

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epidyolex 100 mg/ml oral opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml oral opløsning indeholder 100 mg cannabidiol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

En ml opløsning indeholder:

79 mg vandfrit ethanol

736 mg raffineret sesamolie

0,0003 mg benzylalkohol

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, farveløs til gul opløsning

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Epidyolex er indiceret til anvendelse som adjuverende behandling af anfald forbundet med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS) sammen med clobazam hos patienter i alderen 2 år og ældre.

Epidyolex er indiceret til anvendelse som adjuverende behandling af anfald forbundet med tuberøs sclerose-kompleks (TSC) hos patienter i alderen 2 år og derover.

### 4.2 Dosering og administration

Epidyolex skal initieres og overvåges af læger med erfaring i behandling af epilepsi.

#### Dosering

*Ved LGS og DS*

Den anbefalede startdosis af cannabidiol er 2,5 mg/kg to gange dagligt (5 mg/kg/dag) i en uge. Efter en uge skal dosen øges til en vedligeholdelsesdosis på 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag). På baggrund af den enkelte patients kliniske respons og tolerabilitet kan den enkelte dosis øges yderligere hver uge i form af en stigning på 2,5 mg/kg administreret to gange dagligt (5 mg/kg/dag) op til en maksimal anbefalet dosis på 10 mg/kg to gange dagligt (20 mg/kg/dag).

Enhver dosisøgning på over 10 mg/kg/dag op til den maksimalt anbefalede dosis på 20 mg/kg/dag skal foretages under hensyntagen til fordele og risici for den enkelte patient og under overholdelse af det fulde monitoreringsskema (se pkt. 4.4).

## Ved TSC

Den anbefalede startdosis af cannabidiol er 2,5 mg/kg to gange dagligt (5 mg/kg/dag) i en uge. Efter en uge skal dosen øges til en dosis på 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag), og klinisk respons og tolerabilitet skal vurderes. På baggrund af den enkelte patients kliniske respons og tolerabilitet kan den enkelte dosis øges yderligere i form af en ugentlig stigning på 2,5 mg/kg administreret to gange dagligt (5 mg/kg/dag) op til en maksimal anbefalet dosis på 12,5 mg/kg to gange dagligt (25 mg/kg/dag).

Enhver dosisøgning på over 10 mg/kg/dag op til den maksimale anbefalede dosis på 25 mg/kg/dag skal foretages under hensyntagen til fordele og risici for den enkelte patient og under overholdelse af det fulde monitoringskema (se pkt. 4.4).

Doseringsanbefalingerne for LGS, DS og TSC er opsummeret i tabellen nedenfor:

**Table 1: Dosering recommendations**

|   | <b>LGS og DS</b>  | <b>TSC</b>                                    |
|---|---|---|
| Startdosis – første uge                                 | 2,5 mg/kg to gange dagligt (5 mg/kg/dag)  |   |
| Anden uge   | Vedligeholdelsesdosis<br>5 mg/kg to gange dagligt<br>(10 mg/kg/dag)               | 5 mg/kg to gange dagligt<br>(10 mg/kg/dag)    |
| Yderligere titrering som relevant<br>(trinvis stigning) | Ugentlige stigninger på 2,5 mg/kg administreret to gange<br>dagligt (5 mg/kg/dag) |   |
| Maksimal anbefalet dosis                                | 10 mg/kg to gange dagligt<br>(20 mg/kg/dag)                                       | 12,5 mg/kg to gange dagligt<br>(25 mg/kg/dag) |

I en æske Epidyolex findes der:

- To 1 ml-sprøjter med markeringer for hver 0,05 ml (en markering af 0,05 ml svarer til 5 mg cannabidiol)
- To 5 ml-sprøjter med markeringer for hver 0,1 ml (en markering af 0,1 ml svarer til 10 mg cannabidiol)

Hvis den beregnede dosis er 100 mg (1 ml) eller derunder, skal den lille orale sprøjte med 1 ml bruges. Hvis den beregnede dosis er over 100 mg (1 ml), skal den store orale sprøjte med 5 ml bruges.

Den beregnede dosis skal afrundes til nærmeste markering.

### *Seponering*

Hvis cannabidiol skal seponeres, skal dosis reduceres gradvist. I kliniske studier blev seponering af cannabidiol opnået ved at reducere dosis med ca. 10 % pr. dag i 10 dage. Der kan være behov for en langsommere eller hurtigere nedtitrering som klinisk indiceret; dette er den ordinerende læges ansvar.

### *Oversprungne doser*

Hvis en eller flere doser er blevet sprunget over, må der ikke kompenseres for den glemte dosis. Administrationen skal genoptages i henhold til det eksisterende behandlingsskema. Hvis doser er blevet sprunget over i mere end 7 dage, skal der gentitreres til den terapeutiske dosis.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Kliniske studier med cannabidiol til behandling af LGS, DS og TSC omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter over 55 år til at fastlægge, hvorvidt de responderer anderledes end yngre patienter.

Generelt skal der udvises forsigtighed ved valg af dosis til en ældre patient. Det anbefales normalt at starte i den lave ende af doseringsområdet, hvilket stemmer overens med den større hyppighed af

nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion og af anden samtidig sygdom eller anden samtidig behandling (se pkt. 4.4 under Hepatocellulær skade og pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Cannabidiol kan administreres til patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion uden dosisjustering (se pkt. 5.2). Der er ingen erfaring med patienter med nyresygdom i slutstadiet. Det vides ikke, om cannabidiol er dialyserbart.

