnahmen, höher (43 % bei mit Cannabidiol behandelten Patienten, die Clobazam einnahmen, verglichen mit 14 % bei mit Cannabidiol behandelten Patienten, die kein Clobazam erhielten).

Krampfanfälle
In der kontrollierten Studie an TSC-Patienten wurde bei Dosen über 25 mg/kg/Tag eine erhöhte Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit einer Verschlechterung von Krampfanfällen beobachtet. Auch wenn kein eindeutiges Muster festgestellt werden konnte, spiegelten

die unerwünschten Ereignisse eine erhöhte Häufigkeit oder Stärke oder eine neue Art von Krampfanfällen wider. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Verschlechterung von Krampfanfällen lag bei Patienten, die 25 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, bei 11 % und bei 18 % bei Patienten, die Cannabidiol in einer Dosierung von mehr als 25 mg/kg/Tag einnahmen, im Vergleich zu 9 % bei Patienten, die Placebo einnahmen.

Vermindertes Gewicht
Cannabidiol kann zu Gewichtsverlust bzw. zu einer verminderten Gewichtszunahme führen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit LGS, DS bzw. TSC erscheint die Gewichtsverminderung dosisbezogen, da bei 21 % der Patienten, die 20 bzw. 25 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, eine Gewichtsverminderung von ≥ 5 % auftrat, verglichen mit 7 % bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten. In einigen Fällen wurde das verminderte Gewicht als unerwünschtes Ereignis berichtet (siehe Tabelle 3 oben). Verminderter Appetit und Gewichtsverlust können zu einem geringfügig verringerten Größenwachstum führen.

Diarrhö
Cannabidiol kann dosisabhängige Diarrhö verursachen. In kontrollierten Studien zu LGS und DS betrug die Häufigkeit von Diarrhö 13 % bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, und 21 % bei Patienten, die 20 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, im Vergleich zu 10 % bei Patienten, die Placebo erhielten. In einer kontrollierten Studie zu TSC lag die Häufigkeit von Diarrhö bei Patienten, die 25 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, bei 31 % und bei Patienten, die eine Dosis von mehr als 25 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, bei 56 %, im Vergleich dazu bei 25 % bei den Patienten, die Placebo erhielten.

In den klinischen Studien trat Diarrhö typischerweise erstmals in den ersten 6 Wochen der Behandlung mit Cannabidiol auf. Die mediane Dauer der Diarrhö betrug 8 Tage. Die Diarrhö führte bei 10 % der Patienten zu einer Verringerung der Cannabidiol-Dosis, bei 1 % der Patienten zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Einnahme und bei 2 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Hämatologische Anomalien
Cannabidiol kann zu einer Verringerung der Hämoglobin- und Hämatokritwerte führen. In Patienten mit LGS, DS bzw. TSC betrug die mittlere Abnahme des Hämoglobins vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung -0,36 g/dl bei Patienten, die mit 10, 20 oder 25 mg Cannabidiol/kg/Tag behandelt wurden. Eine entsprechende Abnahme des Hämatokrits wurde ebenfalls beobachtet, mit einer mittleren Veränderung von -1,3 % bei Patienten, die mit Cannabidiol behandelt wurden.

Bei siebenundzwanzig Prozent (27 %) der LGS- und DS-Patienten sowie 38 % der TSC-Patienten, die mit 25 mg Cannabidiol/kg/Tag behandelt wurden, trat im Verlauf der Studie eine neue, im Labor bestätigte Anämie auf (als normale Hämoglobinkonzentration zu Beginn der Studie, mit einem Messwert, der zu einem späteren Zeitpunkt unterhalb der unteren Normalgrenze lag, definiert).

Erhöhte Kreatininwerte
Cannabidiol kann zu einer Erhöhung des Serumkreatinins führen. Der Mechanismus wurde noch nicht bestimmt. In kontrollierten Studien an gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit LGS, DS bzw. TSC wurde innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Cannabidiol ein Anstieg des Serumkreatinins um etwa 10 % beobachtet. Bei gesunden Erwachsenen war der Anstieg reversibel. Die Reversibilität wurde in Studien mit LGS, DS bzw. TSC nicht bewertet.

Pneumonie
In kontrollierten Studien zu Cannabidiol bei Patienten mit LGS, DS oder TSC wurden Pneumonien beobachtet, darunter bei 6 % der mit Cannabidiol behandelten Patienten im Vergleich zu 1 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Erfahrungen mit höheren Dosen als der empfohlenen therapeutischen Dosis sind begrenzt. Bei gesunden erwachsenen Probanden, die eine Einzeldosis von 6.000 mg erhielten, wurde von leichter Diarrhö und Somnolenz berichtet. Dies entspricht einer Dosis von über 85 mg/kg für einen 70 kg schweren Erwachsenen. Diese Nebenwirkungen bildeten sich nach dem Ende der Studie zurück.

Verhalten bei einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient beobachtet werden und eine geeignete symptomatische Behandlung, einschließlich der Überwachung der Vitalfunktionen, sollte durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika; ATC-Code: N03AX24

Wirkmechanismus

Die genauen Mechanismen der antikonvulsiven Wirkung von Cannabidiol beim Menschen sind nicht bekannt. Cannabidiol übt seine antikonvulsive Wirkung nicht durch Wechselwirkungen mit Cannabinoidrezeptoren aus. Cannabidiol reduziert die neuronale Übererregbarkeit mittels der Modulation von intrazellulärem Kalzium über den G-Protein-gekoppelten Rezeptor 55 (GPR55) und der transienten Rezeptor-Potential-Kationenkanäle der Unterfamilie V1 (TRPV1) sowie der Modulation der Adenosin-vermittelten Signalgebung durch Hemmung der intrazellulären Aufnahme von Adenosin über den equilibrativen Nucleosidtransporter 1 (ENT1).

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten besteht eine potenzielle additive antikonvulsive Wirkung der bidirektionalen pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen Cannabidiol und Clobazam, die zu einem Anstieg der jeweiligen aktiven Metaboliten 7-OH-CBD (auf das ungefähr 1,5-Fache) und N-CLB (auf das ungefähr 3-Fache) in den Blutwerten führt (siehe Abschnitte 4.5, 5.1 und 5.2).

Klinische Wirksamkeit

Zusatztherapie bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)
Die Wirksamkeit von Cannabidiol als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudien (GWPCARE3 und GWPCARE4) untersucht. Jede Studie bestand aus einem 4-wöchigen Ausgangszeitraum, einem 2-wöchigen Titrationszeitraum und einem 12-wöchigen Erhaltungszeitraum. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 15 Jahre, und 94 % der Patienten nahmen 2 oder mehr Antiepileptika gleichzeitig während der Studie ein. Die in beiden Studien am häufigsten verwendeten gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika (> 25 % der Patienten) waren Valproat, Clobazam, Lamotrigin, Levetiracetam und Rufinamid. Ungefähr 50 % der

Patienten nahmen gleichzeitig Clobazam ein. Die Mehrheit der Patienten, die kein Clobazam einnahmen, hatte zuvor Clobazam eingenommen und dann die Behandlung abgebrochen.

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Sturzanfälle pro 28 Tage über den Behandlungszeitraum in der Cannabidiol-Gruppe im Vergleich zu Placebo gegenüber dem Ausgangswert. Sturzanfälle sind als atonische, tonische oder tonisch-klonische Anfälle, die zu einem Sturz oder einer Verletzung führten oder hätten führen können, definiert. Wichtige sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten, bei denen die Häufigkeit der Sturzanfälle um mindestens 50 % gesunken war, die prozentuale Veränderung der Gesamtkrampfanfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert und der allgemeine Eindruck der eingetretenen Veränderungen des Patienten/der Pflegeperson (Subject/Caregiver Global Impression of Change) bei ihrem letzten Besuch.

Subgruppenanalysen wurden zu mehreren Faktoren durchgeführt, einschließlich gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse von Patienten, die mit Clobazam behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die ohne Clobazam behandelt wurden, zeigten, dass eine verbleibende statistische Unsicherheit hinsichtlich der Wirkung von Cannabidiol bei Patienten besteht, die kein Clobazam einnehmen. Bei dieser Patientengruppe wurde die Wirksamkeit nicht nachgewiesen.

In Tabelle 4 sind der primäre Endpunkt der prozentualen Verringerung der Sturzanfälle gegenüber dem Ausgangswert und die wichtige sekundäre Ergebnisgröße für den Anteil der Patienten mit einer mindestens 50 %igen Verringerung der Häufigkeit von Sturzanfällen sowie die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für diese Ergebnisgrößen bei Patienten, die gleichzeitig mit Clobazam behandelt wurden, zusammengefasst.

Tabelle 4: Primäre und wichtige sekundäre Ergebnisgrößen (≥ 50 % Ansprechen) sowie Subgruppenanalysen in LGS-Studien

		Gesamt	n	Subgruppe mit Clobazam	n
STURZANFÄLLE PRO 28 TAGE					
Prozentuale Verringerung gegenüber dem Ausgangswert [a]					
GWPCARE3	Placebo	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/Tag	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/Tag	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Placebo	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/Tag	43,9 %	86	62,4 %	42
Unterschied oder prozentuale Verringerung im Vergleich zu Placebo (95 % KI), p-Wert[b])					
GWPCARE3	10 mg/kg/Tag	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %, 49,2 %) p = 0,0355[c]	
	20 mg/kg/Tag	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %, 66,8 %) p < 0,0001[c]	
GWPCARE4	20 mg/kg/Tag	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %, 59,6 %) p < 0,0001[c]	
≥ 50 % VERRINGERUNG DER STURZANFÄLLE (ANSPRECHENSANALYSE)					
Anteil der ≥ 50 % ansprechenden Behandelten, p-Wert[d]					
GWPCARE3	Placebo	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/Tag	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584[c]	37
	20 mg/kg/Tag	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021[c]	36
GWPCARE4	Placebo	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/Tag	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140[c]	42

KI = 95 % Konfidenzintervall

[a] Die Daten für die gesamte Studienpopulation sind als mediane prozentuale Verringerung gegenüber dem Ausgangswert angegeben. Die Daten für die Subgruppe mit Clobazam werden als prozentuale Verringerung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt, die aus einer negativen binomialen Regressionsanalyse geschätzt wurde.