#### *Nedsat leverfunktion*

Cannabidiol kræver ikke dosisjustering hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A).

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med moderat (Child-Pugh B) eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Det anbefales at anvende en lavere startdosis hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Dosisitrering skal ske i henhold til tabellen nedenfor.

**Tabel 2: Dosisjustering hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion**

| <b>Nedsat leverfunktion</b> | <b>Startdosis Ved LGS, DS og TSC</b>        | <b>Vedligeholdelsesdosis Ved LGS og DS</b> | <b>Anden uge Ved TSC</b> | <b>Maksimal anbefalet dosis Ved LGS og DS</b> | <b>Maksimal anbefalet dosis Ved TSC</b>      |
|-----------------------------|---|--|--------------------------|---|--|
| <b>Moderat</b>              | 1,25 mg/kg to gange dagligt (2,5 mg/kg/dag) | 2,5 mg/kg to gange dagligt (5 mg/kg/dag)   |                          | 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag)       | 6,25 mg/kg to gange dagligt (12,5 mg/kg/dag) |
| <b>Svært</b>                | 0,5 mg/kg to gange dagligt (1 mg/kg/dag)    | 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag)     |                          | 2 mg/kg to gange dagligt (4 mg/kg/dag)*       | 2,5 mg/kg to gange dagligt (5 mg/kg/dag)*    |

\*Det kan overvejes at give højere doser af cannabidiol til patienter med svært nedsat leverfunktion, hvis de potentielle fordele opvejer risiciene.

#### *Pædiatrisk population*

##### *Med LGS og DS*

Det er ikke relevant at anvende cannabidiol til børn under 6 måneder. Cannabidiols sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 måneder til 2 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

##### *Med TSC*

Det er ikke relevant at anvende cannabidiol til børn under 1 måned. Cannabidiols sikkerhed og virkning hos børn i alderen 1 måned til 2 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data for patienter i alderen 1 til 2 år er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### *Dosisjustering af andre lægemidler, som bruges i kombination med cannabidiol*

En læge med erfaring i behandling af patienter, som får samtidig behandling med antiepileptika, skal evaluere behovet for dosisjusteringer af cannabidiol eller af det eller de samtidigt administrerede lægemidler med henblik på håndtering af potentielle lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Administration

##### *Oral anvendelse*

Fødevarer kan øge cannabidiol-niveauerne, og derfor skal lægemidlet indtages ensartet, enten med eller uden mad, herunder ved ketogen diæt. Når det indtages sammen med mad, skal det fortrinsvis ske med samme fødevarsammensætning (se pkt. 5.2).

Oral administration anbefales. Dog kan nasogastriske og gastriske sonder være acceptable administrationsveje til enteral administration.

For yderligere oplysninger om anvendelse af ernæringssonder, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med transaminaseforhøjelser på over 3 gange den øvre grænse for normal (ULN) og bilirubin på over 2 gange ULN (se pkt. 4.4).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Hepatocellulær skade

Cannabidiol kan medføre dosisrelaterede forhøjelser af levertransaminaser (alaninaminotransferase [ALAT] og/eller aspartataminotransferase [ASAT]) (se pkt. 4.8). Forhøjelserne forekom typisk inden for de første to måneder efter påbegyndelse af behandlingen, men der blev observeret tilfælde op til 18 måneder efter påbegyndelse af behandlingen, især hos patienter, der samtidig tog valproat.

I kliniske studier forekom størstedelen af ALAT-forhøjelser hos patienter, der samtidig tog valproat. Samtidig anvendelse af clobazam øgede også forekomsten af transaminaseforhøjelser, men i mindre grad end valproat. Dosisjustering eller seponering af valproat eller dosisjustering af clobazam bør overvejes, hvis der forekommer transaminaseforhøjelser.

Transaminaseforhøjelserne blev afhjulpnet med seponering af cannabidiol eller reduktion af cannabidiol og/eller samtidigt administreret valproat i omkring to tredjedele af tilfældene. I omkring en tredjedel af tilfældene forsvandt transaminaseforhøjelserne under fortsat behandling med cannabidiol og uden dosisreduktion.

Patienter med transaminaseniveauer ved *baseline* over ULN havde højere forekomst af transaminaseforhøjelser ved behandling med cannabidiol. Hos nogle patienter medførte en synergistisk virkning af samtidig behandling med valproat efter forhøjede transaminaser ved *baseline* en højere risiko for forhøjede transaminaser.

I et ikke-kontrolleret studie med patienter med en anden ikke-epilepsi-indikation oplevede 2 ældre patienter forhøjelser af niveauerne af alkalisk fosfatase på over 2 gange ULN i kombination med transaminaseforhøjelser. Forhøjelserne forsvandt efter seponering af cannabidiol.

#### *Monitorering*

Generelt er transaminaseforhøjelser på over 3 gange ULN ved tilstedeværelse af forhøjet bilirubin uden anden forklaring en vigtig prædikator for svær leverskade. Tidlig påvisning af forhøjet transaminase kan nedsætte risikoen for et alvorligt udfald. Patienter med forhøjede transaminaseniveauer ved *baseline* på over 3 gange ULN, eller forhøjet bilirubin over 2 gange ULN, skal evalueres inden påbegyndelse af behandling med cannabidiol.

Inden behandlingen med cannabidiol påbegyndes, skal niveauerne af serumtransaminaser (ALAT og ASAT) og total bilirubin fastlægges.