[b] Die Gesamtdaten werden als geschätzter medianer Unterschied und p-Wert aus einem Wilcoxon-Rangsummen-Test dargestellt. Die Daten für die Subgruppen mit und ohne Clobazam werden aus einer negativen binomialen Regressionsanalyse geschätzt.

[c] Nominaler p-Wert.

[d] Der Gesamt-p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die nominalen p-Werte für die Subgruppen mit und ohne Clobazam basieren auf logistischen Regressionsanalysen.

Weitere sekundäre Ergebnisgrößen in der Patientensubgruppe, die gleichzeitig mit Clobazam behandelt wurde

Cannabidiol war mit einem Anstieg des Prozentsatzes der Patienten verbunden, bei denen während der Behandlungsdauer in jeder Studie eine Verringerung der Häufigkeit der Sturzanfälle um mindestens 75 % auftrat (11 % bei 10 mg Cannabidiol/kg/Tag, 31 % bis 36 % bei 20 mg Cannabidiol/kg/Tag, 3 % bis 7 % bei Placebo).

In jeder Studie wurde bei Patienten, die Cannabidiol erhielten, eine größere mediane prozentuale Verringerung der Krampfanfälle insgesamt im Vergleich zu Placebo festgestellt (53 % bei

10 mg/kg/Tag, 64 % bis 66 % bei 20 mg/kg/Tag, 25 % für die jeweilige Placebogruppe; p = 0,0025 bei 10 mg/kg/Tag und p < 0,0001 für die jeweilige Gruppe bei 20 mg/kg/Tag gegenüber Placebo).

Eine stärkere Verbesserung des Gesamtzustands, gemessen anhand der Global Impression of Change-Werte beim letzten Besuch, wurde von Pflegepersonen und Patienten mit beiden Cannabidiol-Dosen berichtet (76 % bei 10 mg/kg/Tag, 80 % für die jeweilige Gruppe bei 20 mg/kg/Tag, 31 % bis 46 % bei Placebo; p = 0,0005 bei 10 mg/kg/Tag und p < 0,0001 und 0,0003 bei 20 mg/kg/Tag gegenüber Placebo).

Im Vergleich zu Placebo ging Cannabidiol während des Behandlungszeitraums in jeder Studie mit einer Zunahme der Anzahl anfallfreier Tage einher, was 3,3 Tagen pro 28 Tagen (10 mg/kg/Tag) und 5,5 bis 7,6 Tagen pro 28 Tagen (20 mg/kg/Tag) entsprach.

Zusatztherapie bei Patienten mit Dravet-Syndrom
Die Wirksamkeit von Cannabidiol als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudien (GWPCARE2 und GWPCARE1) bewertet. Jede Studie bestand aus einem 4-wöchigen Ausgangszeitraum, einem 2-wöchigen Titrationszeitraum und einem 12-wöchigen Erhaltungszeitraum. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 9 Jahre und 94 % nahmen während der Studie 2 oder mehr Antiepileptika gleichzeitig ein. Die in beiden Studien am häufigsten verwendeten gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika (> 25 % der Patienten) waren Valproat, Clobazam, Stiripentol und Levetiracetam. Ungefähr 65 % der Patienten nahmen gleichzeitig Clobazam ein. Die Mehrheit der Patienten, die kein Clobazam einnahmen, hatte zuvor Clobazam eingenommen und dann die Behandlung abgebrochen.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Häufigkeit von konvulsiven Krampfanfällen während des Behandlungszeitraums (1. Tag bis zum Ende des auswertbaren Zeitraums) im Vergleich zum Ausgangswert (GWPCARE2) und die prozentuale Veränderung des prozentualen Anteils an konvulsiven Krampfanfällen pro 28 Tage über den Behandlungszeitraum (GWPCARE1) in den Cannabidiol-Gruppen im Vergleich zu Placebo. Als konvulsive Krampfanfälle wurden atonische, tonische, klonische und tonisch-klonische Anfälle definiert. Wichtige sekundäre Endpunkte bei GWPCARE2 waren der Anteil der Patienten, bei denen die Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um mindestens 50 % gesunken war, die Änderung der Häufigkeit der Krampfanfälle insgesamt, sowie der allgemeine Eindruck der eingetretenen Veränderungen der Pflegeperson (Caregiver Global Impression of Change) beim letzten Besuch. Der wichtige sekundäre Endpunkt bei GWPCARE1 war der Anteil der Patienten mit einer Verringerung der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um mindestens 50 %.

Subgruppenanalysen wurden zu mehreren Faktoren durchgeführt, einschließlich gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse von Patienten, die mit Clobazam behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die ohne Clobazam behandelt wurden, zeigten, dass eine verbleibende statistische Unsicherheit hinsichtlich der Wirkung von Cannabidiol bei Patienten besteht, die kein Clobazam einnehmen. Bei dieser Patientengruppe wurde die Wirksamkeit nicht nachgewiesen.

In Tabelle 5 sind der primäre Endpunkt der prozentualen Verringerung der konvulsiven Krampfanfälle gegenüber dem Ausgangswert und das wichtige sekundäre Maß für den Anteil der Patienten mit einer mindestens 50 %igen Verringerung der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle sowie die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für diese Endpunktmessungen bei Patienten, die gleichzeitig mit Clobazam behandelt wurden, zusammengefasst.

Tabelle 5: Primäre und wichtige sekundäre Ergebnisgrößen (≥ 50 % Ansprechen) sowie Subgruppenanalysen in DS-Studien

		Gesamt	n	Subgruppe mit Clobazam	n
KRAMPFANFÄLLE PRO 28 TAGE					
Prozentuale Verringerung gegenüber dem Ausgangswert [a]					
GWPCARE2	Placebo	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/Tag	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/Tag	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Placebo	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/Tag	38,9 %	61	53,6 %	40
Unterschied oder prozentuale Verringerung im Vergleich zu Placebo (95 % KI), p-Wert[b]					
GWPCARE2	10 mg/kg/Tag	29,8 % (8,4 %, 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %, 54,5 %) p = 0,0042[c]	
	20 mg/kg/Tag	25,7 % (2,9 %, 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %, 50,4 %) p = 0,0297[c]	
GWPCARE1	20 mg/kg/Tag	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %, 60,4 %) p = 0,0032[c]	
≥ 50 % VERRINGERUNG DER KONVULSIVEN KRAMPFANFÄLLE (ANSPRECHENSANALYSE)					
Anteil der ≥ 50 % ansprechenden Behandelten, p-Wert[d]					
GWPCARE2	Placebo	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/Tag	43,9 % p = 0,0332	66	55,6 % p = 0,0623[c]	45
	20 mg/kg/Tag	49,3 % p = 0,0069	67	62,5 % p = 0,0130[c]	40
GWPCARE1	Placebo	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/Tag	42,6 % p = 0,0784	61	47,5 % p = 0,0382[c]	40

KI = 95 % Konfidenzintervall

[a] Für die Studie GWPCARE1 werden die Gesamtdaten als mediane prozentuale Verringerung gegenüber dem Ausgangswert angegeben. Die Daten für die Studie GWPCARE2 und die Subgruppe mit Clobazam werden als prozentuale Verringerung gegenüber dem Ausgangswert angegeben, die aus einer negativen binomialen Regressionsanalyse geschätzt wurde.

[b] Für die Studie GWPCARE1 werden die Gesamtdaten als geschätzter medianer Unterschied und einem p-Wert aus einem Wilcoxon-Rangsummen-Test angegeben. Die Daten für die Studie GWPCARE2 und die Subgruppe mit Clobazam wurden aus einer negativen binomialen Regressionsanalyse geschätzt.

[c] Nominaler p-Wert.

[d] Der Gesamt-p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Der nominale p-Wert für die Subgruppe mit Clobazam basiert auf logistischen Regressionsanalysen.

Weitere sekundäre Ergebnisgrößen in der Patientensubgruppe, die gleichzeitig mit Clobazam behandelt wurde

Cannabidiol war mit einem Anstieg des Prozentsatzes der Patienten verbunden, bei denen während der Behandlungsdauer in jeder Studie eine Verringerung der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um mindestens 75 % auftrat (36 % bei 10 mg Cannabidiol/kg/Tag, 25 % bei der jeweiligen Cannabidiol-Gruppe bei 20 mg/kg/Tag, 10 % bis 13 % bei Placebo).

In jeder Studie wurde bei Patienten, die Cannabidiol erhielten, eine größere mediane prozentuale Verringerung der Krampfanfälle insgesamt im Vergleich zu Placebo festgestellt (66 % bei 10 mg/kg/Tag, 54 % bis 58 % bei 20 mg/kg/Tag, 27 % bis 41 % Placebo; p = 0,0003 bei 10 mg/kg)/Tag und p = 0,0341 und 0,0211 bei 20 mg/kg/Tag gegenüber Placebo).

Eine stärkere Verbesserung des Gesamtzustands, gemessen anhand der Global Impression of Change-Werte beim letzten Besuch, wurde von Pflegepersonen und Patienten mit beiden

Cannabidiol-Dosen berichtet (73 % bei 10 mg/kg/Tag, 62 % bis 77 % bei 20 mg/kg/Tag, 30 % bis 41 % bei Placebo; p = 0,0009 bei 10 mg/kg/Tag und p = 0,0018 und 0,0136 bei 20 mg/kg/Tag gegenüber Placebo).

Im Vergleich zu Placebo ging Cannabidiol während des Behandlungszeitraums in jeder Studie mit einer Zunahme der Anzahl konvulsiv anfallfreier Tage einher, was 2,7 Tagen pro 28 Tagen (10 mg/kg/Tag) und 1,3 bis 2,2 Tagen pro 28 Tagen (20 mg/kg/Tag) entsprach.

Erwachsene
Die Population in den Studien GWPCARE2 und GWPCARE1 bestand überwiegend aus pädiatrischen Patienten, mit nur 5 erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren (1,6 %). Daher wurden nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in der erwachsenen DS-Population erhoben.

Dosis-Wirkungsbeziehung
Da es in den LGS- und DS-Studien keine konsistente Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag gab, sollte Cannabidiol zunächst auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/Tag titriert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei einzelnen Patienten kann je nach Nutzen-Risiko-Bewertung eine Titration bis zu einer Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Open Label Ergebnisse

In beiden randomisierten LGS-Studien wurden 99,5 % der Patienten (n = 366), die bis zum Ende an der Studie teilgenommen hatten, in die Langzeit-Open-Label-(OLE)-Verlängerungsstudie (GWPCARE5) aufgenommen. Die mediane prozentuale Verringerung der Häufigkeit der Sturzanfälle in der Subgruppe der LGS-Patienten, die 37 bis 48 Wochen lang gleichzeitig mit Clobazam behandelt wurden (n = 168), betrug von der 1. bis 12. Woche (n = 168) 71 % gegenüber dem Ausgangswert, was bis zur 37. bis 48. Woche mit einer medianen prozentualen Verringerung der Häufigkeit der Sturzanfälle von 62 % aufrechterhalten wurde.

In beiden randomisierten DS-Studien wurden 97,7 % der Patienten (n = 315), die bis zum Ende an der Studie teilgenommen hatten, in GWPCARE5 aufgenommen. Die mediane prozentuale Abnahme der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle in der Subgruppe der DS-Patienten, die 37 bis 48 Wochen lang gleichzeitig mit Clobazam behandelt wurden (n = 148), betrug von der 1. bis 12. Woche (n = 148) 64 % gegenüber dem Ausgangswert, was bis zur 37. bis 48. Woche mit einer medianen prozentualen Verringerung der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle von 58 % aufrechterhalten wurde.

Begleitende Therapie bei Patienten mit Tuberöser Sklerose (TSC)
Die Wirksamkeit von Cannabidiol (25 und 50 mg/kg/Tag) als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie (GWPCARE6) untersucht. Die Studie bestand aus einem 4-wöchigen Ausgangszeitraum, einem 4-wöchigen Titrationszeitraum sowie einem 12-wöchigen Erhaltungszeitraum (16-wöchiger Behandlungs- und Hauptauswertungszeitraum).

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 14 Jahre und alle Patienten außer einem nahmen während der Studie ein oder mehrere Antiepileptika gleichzeitig ein. Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika (> 25 % der Patienten) waren Valproat (45 %), Vigabatrin (33 %), Levetiracetam (29 %) und Clobazam (27 %).

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Anzahl der Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC über den Behandlungszeitraum (Erhaltung und Titration) in der Cannabidiol-Gruppe im Vergleich zu Placebo jeweils gegenüber dem Ausgangswert. Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC wurden als fokale motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung, fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung, fokale Anfälle, die sich zu beidseitigen generalisierten krampfartigen Anfällen entwickeln, und generalisierte Anfälle (tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle) definiert. Wichtige sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit einer mindestens

50-prozentigen Verringerung der Häufigkeit der Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC, der allgemeine Eindruck der eingetretenen Veränderungen des Patienten/der Pflegeperson (Subject/Caregiver Global Impression of Change) bei ihrem letzten Besuch sowie die prozentuale Veränderung der Gesamtkrampfanfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert.

Es wurde gezeigt, dass 50 mg Cannabidiol/kg/Tag die Anfallshäufigkeit in einem ähnlichen Maß verringert wie 25 mg Cannabidiol/kg/Tag. Allerdings ging diese Dosis im Vergleich zu 25 mg Cannabidiol/kg/Tag mit mehr Nebenwirkungen einher, weshalb die empfohlene Höchstdosis 25 mg/kg/Tag beträgt.

In Tabelle 6 sind der primäre Endpunkt der prozentualen Verringerung der Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC gegenüber dem Ausgangswert und die wichtige sekundäre Ergebnisgröße für den Anteil der Patienten mit einer mindestens 50 %igen Verringerung der Häufigkeit von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC für die empfohlene Höchstdosis von 25 mg/kg/Tag zusammengefasst.

Tabelle 6: **Primäre und wichtige sekundäre Ergebnisgrößen (≥ 50 % Ansprechen) in TSC-Studien (Gesamtpatientenpopulation)**

	Studie GWPCARE6	
	25 mg Cannabidiol/kg/Tag (n = 75)	**Placebo** (n = 76)
Primärer Endpunkt –Prozentuale Verringerung der Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC [a]		
Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC **Prozentuale Verringerung gegenüber dem Ausgangswert** ***Prozentuale Verringerung im Vergleich zu Placebo*** 95 % KI p-Wert	48,6 % 30,1 % 13,9 %, 43,3 % 0,0009	26,5 %
Wichtiger sekundärer Endpunkt - ≥ 50 %ige VERRINGERUNG der Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC (ANSPRECHENSANALYSE)		
Prozentualer Anteil der Patienten mit einer über ≥ 50 %igen Verringerung p-Wert [b]	36 % 0,0692	22,4 %

KI = 95 % Konfidenzintervall
[a] Die Daten für die Studie GWPCARE6 werden als prozentuale Verringerung gegenüber dem Ausgangswert angegeben, die aus einer negativen binomialen Regressionsanalyse geschätzt wurden.
[b] Der Gesamt-p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Subgruppenanalysen mit und ohne Clobazam-Behandlung

In der GWPCARE6-Studie nahmen 22,7 % der TSC-Patienten in der Gruppe mit 25 mg/kg/Tag und 32,9 % in der Placebogruppe zusätzlich Clobazam ein. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse entsprechend der Clobazam-Einnahme zeigten additive antikonvulsive Wirkungen von Cannabidiol in Anwesenheit von Clobazam.

In der Subgruppe der Patienten, die zusätzlich mit Clobazam behandelt wurden, trat bei den Patienten, die 25 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, eine 61,1 %ige Verringerung der Häufigkeit der Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC gegenüber den Ausgangswert auf, verglichen mit 27,1 %

in der Placebogruppe, basierend auf der Grundlage einer negativen binomialen Regressionsanalyse. Im Vergleich zu Placebo ging Cannabidiol mit einer 46,6 %igen Verringerung (nominell p = 0,0025) der Häufigkeit der Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC einher (95 % KI: 20,0 %, 64,4 %).

In der Subgruppe der Patienten, die ohne die zusätzliche Einnahme von Clobazam behandelt wurden, trat bei den Patienten, die 25 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, eine 44,4 %ige Verringerung der Häufigkeit von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC gegenüber dem Ausgangswert auf, verglichen mit einer 26,2 %igen Verringerung in der Placebogruppe, basierend auf der Grundlage einer negativen binomialen Regressionsanalyse. Im Vergleich zu Placebo ging Cannabidiol mit einer 24,7 %igen Verringerung (nominell p = 0,0242) der Häufigkeit von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC einher (95 % KI: 3,7 %, 41,1 %).

Weitere sekundäre Endpunkte bei 25 mg Cannabidiol/kg/Tag (gesamte Patientenpopulation)

Cannabidiol ging mit einem Anstieg des Prozentsatzes der Probanden (16,0 %), bei denen während des Behandlungszeitraums eine Verringerung der Häufigkeit von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC um 75 % oder mehr auftrat, einher, verglichen mit der Placebogruppe (0 %).

Bei Patienten, die Cannabidiol erhielten, war die prozentuale Verringerung der Gesamtzahl der Anfälle (48,1 %) im Vergleich zu Placebo (26,9 %) größer.

Die Global Impression of Change-Werte beim letzten Besuch wurden von Pflegepersonen und Patienten berichtet. Bei 68,6 % der Patienten in der Cannabidiolgruppe trat eine Verbesserung auf, in der Placebogruppe waren es dagegen 39,5 %.

Im Vergleich zu Placebo ging Cannabidiol während des Behandlungszeitraums mit einer Zunahme der Anzahl der Tage einher, an denen keine Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC auftraten, was 2,82 Tagen pro 28 Tagen entsprach.

Die Auswirkung von Cannabidiol auf infantile/epileptische Spasmen im Zusammenhang mit TSC wurde nicht vollumfänglich untersucht.

Open-Label-Daten

Von den 201 Patienten, die bis zum Ende an der GWPCARE6-Studie teilnahmen, wurden 99,0 % (199 Patienten) in die OLE-Studie aufgenommen. Die mediane modale Dosierung betrug 25 mg/kg/Tag und die mediane Behandlungsdauer 90 Wochen (Zeitraum: 2,6–209 Wochen). In der OLE-Studie betrug die mediane prozentuale Verringerung der Häufigkeit von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC gegenüber dem Ausgangswert 54 % in der 1. bis 12. Woche (n = 199), was bis zur 85.–96. Woche (n = 98) mit einer medianen prozentualen Verringerung der Häufigkeit von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC von 75 % gegenüber dem Ausgangswert beibehalten wurde.

Missbrauch

In einer Studie zu potenziellem Missbrauchspotential führte die akute Anwendung von Cannabidiol bei nicht abhängigen erwachsenen gelegentlichen Drogenkonsumenten in therapeutischen und supratherapeutischen Dosen zu geringen Antworten auf positive subjektive Messgrößen wie „Verlangen“ (Drug Liking) und „Wunsch nach Wiederholung“ (Take Drug Again). Im Vergleich zu Dronabinol (synthetisches THC) und Alprazolam hat Cannabidiol ein geringes Missbrauchspotenzial.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cannabidiol eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit LGS, DS bzw. TSC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zur GWPCARE6 Studie, die an Patienten mit TSC durchgeführt wurde, gehörten 8 Kinder im Alter von 1 bis 2 Jahren in allen Behandlungsgruppen. Auch wenn die Datenlage begrenzt ist, waren der beobachtete Behandlungseffekt und die Verträglichkeit ähnlich wie bei Patienten im Alter von 2 Jahren und darüber, jedoch wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik bei Kindern unter 2 Jahren nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cannabidiol erscheint rasch im Plasma, wobei die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration im Steady-State 2,5 bis 5 Stunden beträgt.