#### *Rutinemæssig monitorering:*

Niveauerne af serumtransaminaser og total bilirubin skal fastlægges 1 måned, 3 måneder og 6 måneder efter påbegyndelse af behandling med cannabidiol og med jævne mellemrum derefter som klinisk indiceret.

Efter ændring af cannabidiol-dosis over 10 mg/kg/dag eller ændringer i lægemidler (dosisændringer eller tilføjelser), som vides at påvirke leveren, skal dette monitoringskema genstartes.

### *Intensiveret monitorering:*

Patienter med påviste forhøjelser ved *baseline* af ALAT eller ASAT og patienter, som tager valproat, skal have fastlagt deres niveauer af serumtransaminaser og total bilirubin 2 uger, 1 måned, 2 måneder, 3 måneder og 6 måneder efter påbegyndelse af behandling med cannabidiol og periodisk derefter eller som klinisk indiceret. Efter ændring af cannabidiol-dosis over 10 mg/kg/dag eller ændringer i lægemidler (dosisændringer eller tilføjelser), som vides at påvirke leveren, skal dette monitoreringsskema genstartes.

Hvis en patient udvikler kliniske tegn eller symptomer, der tyder på hepatisk dysfunktion, skal serumtransaminaser og total bilirubin måles med det samme og behandlingen med cannabidiol afbrydes eller seponeres efter behov. Cannabidiol skal seponeres hos alle patienter med forhøjede transaminaseniveauer over 3 gange ULN og forhøjede bilirubinniveauer over 2 gange ULN. Behandlingen skal desuden seponeres for patienter, der vedvarende har transaminaseniveauer over 5 gange ULN. Patienter med længerevarende forhøjelser af serumtransaminaser skal evalueres for andre mulige årsager. Det skal overvejes at justere dosis af andre samtidigt administrerede lægemidler, der er kendte for at påvirke leveren (f.eks. valproat og clobazam) (se pkt. 4.5).

### Døsighed og sedation

Cannabidiol kan forårsage døsighed og sedation, som kan forekomme mere almindeligt tidligt i behandlingen og kan aftage ved fortsat behandling. Forekomsten var højere hos patienter, der samtidig fik clobazam (se pkt. 4.5 og 4.8). Andre CNS-deprimerende midler, herunder alkohol, kan potensere døsigheds- og sedationsvirkningen.

### Øget hyppighed af krampeanfald

Som med andre antiepileptika kan der forekomme en klinisk relevant stigning i hyppigheden af krampeanfald under behandling med cannabidiol, som kan nødvendiggøre justering af cannabidiol-dosis og/eller samtidige antiepileptika eller seponering af cannabidiol, hvis benefit/risk-forholdet er negativt. I de kliniske fase 3-studier, som undersøgte LGS, DS og TSC, var den observerede hyppighed af status epilepticus den samme i cannabidiol- og placebo-grupperne.

### Selvmondsadfærd og -tanker

Selvmondsadfærd og -tanker er blevet rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har vist en lidt øget risiko for selvmondsadfærd og -tanker. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke, og de foreliggende data udelukker ikke muligheden for en øget risiko for cannabidiol.

Patienterne skal monitoreres for tegn på selvmondsadfærd og -tanker, og passende behandling skal overvejes. Patienter og deres omsorgspersoner skal rådes til at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmondsadfærd og -tanker.

### Vægttab

Cannabidiol kan medføre vægttab eller reduceret vægtøgning (se pkt. 4.8). Hos patienter med LGS, DS og TSC var dette tilsyneladende dosisrelateret. I nogle tilfælde blev vægttab indberettet som en bivirkning (se tabel 3). Nedsat appetit og vægttab kan føre til let reduceret højdestigning. Forsat vægttab/manglende vægtøgning skal kontrolleres med jævne mellemrum for at vurdere, om behandling med cannabidiol skal fortsættes.

### Sesamololie i formuleringen

Dette lægemiddel indeholder raffineret sesamololie, som i sjældne tilfælde kan medføre svære allergiske reaktioner.

### Benzylalkohol i formuleringen

Dette lægemiddel indeholder 0,0003 mg/ml benzylalkohol, svarende til 0,0026 mg pr. maksimal Epidyolex-dosis (Epidyolex 12,5 mg/kg pr. dosis [TSC] for en voksen, der vejer 70 kg). Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

### Ikke undersøgte populationer

Patienter med klinisk signifikant nedsat kardiovaskulær funktion blev ikke inkluderet i det kliniske udviklingsprogram for TSC.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### CYP3A4- eller CYP2C19-induktorer

Den stærke induktor af CYP3A4/2C19 rifampicin (600 mg administreret en gang dagligt) nedsatte plasmakoncentrationerne af cannabidiol og af 7-hydroxy-cannabidiol (7-OH-BCD, en aktiv metabolit af cannabidiol) med henholdsvis ca. 30 % og 60 %. Andre stærke induktorer af CYP3A4 og/eller CYP2C19, såsom carbamazepin, enzalutamid, mitotan og perikon, kan, når de administreres samtidigt med cannabidiol, også medføre en nedsættelse af plasmakoncentrationerne af cannabidiol og af 7-OH-CBD i et lignende omfang. Disse ændringer kan medføre en nedsættelse af virkningen af cannabidiol. Dosisjustering kan være nødvendig.

### UGT-hæmmere

Cannabidiol er et substrat for UGT1A7, UGT1A9 og UGT2B7. Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier med cannabidiol i kombination med UGT-hæmmere, og der skal derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler, som er kendte hæmmere af disse UGT'er. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af cannabidiol og/eller hæmmeren ved kombineret administration.