Steady-State-Plasmakonzentrationen auf der Grundlage der Konzentrationen vor Dosierung (C_{Min}) wurden innerhalb von 2-4 Tagen bei einer zweimal täglichen Einnahme erreicht. Das schnelle Erreichen des Steady-State hängt mit dem mehrphasigen Eliminierungsprofil des Arzneimittels zusammen, bei dem die terminale Elimination nur einen kleinen Bruchteil der Clearance des Arzneimittels darstellt.

Die gleichzeitige Einnahme von Cannabidiol (750 oder 1500 mg) mit einer Mahlzeit mit hohem Fett-/Kaloriengehalt erhöhte bei einer Studie mit gesunden Probanden die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption (5-fache Erhöhung von C_{max} und 4-fache Erhöhung der AUC) und verringerte die Gesamtvariabilität der Exposition im Vergleich zum nüchternen Zustand bei gesunden Probanden. Obwohl die Auswirkung bei einer fettarmen/kalorienarmen Mahlzeit etwas geringer ist, ist die Erhöhung der Exposition immer noch deutlich (C_{max} um das 4-Fache, AUC um das 3-Fache). Darüber hinaus erhöhte die Einnahme von Cannabidiol mit Kuhmilch die Exposition bei C_{max} um etwa das 3-Fache und die AUC um das 2,5-Fache. Die Einnahme von Cannabidiol mit Alkohol führte ebenfalls zu einer erhöhten Exposition gegenüber Cannabidiol, mit einer 63 % höheren AUC.

In den randomisierten kontrollierten Studien war der Zeitpunkt der Einnahme von Cannabidiol in Bezug auf die Mahlzeiten nicht eingeschränkt. Bei Patienten zeigte sich außerdem, dass eine fettreiche Mahlzeit die Bioverfügbarkeit von Cannabidiol erhöht (um das 3-Fache). Dieser Anstieg war moderat, wenn die Art der Mahlzeit nicht vollständig bekannt war, d.h. eine 2,2-fache Erhöhung der relativen Bioverfügbarkeit.

Zur Minimierung der Variabilität der Bioverfügbarkeit von Cannabidiol beim einzelnen Patienten sollte die Einnahme von Cannabidiol in Bezug auf die Nahrungsaufnahme einschließlich einer ketogenen Diät (fettreiche Mahlzeit) standardisiert werden, d.h. die Einnahme von Epidyolex sollte konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen. Bei einer Einnahme mit Nahrungsaufnahme sollte wenn möglich eine ähnliche Zusammensetzung der Nahrung berücksichtigt werden.

Verteilung

In vitro waren > 94 % von Cannabidiol und dessen Metaboliten der Phase I an Plasmaprotein mit bevorzugter Bindung an menschliches Serumalbumin gebunden.
Das scheinbare Verteilungsvolumen lag bei gesunden Probanden nach oraler Einnahme mit 20.963 l bis 42.849 l und höher als das gesamte Körperwasser, was auf eine weite Verteilung von Cannabidiol schließen lässt.

Biotransformation und Elimination

Die Halbwertszeit von Cannabidiol im Plasma betrug nach zweimal täglicher Einnahme über 7 Tage durch gesunde Probanden 56–61 Stunden.

Verstoffwechselung
Cannabidiol wird weitgehend in der Leber über CYP450-Enzyme und die UGT-Enzyme metabolisiert. Die wichtigsten CYP450-Isoformen, die für den Phase-I-Metabolismus von Cannabidiol zuständig sind, sind CYP2C19 und CYP3A4. Die für die Phase-II-Konjugation von Cannabidiol verantwortlichen UGT-Isoformen sind UGT1A7, UGT1A9 und UGT2B7.
Studien an gesunden Probanden haben gezeigt, dass es im Vergleich zu extensiven Metabolisierern keine großen Unterschiede bei der Plasmaexposition von Cannabidiol bei intermediären und ultraschnellen CYP2C19-Metabolisierern gab.
Die in Standard-*in-vitro*-Assays identifizierten Phase-I-Metaboliten waren 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD und 6-OH-CBD (ein eher unbedeutender zirkulierender Metabolit).
Nach mehrfacher Gabe von Cannabidiol zirkuliert der 7-OH-CBD-Metabolit (aktiv in einem präklinischen Anfallsmodell) im menschlichen Plasma in niedrigeren Konzentrationen als der Ausgangswirkstoffs Cannabidiol (ca. 40 % der CBD-Exposition), bezogen auf die AUC.

Elimination
Die Plasma-Clearance von Cannabidiol nach einer einmaligen Dosis von 1.500 mg Cannabidiol beträgt etwa 1.111 l/h. Cannabidiol wird hauptsächlich durch Metabolisierung in der Leber und im Darm abgebaut und mit dem Stuhl ausgeschieden, wobei die Ausscheidung des Ausgangswirkstoffs über die Nieren nur eine untergeordnete Rolle spielt.
Cannabidiol interagiert nicht so mit den wichtigsten Nieren- und Lebertransportern, dass es zu relevanten Arzneimittelwechselwirkungen käme.

Linearität

Die C_{max} - und AUC-Werte von Cannabidiol liegen im therapeutischen Dosisbereich (10-25 mg/kg/Tag) nahe dosisproportional. Nach einer einmaligen Einnahme nimmt die Exposition über den Bereich von 750 - 6.000 mg weniger als dosisproportional zu, was darauf hindeutet, dass die Resorption von Cannabidiol möglicherweise sättigbar ist. Eine mehrfache Einnahme bei TSC-Patienten deutete ebenfalls darauf hin, dass die Resorption bei Dosen über 25 mg/kg/Tag sättigbar ist.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Einfluss von Alter, Gewicht, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit
Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass es keine klinisch relevanten Auswirkungen des Alters, des Körpergewichts, des Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit auf die Cannabidiol-Exposition gab.

Ältere
Die Pharmakokinetik von Cannabidiol wurde nicht bei Personen über 74 Jahre untersucht.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Cannabidiol wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht.

Eine kleine Anzahl von Patienten < 2 Jahren mit behandlungsresistenter Epilepsie (einschließlich TSC, LGS and DS) erhielt in klinischen Studien sowie in einem erweiterten Zugangsprogramm Cannabidiol.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Nach der Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg Cannabidiol durch Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Auswirkungen auf die C_{max} oder AUC von Cannabidiol beobachtet. Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium wurden nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Nach der Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg Cannabidiol durch Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wurden keine Auswirkungen auf die Exposition von Cannabidiol oder Metaboliten beobachtet.

Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung zeigten höhere Plasmakonzentrationen von Cannabidiol (etwa 2,5–5,2-fach höhere AUC im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion). Cannabidiol sollte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen. Die Dosistitration sollte wie in Abschnitt 4.2 beschrieben durchgeführt werden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehung(en)

Bei LGS

Bei Patienten mit LGS zeigte eine populationspharmakokinetische pharmakodynamische (PK/PD-) Modellierung das Vorhandensein einer Beziehung zwischen der Expositionswirksamkeit und der Wahrscheinlichkeit einer ≥ 50 %igen Verringerung der Häufigkeit von Sturzanfällen über den gesamten untersuchten Cannabidiol-Dosisbereich (0 [Placebo], 10 und 20 mg/kg/Tag). Es bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen der abgeleiteten AUC von Cannabidiol und der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens von ≥ 50 %. Die Analyse der Ansprechrate zeigte auch eine Korrelation in der Beziehung zwischen Exposition und Ansprechen beim aktiven Metaboliten von Cannabidiol (7-OH-CBD). Die PK/PD-Analyse zeigte auch, dass die systemische Exposition gegenüber Cannabidiol auch mit einigen unerwünschten Ereignissen korrelierte, nämlich erhöhten ALT- und AST-Werten, Diarrhö, Müdigkeit, GGT, Appetitlosigkeit, Hautausschlag und Somnolenz (siehe Abschnitt 4.8). Clobazam (separate Analyse) war eine signifikante Kovariate, die zu einer möglichen Erhöhung von GGT, einer Abnahme der Appetitlosigkeit und einer Zunahme von Somnolenz führte.

Bei TSC

Bei TSC-Patienten gibt es keine Beziehung zwischen Exposition und Ansprechen basierend auf Wirksamkeitsendpunkten, da die bewerteten Dosen am oberen Ende des Dosis-Wirkungs-Spektrums liegen. Es wurde jedoch eine Beziehung zwischen Exposition und Ansprechen für den 7-OH-CBD-Metaboliten in Bezug auf die AST-Erhöhung ermittelt. Es wurden keine weiteren PK/PD-Beziehungen mit Sicherheitsendpunkten für CBD oder dessen Metaboliten festgestellt.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien

In-vitro-Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen
Cannabidiol ist ein Substrat für CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 und UGT2B7.
In-vitro-Daten legen nahe, dass Cannabidiol ein Inhibitor der CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A9- und UGT2B7-Aktivität bei klinisch relevanten Konzentrationen ist. Der Metabolit 7-Carboxycannabidiol (7-COOH-CBD) hemmt die Aktivität von UGT1A1, UGT1A4 und UGT1A6 *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Cannabidiol induziert die Expression von CYP1A2- und CYP2B6-mRNA *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen. In einer In-vivo-Studie mit Koffein wurde gezeigt, dass Cannabidiol CYP1A2 *in vivo* nicht induziert.

Cannabidiol und der Metabolit 7-OH-CBD interagieren nicht mit den Hauptaufnahmetransportern in den Nieren oder der Leber und führen deshalb wahrscheinlich nicht zu relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, OATP1B1und OATP1B3. Cannabidiol ist kein Substrat oder Inhibitor der Hirnaufnahmetransporter OATP1A2 und OATP2B1. *In vitro* sind Cannabidiol und 7-OH-CBD bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen keine Substrate oder Inhibitoren der Effluxtransporter Pgp/MDR1, BCRP oder BSEP. In-vivo-Daten

mit Everolimus zeigen, dass Cannabidiol den P-gp-vermittelten Efflux eines P-gp-Substrats im Darm beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.5), aber gemäß einer In-vivo-Studie mit Midazolam hemmte bzw. induzierte Cannabidiol CYP3A4 nicht. Der Metabolit 7-COOH-CBD ist ein Pgp/MDR1-Substrat und hat das Potential BCRP, OATP1B3 und OAT3 zu hemmen.

In-vivo-Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen
Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Antiepileptika
Mögliche Wechselwirkungen zwischen Cannabidiol (zweimal täglich 750 mg bei gesunden Probanden und 20 mg/kg/Tag bei Patienten) und anderen Antiepileptika wurden in Wechselwirkungsstudien an gesunden Probanden und bei Patienten sowie in einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Plasmakonzentrationen aus placebokontrollierten Studien bei der Behandlung von Patienten mit LGS untersucht.

Die Kombination von Cannabidiol mit Clobazam führte zu einer erhöhten Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten N-Desmethylclobazam ohne Auswirkungen auf die Clobazam-Spiegel. Obwohl die Exposition gegenüber Cannabidiol durch die Anwendung von Clobazam nicht merklich beeinflusst wurde, waren die Konzentrationen eines aktiven Metaboliten, 7-OH-CBD, durch diese Kombination erhöht. Daher können Dosisanpassungen von Cannabidiol oder Clobazam erforderlich sein.

Die gleichzeitige Verabreichung von Cannabidiol und Everolimus führte zu einem Anstieg der Everolimus-Exposition. Daher können Dosisanpassungen und eine therapeutische Arzneimittelüberwachung von Everolimus erforderlich sein, wenn Everolimus und Cannabidiol gleichzeitig angewendet werden.

Die In-vivo-Wechselwirkungen von Clobazam, Everolimus und anderen gleichzeitig verabreichten Antiepileptika sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 7: Wechselwirkungen zwischen Cannabidiol und gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika

Gleichzeitig eingenommene Antiepileptika	Einfluss von Antiepileptika auf Cannabidiol	Einfluss von Cannabidiol auf Antiepileptika
Clobazam	Keine Auswirkungen auf den Cannabidiolwert. Wechselwirkungen, die zu einer Erhöhung der Exposition des aktiven Metaboliten 7-OH-CBD in Studien an gesunden Probanden führen.[a]	Keine Auswirkungen auf den Clobazamwert. Wechselwirkung, die zu einer etwa dreifachen Zunahme der N-Desmethylclobazam-Metabolitenexposition führt. [b]
Valproat	Keine Auswirkungen auf CBD oder seine Metaboliten.	Keine Auswirkungen auf die Valproinsäure-Exposition oder die Exposition gegenüber dem mutmaßlich hepatotoxischen Metaboliten 2-Propyl-4-Pentensäure (4-en-VPA).
Stiripentol	Keine Auswirkungen auf den Cannabidiolwert. Wechselwirkungen, die zu einer Abnahme (etwa 30 %) von C_{max} und AUC des aktiven Metaboliten 7-OH-CBD in Studien, die an gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie durchgeführt wurden.	Wechselwirkungen, die in einer Studie an gesunden Probanden zu einem ungefähren Anstieg von C_{max} von 28 % und von AUC von 55 % und in einer Studie an Patienten zu einem Anstieg von C_{max} von 17 % und von AUC von 30 % führen.
Everolimus	Die Auswirkungen von Everolimus auf Cannabidiol wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol (zweimal täglich 12,5 mg/kg) mit Everolimus (5 mg) führte in einer Studie an gesunden Probanden zu einem Anstieg der Everolimus-Exposition um das etwa 2,5-Fache sowohl bei C_{max} als auch bei AUC.

[a] durchschnittlicher Anstieg von 47 % bei der AUC und 73 % bei C_{max}
[b] auf der Grundlage von C_{max} und AUC

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität und Karzinogenität

In einer Karzinogenitätsstudie an Mäusen führte die orale Verabreichung von Epidyolex (0 [Wasser], 0 [Vehiculum], 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag) über einen Zeitraum von 2 Jahren bei männlichen Mäusen in allen untersuchten Dosen und bei weiblichen Mäusen in der höchsten untersuchten Dosis zu einem Anstieg der Inzidenz gutartiger hepatozellulärer Adenome. Bei der höchsten ausgewerteten Dosis war die Plasmaexposition (AUC) bei Mäusen etwa siebenmal höher als die zu erwartende Exposition beim Menschen bei einer Dosis von 25 mg/kg/Tag.

Es wurde keine Studie zum karzinogenen Potenzial von Cannabidiol bei Ratten durchgeführt.

In Genotoxizitätsstudien konnten keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt werden.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten wurden bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag (die ungefähr 34-mal so hoch waren wie beim Menschen bei der maximal für den Menschen empfohlenen Dosis (MRHD) von 25 mg/kg/Tag) keine Nebenwirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet.

In der an Kaninchen durchgeführten Studie zur embryofötalen Entwicklung wurden Dosen von 50, 80 bzw. 125 mg/kg/Tag bewertet. Eine Dosis von 125 mg/kg/Tag führte zu einer Abnahme des Körpergewichts des Fötus und zu einer Zunahme der fötalen Strukturschwankungen im Zusammenhang mit maternaler Toxizität. Die mütterlichen Plasma-Cannabidiol-Expositionen (AUC) bei NOAEL ((*No Observed Adverse Effect Level*), höchste Dosis, bei der keine unerwünschten Befunde auftreten)-Werten für die embryofötale Entwicklungstoxizität bei Kaninchen lagen unter der bei einer Dosis von 25 mg/kg/Tag beim Menschen erwarteten.

Bei Ratten wurden in der Studie zur embryofötalen Entwicklung Dosen von 75, 150 bzw. 250 mg/kg/Tag untersucht. Es wurde eine embryofötale Mortalität bei der hohen Dosis beobachtet, wobei es keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf den Implantationsverlust bei niedrigen oder mittleren Dosen gab. Der untersuchte NOAEL-Wert lag bei einer mütterlichen Plasmaexposition (AUC), die etwa 9-mal höher war als die erwartete Exposition beim Menschen bei einer Dosis von 25 mg/kg/Tag.

Es wurde eine prä- und postnatale Entwicklungsstudie an Ratten bei Dosen von 75, 150 bzw. 250 mg/kg/Tag durchgeführt. Ein verringertes Wachstum, eine verzögerte sexuelle Reifung, Verhaltensänderungen (verminderte Aktivität) und unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane (kleine Hoden bei erwachsenen Nachkommen) und Fertilität wurden bei Dosen ≥ 150 mg/kg/Tag beobachtet. Der NOAEL-Wert war mit einer Exposition von mütterlichem Plasma-Cannabidiol um das 5-Fache über der des Menschen bei einer Dosis von 25 mg/kg/Tag verbunden.

Juvenile Toxizität

Die Verabreichung von Cannabidiol (subkutane Dosen von 0 oder 15 mg/kg an den postnatalen Tagen 4 - 6, gefolgt von der oralen Verabreichung von 0, 100, 150 oder 250 mg/kg an den postnatalen Tagen 7 - 77) an juvenile Ratten über 10 Wochen führte zu einem erhöhten Körpergewicht, einer verzögerten männlichen Geschlechtsreifung, neurologischen Verhaltenseffekten, einer erhöhten Knochendichte und einer Leberhepatozytenvakuolierung. Eine No-Effect-Dosis konnte nicht festgelegt werden. Die niedrigste Dosis, die Entwicklungstoxizität bei juvenilen Ratten (15 mg/kg subkutan/100 mg/kg oral) verursachte, lag bei der etwa 8-fachen C_{max} Cannabidiol-Exposition (AUC) von Menschen von 25 mg/kg/Tag.
In einer anderen Studie wurde juvenilen Ratten Cannabidiol an den postnatalen Tagen 4 - 21 (als subkutane Injektion) und an den postnatalen Tagen 22 – 50 (als intravenöse Injektion) verabreicht. Ein NOAEL-Wert von 15 mg/kg/Tag wurde festgestellt.

Missbrauch

In Tiermissbrauchsstudien wurde gezeigt, dass Cannabidiol keine cannabinoidartigen Verhaltensreaktionen hervorruft, einschließlich der Verallgemeinerung von Δ-9-Tetrahydrocannabinol (THC) in einer Drogendiskriminierungsstudie. Cannabidiol führt bei Tieren auch nicht zu einer Selbstverabreichung, was darauf hindeutet, dass es keine Belohnungseffekte hat

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Sesamöl
Ethanol
Sucralose (E955)
Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 12 Wochen verwenden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Typ III) mit einem kindergesicherten und manipulationsgesicherten Schraubdeckel (Polypropylen).

Für Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen sind die folgenden Packungsgrößen erhältlich:

100 ml (eine 100-ml-Flasche) mit zwei 5-ml- und zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (HDPE-Kolben und Polypropylen-Spritzenzylinder) und zwei Flaschenadaptern (LDPE).

300 ml (drei 100-ml-Flaschen) mit zwei 5-ml- und zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (HDPE-Kolben und Polypropylen-Spritzenzylinder) und drei Flaschenadaptern (LDPE).

Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es können nasogastrale Sonden aus Silikon mit einer Länge von mindestens 50 cm und höchstens 125 cm und einem Durchmesser von mindestens 5 Ch und höchstens 12 Ch verwendet werden. Nasogastrale Sonden aus Silikon, die 50 cm oder kürzer sind und einen Durchmesser von 5 Ch oder weniger haben, sollten nicht verwendet werden. Magensonden aus Silikon mit einer Länge von 0,8 bis 4 cm und einem Durchmesser von 12 Ch bis 24 Ch können verwendet werden. Sonden aus Polyvinylchlorid und Polyurethan sollten nicht verwendet werden.
Nach der Anwendung sollte die enterale Ernährungssonde mindestens einmal mit Wasser, das Raumtemperatur hat, gespült werden. Wenn mehr als ein Arzneimittel angewendet wird, sollte die Sonde zwischen den einzelnen Arzneimittel-Gaben gespült werden. Es wird empfohlen, dass das Spülvolumen etwa das 5-Fache des Vorfüllvolumens der Sonde beträgt (dabei mindestens 3 ml bei den kürzesten/dünnsten Sonden und höchstens 20 ml bei den längsten/dicksten Sonden). Bei Patienten mit Flüssigkeitsrestriktion muss das Spülvolumen unter Umständen angepasst werden.
Enterale Sonden mit ENFit®-Anschlüssen erfordern die Verwendung von ENFit-kompatiblen Spritzen und Flaschenadaptern. Zur Maximierung der Dosierungsgenauigkeit sollten 1-ml-Spritzen für Dosen ≤ 1 ml verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1389/001
EU/1/19/1389/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

05/2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Lösung zum Einnehmen – Karton mit 100 ml Lösung zum Einnehmen (eine 100-ml-Flasche)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Cannabidiol

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält raffiniertes Sesamöl, Ethanol und Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen
Eine 100-ml-Flasche
Zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit Flaschenadapter
Zwei 5-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit Flaschenadapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwerfen Sie nicht verwendete Lösung 12 Wochen nach Anbruch.
Datum des Anbruchs:

____/_____/_____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1389/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

epidyolex

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Lösung zum Einnehmen – Karton mit 300 ml Lösung zum Einnehmen (drei 100-ml-Flaschen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Cannabidiol

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält raffiniertes Sesamöl, Ethanol und Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen
3 × 100-ml-Flaschen
Zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit Flaschenadapter
Zwei 5-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit zwei Flaschenadaptern

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwerfen Sie nicht verwendete Lösung 12 Wochen nach Anbruch.
Datum des Anbruchs:

____/_____/_____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1389/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Epidyolex

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Cannabidiol

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält raffiniertes Sesamöl, Ethanol und Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwerfen Sie nicht verwendete Lösung 12 Wochen nach Anbruch.
Datum des Anbruchs:
____/_____/_____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1389/001 (Packung mit einer 100-ml-Flasche)
EU/1/19/1389/002 (Packung mit drei 100-ml-Flaschen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Cannabidiol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder der Patient mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie oder den Patienten.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Epidyolex und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder der Patient vor der Einnahme von Epidyolex beachten?
3. Wie ist Epidyolex einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Epidyolex aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Epidyolex und wofür wird es angewendet?

Epidyolex enthält Cannabidiol, ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Epilepsie angewendet werden kann, einer Erkrankung, bei der jemand Krampfanfälle oder Anfälle hat.

Epidyolex wird in Kombination mit Clobazam oder mit Clobazam und anderen Antiepileptika zur Behandlung von Krampfanfällen angewendet, die bei zwei seltenen Erkrankungen, dem Dravet-Syndrom und dem Lennox-Gastaut-Syndrom, auftreten. Es wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von mindestens 2 Jahren angewendet.

Epidyolex wird in Kombination mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln auch zur Behandlung von Anfällen eingesetzt, die bei einer genetischen Störung namens Tuberöse-Sklerose (TSC) auftreten. Es kann bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren angewendet werden.

2. Was sollten Sie oder der Patient vor der Einnahme von Epidyolex beachten?

Epidyolex darf nicht eingenommen werden
- wenn Sie allergisch gegen Cannabidiol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass bei Blutuntersuchungen bestimmte abnorme Leberwerte aufgetreten sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Epidyolex einnehmen oder während der Behandlung, wenn:
- Sie Leberprobleme haben oder hatten, da Ihr Arzt möglicherweise die Dosis von Epidyolex ändern muss oder entscheidet, dass Epidyolex für Sie nicht geeignet ist.

Ihr Arzt führt möglicherweise, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen und während der Behandlung, Blutuntersuchungen zur Feststellung Ihrer Leberwerte durch, da Epidyolex Leberprobleme verursachen kann. Wenn Ihre Leber nicht richtig funktioniert, muss Ihre Behandlung möglicherweise abgebrochen werden.
- Sie ungewöhnliche Veränderungen in Ihrer Stimmung oder Ihrem Verhalten bemerken oder erwägen, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. **Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus** (siehe Abschnitt 4).
- Epidyolex Sie schläfrig macht. Führen Sie kein Fahrzeug, bedienen Sie keine Maschinen und nehmen Sie nicht an Aktivitäten teil, bei denen Sie aufmerksam und reaktionsschnell sein müssen, wie Fahrradfahren, bis Sie wissen, welchen Einfluss Epidyolex auf Sie hat.
- Sie die Einnahme von Epidyolex plötzlich beenden.
- Ihre Anfälle häufiger auftreten oder wenn Sie während der Einnahme von Epidyolex einen schweren Anfall erleiden. **Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus.**
- Sie Gewicht verlieren oder nicht zunehmen können. Ihr Arzt wird Ihr Gewicht überwachen und beurteilen, ob die Behandlung mit Epidyolex fortgesetzt werden sollte.

Kinder und Jugendliche
Epidyolex wird bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Epidyolex zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Die Einnahme von Epidyolex zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln kann Nebenwirkungen verursachen, die Funktionsweise der anderen Arzneimittel beeinflussen oder die Wirkung von Epidyolex beeinflussen. Nehmen Sie keine neuen Arzneimittel ein und setzen Sie auch keine anderen Arzneimittel ab, ohne mit Ihrem Arzt oder Apotheker darüber zu sprechen.
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da Ihre Dosis möglicherweise angepasst werden muss:
- andere Arzneimittel gegen Epilepsie, wie Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin, Lorazepam, Phenytoin, Stiripentol und Valproat, die zur Behandlung von Anfällen angewendet werden
- andere Medikamente zur Behandlung von TSC, einschließlich Everolimus und Tacrolimus
- Arzneimittel zur Behandlung von saurem Reflux (Sodbrennen oder saures Aufstoßen) wie Omeprazol
- Mitotan (ein Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren in der Nebenniere)
- Morphin oder Diflusinal (Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen)
- Efavirenz (ein Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS)
- Theophyllin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Asthma)
- Koffein (ein Arzneimittel für Babys, die Hilfe beim Atmen benötigen)
- Propofol (ein Anästhetikum, das bei chirurgischen Eingriffen angewendet wird)
- Simvastatin, Fenofibrat, Gemfibrozil (Arzneimittel zur Senkung von Cholesterin/Lipiden)
- Enzalutamid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Prostatakrebs)
- Bupropion (ein Arzneimittel, das beim Abgewöhnen des Rauchens hilft oder zur Behandlung von Fettleibigkeit)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung leichter Angststörungen)
- Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen, wie Rifampin, Clarithromycin und Erythromycin

Einnahme von Epidyolex zusammen mit Nahrungsmitteln
Nehmen Sie Epidyolex immer gemäß den Anweisungen Ihres Arztes und konsequent entweder mit oder ohne Nahrung, einschließlich fettreicher Mahlzeiten (wie ketogene Diät), ein. Wenn Sie Epidyolex mit Nahrung einnehmen, sollte es sich wenn möglich um eine ähnliche Nahrungsart handeln (z. B. ein ähnlicher Fettgehalt). (Siehe auch Abschnitt 3, Wie ist Epidyolex einzunehmen?).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollen Epidyolex während der Schwangerschaft nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt entscheidet, dass der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.
Sie sollen während der Einnahme von Epidyolex nicht stillen, da Epidyolex wahrscheinlich in der Muttermilch vorhanden ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder wenn Kinder Aktivitäten wie Radfahren oder andere Sportarten ausüben, da Sie sich nach der Einnahme dieses Arzneimittels möglicherweise schläfrig fühlen.
Sie sollten kein Fahrzeug führen, Maschinen bedienen oder an Aktivitäten teilnehmen, bei denen Sie aufmerksam und reaktionsschnell sein müssen, bis festgestellt ist, dass Ihre Fähigkeit, derartige Aktivitäten auszuführen, nicht beeinträchtigt wird.

Epidyolex enthält Sesamöl, Alkohol (Ethanol), Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol).
Epidyolex enthält raffiniertes Sesamöl. Sesamöl kann selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

Jeder ml Epidyolex enthält 79 mg Ethanol, entsprechend 10 Vol-% wasserfreies Ethanol, d. h. bis zu 691,3 mg Ethanol pro Epidyolex-Einzelhöchstdosis (12,5 mg/kg) bei einem 70 kg schweren Erwachsenen (9,9 mg Ethanol/kg). Bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg entspricht dies 17 ml Bier oder 7 ml Wein pro Dosis.

Dieses Arzneimittel enthält 0,0003 mg/ml Benzylalkohol, entsprechend 0,0026 mg pro maximaler Epidyolex-Dosis (Epidyolex 12,5 mg/kg pro Dosis für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg).
Benzylalkohol kann allergische Reaktionen verursachen.

3. Wie ist Epidyolex einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Epidyolex ist eine Lösung zum Einnehmen (eine Flüssigkeit, die geschluckt wird). Ihr Arzt oder Apotheker sagt Ihnen, wie viel (Anzahl ml) Epidyolex täglich einzunehmen ist, wie oft Sie es täglich einnehmen sollen und welche Spritze Sie für Ihre Dosis verwenden sollten (1 ml oder 5 ml).

Ihr Arzt berechnet die Dosis entsprechend Ihres Körpergewichts. Sie fangen wahrscheinlich mit einer niedrigen Dosis an, die Ihr Arzt im Laufe der Zeit allmählich erhöht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie sich bezüglich Ihrer Dosis nicht sicher sind oder wenn Sie der Meinung sind, dass Ihre Dosis geändert werden sollte.