### Samtidig behandling med antiepileptika

Cannabidiols farmakokinetik er kompleks og kan medføre interaktioner med patientens samtidige behandlinger med antiepileptika. Cannabidiol og/eller samtidig behandling med antiepileptika skal derfor justeres under regelmæssig medicinsk kontrol, og patienten skal monitoreres nøje for lægemiddelbivirkninger. Desuden skal det overvejes at monitorere plasmakoncentrationerne.

Potentialet for lægemiddelinteraktioner med andre samtidigt administrerede antiepileptika er blevet vurderet hos raske frivillige og patienter med epilepsi for clobazam, valproat, stiripentol og everolimus. Der er ikke udført nogen formelle lægemiddelinteraktionsstudier for andre antiepileptika, men fenytoin og lamotrigin behandles på baggrund af *in vitro*-data.

### *Clobazam*

Ved samtidig administration af cannabidiol og clobazam forekommer der farmakokinetiske interaktioner begge veje. På baggrund af et studie med raske frivillige kan der forekomme forhøjede niveauer (3 til 4 gange) af N-desmethylclobazam (en aktiv metabolit af clobazam) ved kombination med cannabidiol, hvilket sandsynligvis er medieret af hæmning af CYP2C19, uden indvirkning på clobazamniveauerne. Desuden var der en øget eksponering for 7-OH-CBD, for hvilken arealet under plasmakurven (AUC) øgedes med 47 % (se pkt. 5.2).

Øgede systemiske niveauer af disse aktive stoffer kan føre til forstærkede farmakologiske virkninger og til en stigning i lægemiddelbivirkninger. Samtidig brug af cannabidiol og clobazam øger forekomsten af døsighed og sedation sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4 og 4.8). Det skal overvejes at reducere dosen af clobazam, hvis der forekommer døsighed eller sedation ved samtidig administration af clobazam og cannabidiol.

### *Valproat*

Samtidig brug af cannabidiol og valproat øger forekomsten af transaminaseenzymforhøjelser (se pkt. 4.4). Mekanismen bag denne interaktion er stadig ukendt. Hvis der forekommer klinisk signifikante forhøjelser af transaminaser, skal dosis af cannabidiol og/eller samtidigt administreret valproat reduceres eller seponeres hos alle patienter, indtil transaminaseforhøjelsen er svundet (se pkt. 4.4). Der foreligger utilstrækkelige data til at vurdere risikoen ved samtidig administration af andre hepatotoksiske lægemidler og cannabidiol (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af cannabidiol og valproat øger forekomsten af diarré og hændelser med nedsat appetit. Mekanismen bag denne interaktion er ukendt.

### *Stiripentol*

Ved kombination af cannabidiol og stiripentol i et studie med raske frivillige var der en stigning i stiripentolniveauerne på 28 % i den maksimale målte plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) og 55 % for AUC. Hos patienter var virkningen dog mindre, med en stigning i stiripentolniveauerne på 17 % i  $C_{max}$  og 30 % i AUC. Den kliniske betydning af disse resultater er ikke blevet undersøgt. Patienten skal monitoreres nøje for lægemiddelbivirkninger.

### *Fenytoin*

Der kan forekomme en stigning i eksponeringen for fenytoin ved administration samtidigt med cannabidiol, da fenytoin i vidt omfang metaboliseres via CYP2C9, som hæmmes af cannabidiol *in vitro*. Der er ikke udført kliniske studier, som formelt har undersøgt denne interaktion. Fenytoin har et smalt terapeutisk indeks, og der skal derfor udvises forsigtighed ved administration af cannabidiol i kombination med fenytoin. Hvis der opstår tolerabilitetsproblemer, skal det overvejes at reducere dosis af fenytoin.

### *Lamotrigin*

Lamotrigin er et substrat for UGT-enzymet, herunder UGT2B7, som hæmmes af cannabidiol *in vitro*. Der er ikke udført kliniske studier, som formelt har undersøgt denne interaktion. Lamotrigin-niveauerne kan være forhøjede ved administration samtidigt med cannabidiol.

### *Everolimus*

Samtidig administration af cannabidiol (12,5 mg/to gange dagligt) med P-gp- og CYP3A4-substratet everolimus (5 mg) i et studie med raske frivillige førte til en øget everolimuseksponering, der var cirka 2,5 gange større både for  $C_{max}$  og AUC. Mekanismen for denne interaktion menes at være hæmning af P-gp-effluks i tarmene, hvilket fører til en øget biotilgængelighed af everolimus, fordi cannabidiol ikke påvirkede midazolameksponering i et andet interaktionsstudie. Halveringstiden for everolimus var ikke påvirket, hvilket bekræfter cannabidiols manglende systemiske hæmmende effekt på P-gp- og CYP3A4-aktivitet. Når der indledes behandling med cannabidiol hos patienter, der tager everolimus, skal terapeutiske lægemiddelniveauer af everolimus overvåges, og dosis justeres tilsvarende. Når der indledes behandling med everolimus hos patienter, der indtager en fast dosis cannabidiol, anbefales en lavere startdosis med everolimus sammen med terapeutisk lægemiddelovervågning.

### Cannabidiols potentiale for at påvirke andre lægemidler

#### *CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A9- og UGT2B7-substrater*

*In vivo*-data fra *steady state*-dosering med cannabidiol (750 mg to gange dagligt) ved samtidig administration med en enkelt dosis koffein (200 mg), et følsomt CYP1A2-substrat, viste en stigning i koffeineksponering på 15 % for  $C_{max}$  og 95 % for AUC sammenlignet med administration af koffein alene. Disse data indikerer, at cannabidiol er en svag hæmmer af CYP1A2. Tilsvarende moderate stigninger i eksponering kan observeres med andre følsomme CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin eller tizanidin). Den kliniske betydning af disse fund er ikke blevet undersøgt. Patienten skal monitoreres nøje for lægemiddelbivirkninger.