Die Einnahme von Epidyolex zusammen mit Nahrungsmitteln kann die Menge des Arzneimittels, die Ihr Körper aufnimmt, erhöhen. Sie sollten versuchen, Epidyolex möglichst immer entweder mit oder ohne eine Mahlzeit einzunehmen, wie es am besten zu Ihrem Tagesablauf passt, damit es jedes Mal zur gleichen Wirkung kommt. Wenn Sie Epidyolex mit Nahrung einnehmen, sollte es sich wenn möglich um eine ähnliche Nahrungsart handeln (z. B. ein ähnlicher Fettgehalt).

Falls erforderlich kann Epidyolex über eine nasogastrale oder gastrostomische Sonde angewendet werden. Ihr Arzt gibt Ihnen Anweisungen, wie man das macht. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich unsicher fühlen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Leberprobleme haben, da der Arzt möglicherweise die Dosis anpassen muss.

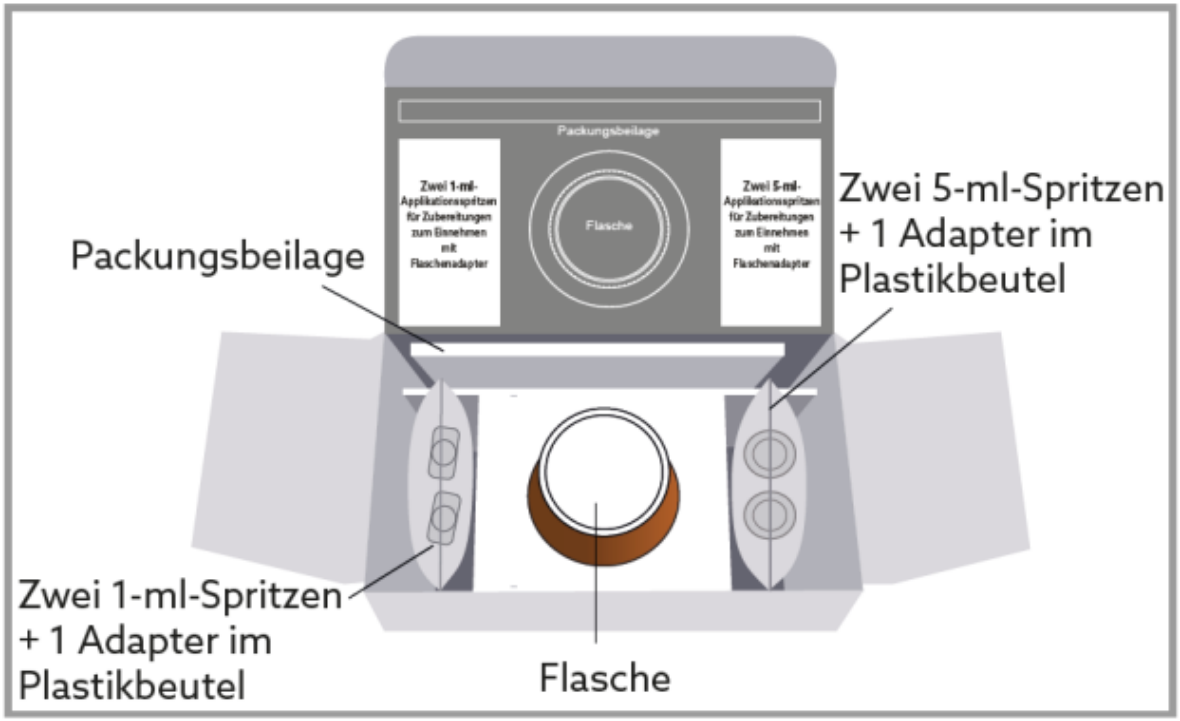
Verringern Sie die Dosis nicht und beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht, es sei denn, Sie werden vom Arzt dazu aufgefordert.

Anweisungen zur Einnahme von Epidyolex

Die Packung mit 1 Flasche enthält die folgenden Dinge:
- eine Flasche mit der Epidyolex Lösung zum Einnehmen
- einen Plastikbeutel mit zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und einem Flaschenadapter
- einen Plastikbeutel mit zwei 5-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und einem Flaschenadapter

Die Packung mit 3 Flaschen enthält die folgenden Dinge:
- drei Flaschen mit der Epidyolex Lösung zum Einnehmen
- einen Plastikbeutel mit zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und einem Flaschenadapter
- einen Plastikbeutel mit zwei 5-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Flaschenadaptern

Eine Ersatzspritze jeder Größe ist in der Packung enthalten, falls die erste Spritze beschädigt wird oder verloren geht. In der Packung mit 3 Flaschen werden alle drei Adapter aus beiden Spritzenpackungen benötigt.



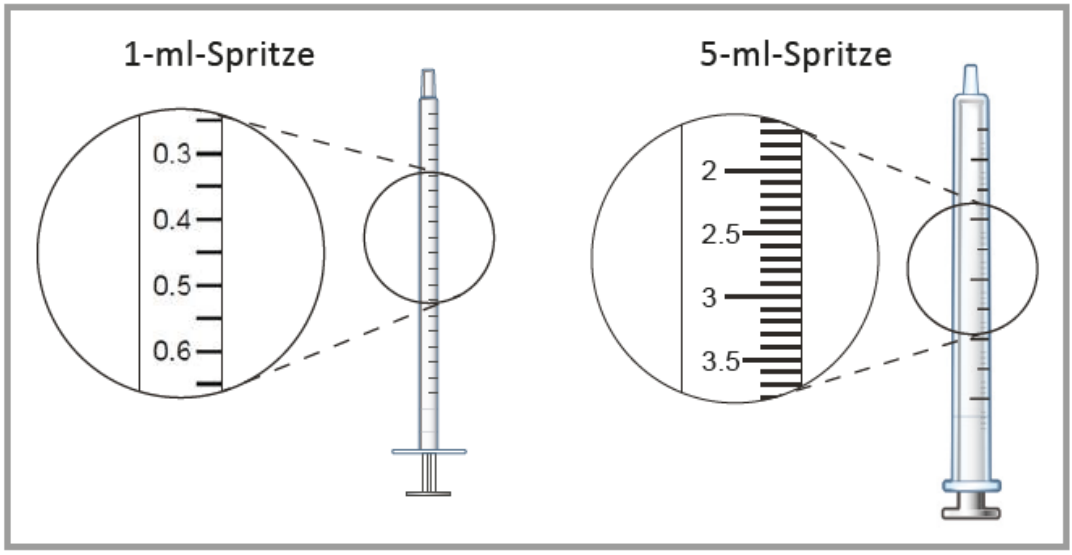
Diese Abbildung dient ausschließlich zu Illustrationszwecken.

1. Öffnen Sie den Beutel mit der richtigen Applikationsspritze zum Abmessen Ihrer Dosis.

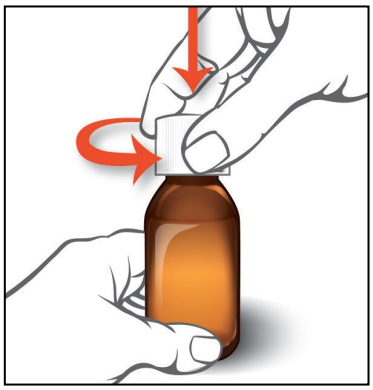
   - Wenn Ihre Dosis **1 ml (100 mg) oder weniger** beträgt, sollten Sie die kleinere 1-ml-Spritze verwenden.
   - Wenn Ihre Dosis **über 1 ml (100 mg)** liegt, sollten Sie die größere 5-ml-Spritze verwenden.

   - Wenn Ihre Dosis **über 5 ml (500 mg)** liegt, müssen Sie die größere 5-ml-Spritze mehrmals verwenden. Achten Sie in diesem Fall sorgfältig darauf, wie oft Sie die Spritze gefüllt haben (z. B., indem Sie jede 5-ml-Dosis abhaken), damit Sie die richtige Dosis einnehmen.

Es ist wichtig, dass Sie zur Messung Ihrer Dosis die richtige Applikationsspritze verwenden. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen mitteilen, welche Spritze Sie je nach der verordneten Dosis verwenden sollen.
Entsprechend den Anweisungen des Arztes oder Apothekers sollte der Beutel mit den anderen Spritzen und dem Adapter aus der Packung entsorgt werden, es sei denn, Ihr Arzt oder Apotheker fordert Sie auf, beide Spritzen aufzubewahren, bis Ihre endgültige Dosis erreicht ist. Wenn Ihnen eine Packung mit 3 Flaschen verschrieben wurde, sollten alle drei Adapter aufbewahrt werden.

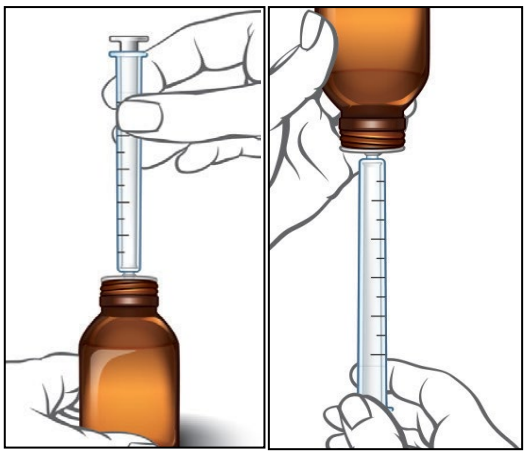


2. Entfernen Sie den kindergesicherten Schraubdeckel von der Flasche, indem Sie den Schraubdeckel nach unten drücken und dabei den Schraubdeckel gegen den Uhrzeigersinn drehen.



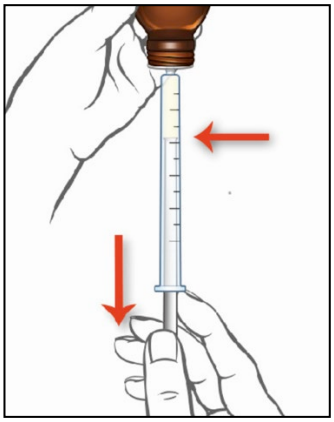
3. Drücken Sie den Flaschenadapter fest in den Flaschenhals und achten Sie darauf, dass er vollständig eingesetzt ist. Der Adapter könnte sich lösen und zum Ersticken führen, wenn er nicht vollständig eingesetzt ist.