Som følges af *in vitro*-data forventes der lægemiddelinteraktioner med CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz), uridin 5' difosfo-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) (f.eks. diflunisal, propofol, fenofibrat) og UGT2B7 (f.eks. gemfibrozil, morfin, lorazepam) ved administration samtidigt

med cannabidiol. Samtidig administration af cannabidiol forventes også at forårsage klinisk signifikante interaktioner med CYP2C8-substrater (repaglinid) og CYP2C9-substrater (f.eks. warfarin).

*In vitro*-data har påvist, at cannabidiol hæmmer CYP2C19, hvilket kan forårsage øgede plasmakoncentrationer af lægemidler, som metaboliseres af dette isoenzym, såsom clobazam, og omeprazol. Det bør overvejes at reducere dosis for samtidigt administrerede lægemidler, som er følsomme CYP2C19-substrater, eller som har et smalt terapeutisk indeks.

På grund af den potentielle hæmning af enzymaktivitet bør det overvejes at reducere dosis af substrater af UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 og CYP2C9 som klinisk relevant, hvis der opleves bivirkninger ved administration samtidigt med cannabidiol. På grund af potentialet for både induktion og hæmning af enzymaktivitet bør det overvejes at justere dosis af substrater af CYP1A2 og CYP2B6 som klinisk relevant.

#### *In vitro*-vurdering af interaktion med UGT-enzymet

*In vitro*-data tyder på, at cannabidiol er en reversibel hæmmer af UGT1A9- og UGT2B7- aktivitet ved klinisk relevante koncentrationer. Metabolitten 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) er også en hæmmer af UGT1A1-, UGT1A4- og UGT1A6-medieret aktivitet *in vitro*. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af substraterne, hvis cannabidiol administreres samtidigt med substrater af disse UGT'er.

#### *Følsomme P-gp-substrater administreret oralt*

Samtidig administration af cannabidiol med oralt administreret everolimus, et P-gp- og CYP3A4-substrat, har øget biotilgængeligheden af everolimus, sandsynligvis på grund af everolimus' hæmning af P-gp-effluks i tarmene. Øget eksponering af andre oralt administrerede følsomme P-gp-substrater (f.eks. sirolimus, tacrolimus, digoxin) kan forekomme ved samtidig administration af cannabidiol. Terapeutisk lægemiddelovervågning og dosisreduktion af andre P-gp-substrater bør overvejes, når disse administreres oralt og samtidigt med cannabidiol.

#### Ethanol i formuleringen

En ml Epidyolex indeholder 79 mg ethanol, svarende til 10 % v/v vandfrit ethanol, dvs. op til 691,3 mg ethanol pr. maksimal enkeltdosis Epidyolex (12,5 mg/kg) for en voksen, der vejer 70 kg (9,9 mg ethanol/kg). For en voksen, der vejer 70 kg, svarer dette til 17 ml øl eller 7 ml vin pr. dosis.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er kun utilstrækkelige data fra anvendelse af cannabidiol til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør må cannabidiol ikke bruges under graviditeten, medmindre den potentielle fordel for moderen tydeligt opvejer den potentielle risiko for fosteret.

### Amning

Der foreligger ingen kliniske data om tilstedeværelsen af cannabidiol eller dets metabolitter i human mælk, virkningerne på det ammede barn eller virkningerne på mælkeproduktionen.

Dyrestudier har påvist toksikologiske ændringer i diegivende dyr, hvis moderen havde fået behandling med cannabidiol (se pkt. 5.3).

Der foreligger ingen studier med mennesker vedrørende udskillelse af cannabidiol i modermælk. Da cannabidiol i høj grad er proteinbundet og sandsynligvis vil passere frit fra plasma til mælk, skal amning for en sikkerheds skyld ophøre under behandlingen.



## Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om cannabidiols virkning på fertilitet.

Der blev ikke set nogen virkning på han- eller hunrotters reproduktionsevne med en oral dosis på op til 150 mg/kg/dag cannabidiol (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Cannabidiol påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan forårsage døsigthed og sedation (se pkt. 4.4). Patienterne skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil de har nok erfaring til at kunne vurdere, om det har en negativ indvirkning på deres evner (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der er rapporteret med cannabidiol i det anbefalede dosisinterval på 10 til 25 mg/kg/dag, er vist nedenfor.

De mest almindelige bivirkninger er døsigthed, nedsat appetit, diarré, pyreksi, træthed og opkastning.

Den hyppigste årsag til seponering var forhøjet transaminase.

#### Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor indeholder en liste over de bivirkninger, der er rapporteret med cannabidiol i placebokontrollerede kliniske studier. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og hyppighed.

Hyppighederne defineres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). De mest alvorlige bivirkninger er anført først i hver gruppe.

**Tabel 3: Tabel over bivirkninger**

| Systemorganklasse                                       | Hyppighed        | Bivirkninger fra kliniske studier         |
|---|------------------|---|
| Infektioner og parasitære sygdomme                      | Almindelig       | Pneumoni <sup>a</sup> , urinvejsinfektion |
| Metabolisme og ernæring                                 | Meget almindelig | Nedsat appetit                            |
| Psykiske forstyrrelser                                  | Almindelig       | Irritabilitet, aggression                 |
| Nervesystemet   | Meget almindelig | Døsigthed <sup>a</sup>                    |
|   | Almindelig       | Letargi, krampeanfald                     |
| Luftveje, thorax og mediastinum                         | Almindelig       | Hoste                                     |
| Mave-tarm-kanalen                                       | Meget almindelig | Diarré, opkastning                        |
|   | Almindelig       | Kvalme                                    |
| Lever og galdeveje                                      | Almindelig       | Øget ASAT, øget ALAT, øget GGT            |
| Hud og subkutane væv                                    | Almindelig       | Udslæt                                    |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Pyreksi, træthed                          |
| Undersøgelser   | Almindelig       | Vægttab                                   |

<sup>a</sup> Grupperede termer: **Pneumoni:** Pneumoni, pneumoni forårsaget af RSV, pneumoni forårsaget af mycoplasma, pneumoni forårsaget af adenovirus, viral pneumoni, aspirationspneumoni; **Døsigthed:** Døsigthed, sedation.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Hepatocellulær skade*

Cannabidiol kan forårsage dosisrelaterede forhøjelser af ALAT og ASAT (se pkt. 4.4).

I kontrollerede studier af LGS, DS (med 10 eller 20 mg/kg/dag) og TSC (med 25 mg/kg/dag) var forekomsten af forhøjet ALAT over 3 gange ULN 12 % hos patienter, der fik behandling med cannabidiol, sammenlignet med < 1 % hos patienter, der fik placebo.

Færre end 1 % af de patienter, der fik behandling med cannabidiol, havde ALAT- eller ASAT-niveauer over 20 gange ULN. Der har været tilfælde af forhøjet transaminase, som var forbundet med hospitalsindlæggelse af patienter, der tog cannabidiol.

### *Risikofaktorer for hepatocellulær skade*

*Samtidig administration af valproat og clobazam, dosis af cannabidiol og forhøjet transaminase ved baseline*

#### Samtidig administration af valproat og clobazam

Hos patienter, der fik behandling med cannabidiol med doser på 10, 20 og 25 mg/kg/dag, var forekomsten af forhøjet ALAT over 3 gange ULN 23 % hos patienter, der samtidig tog både valproat og clobazam, 19 % hos patienter, der samtidig tog valproat (uden clobazam), 3 % hos patienter, der samtidig tog clobazam (uden valproat), og 3 % hos patienter, der ikke tog nogen af disse lægemidler.

#### Dosis

Forhøjet ALAT over 3 gange ULN blev rapporteret hos 15 % af de patienter, der tog cannabidiol 20 eller 25 mg/kg/dag, sammenlignet med 3 % af de patienter, der tog cannabidiol 10 mg/kg/dag. Risikoen for forhøjet ALAT var større ved doser på over de 25 mg/kg/dag i det kontrollerede studie af TSC.

#### Forhøjet transaminase ved baseline

I kontrollerede studier (se pkt. 5.1) med patienter, som tog cannabidiol 20 eller 25 mg/kg/dag, var hyppigheden af behandlingsrelaterede forhøjelser af ALAT over 3 gange ULN 29 % (hvoraf 80 % fik valproat) i de tilfælde, hvor ALAT var over ULN ved *baseline*, sammenlignet med 12 % (hvoraf 89 % fik valproat) i de tilfælde, hvor ALAT var inden for normalområdet ved *baseline*. I alt 5 % af de patienter (som alle fik valproat), som tog cannabidiol 10 mg/kg/dag, oplevede forhøjelser af ALAT over 3 gange ULN, for hvem ALAT var over ULN ved *baseline*, sammenlignet med 3 % af de patienter (som alle fik valproat), for hvem ALAT var inden for normalområdet ved *baseline*.

#### Døsighed og sedation

Der er observeret hændelser med døsighed og sedation (herunder letargi) i kontrollerede studier (se pkt. 4.4) med cannabidiol ved LGS, DS og TSC, herunder hos 29 % af de patienter, der blev behandlet med cannabidiol (30 % af patienterne tog cannabidiol 20 eller 25 mg/kg/dag, og 27 % af patienterne tog cannabidiol 10 mg/kg/dag). Disse bivirkninger blev observeret med hyppigere forekomster ved doser over 25 mg/kg/dag i det kontrollerede studie af TSC. Frekvensen af døsighed og sedation (herunder letargi) var højere hos patienter, der samtidig tog clobazam (43 % af de patienter, der fik behandling med cannabidiol og tog clobazam, sammenlignet med 14 % af de patienter, der fik behandling med cannabidiol og ikke tog clobazam)

#### Krampeanfald

I det kontrollerede studie med TSC-patienter blev der set en øget hyppighed af bivirkninger forbundet med forværring af krampeanfald ved doser over 25 mg/kg/dag. Der blev ikke fastlagt et tydeligt mønster, men bivirkningerne afspejlede øget hyppighed af krampeanfald eller større intensitet eller nye typer af krampeanfald. Hyppigheden af bivirkninger forbundet med forværring af krampeanfald var 11 % for patienter, der tog 25 mg/kg/dag cannabidiol, og 18 % for patienter, der tog doser over 25 mg/kg/dag, sammenlignet med 9 % for patienter, der tog placebo.