4. Führen Sie die Spitze der richtigen Applikationsspritze vollständig in den Flaschenadapter ein und drehen Sie die Flasche mit der eingeführten Applikationsspritze auf den Kopf.

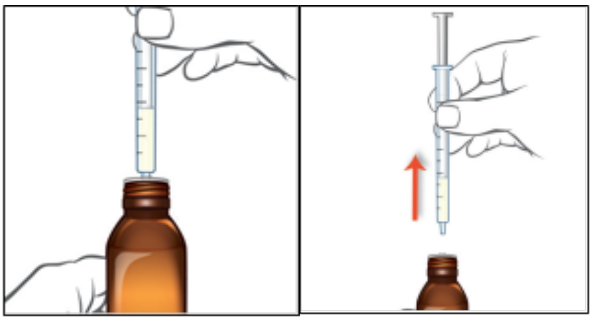


5. Ziehen Sie den Kolben der Spritze langsam zurück, so dass das benötigte Volumen (Anzahl ml) in die Spritze gesaugt wird. Ziehen Sie das Ende des Kolbens an die entsprechende Volumenmarkierung (siehe nebenstehende Abbildung).

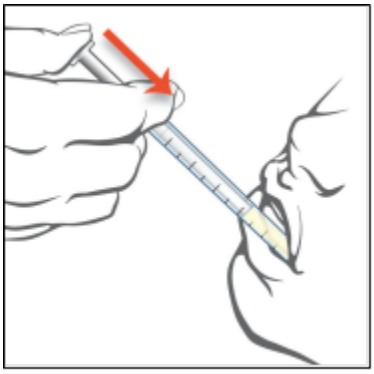
   Wenn sich in der Spritze eine Luftblase befindet, drücken Sie die Flüssigkeit bei auf dem Kopf gehaltener Flasche zurück in die Flasche. Wiederholen Sie Schritt 5, bis die Blase verschwunden ist.



6. Drehen Sie die Flasche mit der Öffnung nach oben und entnehmen Sie die Applikationsspritze vorsichtig aus dem Adapter.



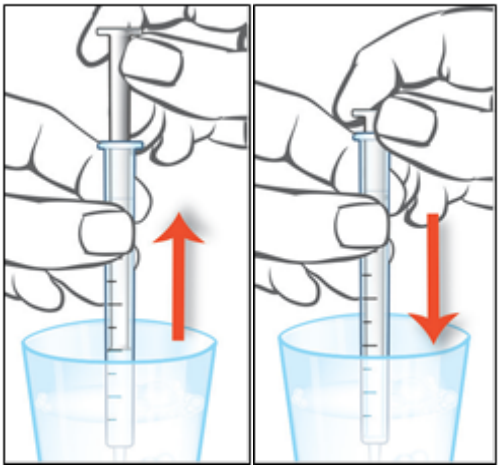
7. Stecken Sie die Spitze der Applikationsspritze in die Wangentasche und drücken Sie den Kolben vorsichtig, so dass das Arzneimittel abgegeben wird. Drücken Sie den Kolben nicht mit Kraft und spritzen Sie das Arzneimittel nicht in die Mundhöhle oder den Rachenraum.



Wenn die Dosis mehr als 5 ml beträgt, wiederholen Sie die Schritte 4 bis 7, bis Sie die gesamte Dosis mit der 5-ml-Applikationsspritze angewendet haben.

8. Schrauben Sie den kindergesicherten Schraubdeckel durch Drehen im Uhrzeigersinn wieder fest auf die Flasche. Der Flaschenadapter muss nicht entfernt werden, da der Schraubdeckel darüber passt.

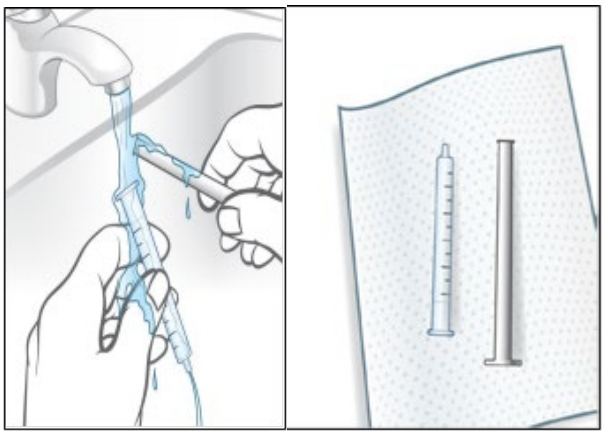
9. Füllen Sie eine Tasse mit warmem Wasser mit Spülmittel und reinigen Sie die Applikationsspritze, indem Sie mit dem Kolben das Wasser einsaugen und herausdrücken.



10. Ziehen Sie den Kolben aus dem Spritzenzylinder und spülen Sie beide Teile unter Leitungswasser ab. Geben Sie die Applikationsspritze nicht in die Spülmaschine.

    Schütteln Sie alles Wasser von beiden Teilen ab und lassen Sie diese bis zur nächsten Verwendung an der Luft trocknen. Vergewissern Sie sich, dass die Applikationsspritze vor dem nächsten Gebrauch vollständig trocken ist. Andernfalls kann die Lösung trüb werden, wenn Wasser in die Flasche gerät.

    Wenn die Lösung in der Flasche trüb geworden ist, ändert dies nichts daran, wie gut sie wirkt. Verwenden Sie das Arzneimittel wie gewohnt.



Wenn Sie oder Ihr Patient eine größere Menge Epidyolex eingenommen haben/hat, als Sie/Ihr Patient es sollte(n)
Wenn Sie möglicherweise mehr Epidyolex eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie sofort einen Arzt oder Apotheker, oder wenden Sie sich an die nächstgelegene Krankenhausnotaufnahme und nehmen Sie das Arzneimittel mit.
Zu den Anzeichen einer übermäßigen Einnahme von Epidyolex gehören Durchfall und Schläfrigkeit.
Wenn Sie oder Ihr Patient die Einnahme von Epidyolex vergessen haben/hat
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zur regulären Zeit ein. Wenn Sie viele Dosen vergessen haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt über die richtige Dosis, die Sie einnehmen müssen.
Wenn Sie oder Ihr Patient die Einnahme von Epidyolex abbrechen/abbricht
Verringern Sie die Dosis nicht oder beenden Sie die Einnahme von Epidyolex nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Der Arzt erklärt Ihnen, wie Sie Epidyolex allmählich absetzen können.
Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können **sehr schwerwiegend** sein:

- Bei Patienten, die Epidyolex erhielten, wurden hohe Leberenzymwerte (erhöhte Transaminasewerte) bei Blutuntersuchungen festgestellt, was ein Zeichen für eine Leberschädigung sein kann
- Menschen, die dieses Arzneimittel einnehmen, können Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt

Bei diesem Arzneimittel können die folgenden Nebenwirkungen auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gefühl von Müdigkeit oder Schläfrigkeit
- Durchfall
- Verminderter Appetit
- Fieber
- Erbrechen
- Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Blutuntersuchungen, die einen Anstieg bestimmter Leberenzyme aufzeigen
- Krampfanfälle
- Schlechte Laune (gereizt, aggressiv)
- Hautausschlag
- Energielosigkeit
- Husten
- Lungenentzündung
- Gewichtsverlust
- Unwohlsein
- Harnwegsinfektion

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Epidyolex aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Wenn sich mehr als 12 Wochen nach Anbruch der Flasche noch Lösung in der Flasche befindet, sollten Sie diese nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Epidyolex enthält
- Der Wirkstoff ist Cannabidiol. Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol.
- Die sonstigen Bestandteile sind raffiniertes Sesamöl, Ethanol, Sucralose (E 955) und Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol).

Wie Epidyolex aussieht und Inhalt der Packung
Epidyolex ist eine klare, farblose bis gelbe Lösung zum Einnehmen. Es wird in einer braunen Glasflasche mit einem kindergesicherten Schraubdeckel geliefert.

Epidyolex ist in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:

100 ml (eine 100-ml-Flasche) mit zwei 5-ml- und zwei 1-ml-Applikationsspritzen und zwei Flaschenadaptern.

300 ml (drei 100-ml-Flaschen) mit zwei 5-ml- und zwei 1-ml-Applikationsspritzen und drei Flaschenadaptern.

Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Hersteller

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Niederlande
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +31 207176898	**Lietuva** Tel: +353 1 968 1631
България Тел.: +353 1 968 1631	**Luxembourg/Luxemburg** Tél/Tel: +31 207176898
Česká republika Tel: +353 1 968 1631	**Magyarország** Tel.: +353 1 968 1631
Danmark Tlf: +45 69918419	**Malta** Tel: +353 1 968 1631
Deutschland Tel: +49(0)3022957821	**Nederland** Tel: +31 207176898
Eesti Tel: +353 1 968 1631	**Norge** Tlf: +353 1 968 1631
Ελλάδα Τηλ: +353 1 968 1631	**Österreich** Tel: +353 1 968 1631

España Jazz Pharmaceuticals Iberia, S.L. Tel: +34 914142493	**Polska** Tel.: +353 1 968 1631
France Exploitant : Jazz Pharmaceuticals France SAS Tél: +33 176728925	**Portugal** Tel: +351 308805626
Hrvatska Tel: +353 1 968 1631	**România** Tel: +353 1 968 1631
Ireland Tel: +353 1 968 1631	**Slovenija** Tel: +353 1 968 1631
Ísland Sími: +353 1 968 1631	**Slovenská republika** Tel: +353 1 968 1631
Italia Jazz Healthcare Italy S.r.l. Tel: +39 (0)800959164	**Suomi/Finland** Puh/Tel: +353 1 968 1631
Κύπρος Τηλ: +353 1 968 1631	**Sverige** Tel: +46 406688521
Latvija Tel: +353 1 968 1631	**United Kingdom (Northern Ireland)** Tel: +44 8081890387 (toll free)

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 05/2023.

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: http://www.ema.europa.eu verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.