### *Vægttab*

Cannabidiol kan forårsage vægttab eller nedsat vægtøgning (se pkt. 4.4). Hos patienter med LGS, DS og TSC var vægttabet tilsyneladende dosisrelateret, og 21 % af de patienter, der fik cannabidiol 20 eller 25 mg/kg/dag, oplevede et vægttab på  $\geq 5$  % sammenlignet med 7 % hos patienter, der fik cannabidiol 10 mg/kg/dag. I nogle tilfælde blev vægttabet indberettet som en bivirkning (se tabel 3 ovenfor). Nedsat appetit og vægttab kan medføre en let reduceret højdestigning.

### *Diarré*

Cannabidiol kan forårsage dosisrelateret diarré. I kontrollerede studier af LGS og DS var hyppigheden af diarré 13 % hos patienter, der fik 10 mg/kg/dag cannabidiol, og 21 % hos patienter, der fik 20 mg/kg/dag cannabidiol, sammenlignet med 10 % hos patienter, der fik placebo. I et kontrolleret studie af TSC var hyppigheden af diarré 31 % hos patienter, der fik 25 mg/kg/dag cannabidiol, og 56 % hos patienter, der fik doser over 25 mg/kg/dag cannabidiol, sammenlignet med 25 % hos patienter, der fik placebo.

I de kliniske studier forekom debut af diarré typisk i de første 6 uger af behandlingen med cannabidiol. Medianvarigheden af diarré var 8 dage. Diarré var årsagen til reduktion af cannabidiol-dosis hos 10 % af patienterne, midlertidig afbrydelse af behandlingen hos 1 % af patienterne og permanent seponering hos 2 % af patienterne.

### *Hæmatologiske anomalier*

Cannabidiol kan forårsage fald i hæmoglobin og hæmatokrit. Hos patienter med LGS, DS og TSC, var det gennemsnitlige fald i hæmoglobin fra *baseline* til afslutning af behandlingen  $-0,36$  g/dl hos patienter, der fik cannabidiol med doser på 10, 20 eller 25 mg/kg/dag. Der blev også observeret et tilsvarende fald i hæmatokrit, med en gennemsnitlig ændring på  $-1,3$  % hos patienter, der fik cannabidiol.

Syvogtyve procent (27 %) af de patienter med LGS og DS, der fik cannabidiol, og 38 % af de patienter med TSC, der fik cannabidiol (25 mg/kg/dag), udviklede en ny laboratoriedefineret anæmi i løbet af studiet (defineret som en normal hæmoglobinkoncentration ved *baseline*, med en rapporteret værdi under den nedre grænse for normal på et efterfølgende tidspunkt).

### *Stigninger i kreatinin*

Cannabidiol kan forårsage forhøjelser i serumkreatinin. Mekanismen er endnu ikke blevet fastlagt. I kontrollerede studier med raske voksne og med patienter med LGS, DS og TSC blev der observeret en stigning i serumkreatinin på ca. 10 % inden for 2 uger efter påbegyndelse af cannabidiol. Stigningen var reversibel hos raske voksne. Reversibilitet blev ikke vurderet i studierne med LGS, DS eller TSC.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Der er begrænsede erfaringer med doser, der er højere end den anbefalede terapeutiske dosis. Der er rapporteret om let diarré og døsighed hos raske voksne forsøgspersoner, der tog en enkelt dosis på 6.000 mg; dette svarer til en dosis på over 85 mg/kg for en voksen, der vejer 70 kg. Disse bivirkninger forsvandt, da studiet blev afsluttet.

### Behandling af overdosering

I tilfælde af overdosering skal patienten observeres, og der skal indledes passende behandling, herunder monitorering af vitale tegn.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antiepileptika; ATC-kode: N03AX24

#### Virkningsmekanisme

De præcise mekanismer, hvormed cannabidiol udøver sine antikonvulsive virkninger hos mennesker, er ukendte. Cannabidiol udøver ikke sin antikonvulsive virkning gennem interaktion med cannabinoid-receptorer. Cannabidiol reducerer neuronal hyper-excitabilitet gennem modulation af intracellulært calcium via kanalerne G-proteinkoblet receptor 55 (GPR55) og transient receptor-potential vanilloid 1 (TRPV1), samt modulation af adenosin-medieret signalering gennem hæmning af celleoptag af adenosin via den ækvilibrerende nukleosid-transportør 1 (ENT1).

#### Farmakodynamisk virkning

Hos patienter er der en potentiel additiv antikonvulsiv virkning fra den farmakokinetiske interaktion (som går begge veje) mellem cannabidiol og clobazam, der fører til stigninger i de cirkulerende niveauer af deres respektive aktive metabolitter, 7-OH-CBD (ca. 1,5 gange) og N-CLB (ca. 3 gange) (se pkt. 4.5, 5.1 og 5.2).

#### Klinisk virkning

##### *Adjuverende behandling hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom (LGS)*

Cannabidiols virkning ved adjuverende behandling af anfald forbundet med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede parallelgruppestudier (GWPCARE3 og GWPCARE4). Hvert studie bestod af en 4-ugers *baseline*-periode, en 2-ugers titreringsperiode og en 12-ugers vedligeholdelsesperiode. Studiepopulationens gennemsnitsalder var 15 år, og 94 % tog 2 eller flere samtidige antiepileptika under studiet. De mest almindeligt anvendte samtidige antiepileptika (> 25 % af patienterne) i begge studier var valproat, clobazam, lamotrigin, levetiracetam og rufinamid. Omtrent 50 % af patienterne tog samtidigt clobazam. Blandt de patienter, som ikke tog clobazam, havde størstedelen tidligere taget og efterfølgende seponeret behandling med clobazam.

Det primære endepunkt var den procentvise ændring i forhold til *baseline* i anfald, som forårsager fald, i løbet af 28 dage i behandlingsperioden for cannabidiol-gruppen sammenlignet med placebo. Anfald, som forårsager fald, blev defineret som atoniske, toniske eller tonisk-kloniske anfald, som førte eller kunne føre til et fald eller en skade. Vigtige sekundære endepunkter var andelen af patienter med mindst 50 % reduktion i hyppighed af anfald, som forårsager fald, den procentvise ændring i forhold til *baseline* i samlet hyppighed af anfald samt forsøgspersonens/omsorgspersonens globale indtryk af ændring (Global Impression of Change (S/CGIC)) ved sidste besøg.

Der blev udført undergruppeanalyser med flere faktorer, herunder samtidige antiepileptika. Resultaterne af undergruppeanalysen af patienter, som fik behandling med clobazam, sammenlignet med patienter, som fik behandling uden clobazam, indikerede, at der stadig er en statistisk usikkerhed vedrørende virkningen af behandling med cannabidiol hos patienter, som ikke tager clobazam. Virkningen er ikke blevet fastlagt for denne population.

Tabel 4 opsummerer det primære endepunkt, procent reduktion i hyppighed af anfald, som forårsager fald, i forhold til *baseline*, og det vigtige sekundære mål, andelen af patienter med mindst 50 % reduktion i hyppigheden af anfald, som forårsager fald, samt resultaterne af undergruppeanalysen for disse resultatmål hos patienter, som fik samtidig behandling med clobazam.

**Tabel 4: Primære og vigtige sekundære resultatmål for  $\geq 50$  % respondere samt undergruppeanalyse i LGS-studier**

|  |              | Samlet                            | N  | Undergruppe med clobazam                              | N  |
|--|--------------|-----------------------------------|----|---|----|
| <b>ANFALD, SOM FORÅRSAGER FALD, PR. 28 DAGE</b>  |              |                                   |    |   |    |
| <b>Procent reduktion i forhold til <i>baseline</i><sup>a</sup></b>                             |              |                                   |    |   |    |
| GWPCARE3   | Placebo      | 17,2 %                            | 76 | 22,7 %  | 37 |
|  | 10 mg/kg/dag | 37,2 %                            | 73 | 45,6 %  | 37 |
|  | 20 mg/kg/dag | 41,9 %                            | 76 | 64,3 %  | 36 |
| GWPCARE4   | Placebo      | 21,8 %                            | 85 | 30,7 %  | 42 |
|  | 20 mg/kg/dag | 43,9 %                            | 86 | 62,4 %  | 42 |
| <b>Forskel eller procent reduktion sammenlignet med placebo (95 % CI), p-værdi<sup>b</sup></b> |              |                                   |    |   |    |
| GWPCARE3   | 10 mg/kg/dag | 19,2<br>(7,7; 31,2)<br>p = 0,0016 |    | 29,6 %<br>(2,4 %; 49,2 %)<br>p = 0,0355 <sup>c</sup>  |    |
|  | 20 mg/kg/dag | 21,6<br>(6,7; 34,8)<br>p = 0,0047 |    | 53,8 %<br>(35,7 %; 66,8 %)<br>p < 0,0001 <sup>c</sup> |    |
| GWPCARE4   | 20 mg/kg/dag | 17,2<br>(4,1; 30,3)<br>p = 0,0135 |    | 45,7 %<br>(27,0 %; 59,6 %)<br>p < 0,0001 <sup>c</sup> |    |
| <b><math>\geq 50</math> % REDUKTION I ANFALD, SOM FORÅRSAGER FALD (RESPONDERANALYSE)</b>       |              |                                   |    |   |    |
| <b>Procentdel af <math>\geq 50</math> % respondere, p-værdi<sup>d</sup></b>                    |              |                                   |    |   |    |
| GWPCARE3   | Placebo      | 14,5 %                            | 76 | 21,6 %  | 37 |
|  | 10 mg/kg/dag | 35,6 %<br>p = 0,0030              | 73 | 40,5 %<br>p = 0,0584 <sup>c</sup>                     | 37 |
|  | 20 mg/kg/dag | 39,5 %<br>p = 0,0006              | 76 | 55,6 %<br>p = 0,0021 <sup>c</sup>                     | 36 |
| GWPCARE4   | Placebo      | 23,5 %                            | 85 | 28,6 %  | 42 |
|  | 20 mg/kg/dag | 44,2 %<br>p = 0,0043              | 86 | 54,8 %<br>p = 0,0140 <sup>c</sup>                     | 42 |

CI = 95 % konfidensinterval

<sup>a</sup> Data for den samlede population præsenteres som en median procent reduktion i forhold til *baseline*. Data for undergruppen med clobazam præsenteres som en procent reduktion i forhold til *baseline* anslået ud fra en negativ binomial regressionsanalyse.

<sup>b</sup> Samlede data præsenteres som en anslået median forskel og p-værdi fra en Wilcoxon's nonparametrisk test. Data for undergruppen med clobazam er anslået fra en negativ binomial regressionsanalyse.

<sup>c</sup> Nominel p-værdi.

<sup>d</sup> Den samlede p-værdi er baseret på en Cochran-Mantel-Haenszel-test; de nominelle p-værdier for undergruppen med clobazam er baseret på logistisk regressionsanalyse.

*Yderligere sekundære resultatmål i undergruppen af patienter, som samtidig fik behandling med clobazam*

Cannabidiol var forbundet med en stigning i procentdelen af patienter, der oplevede en reduktion større end eller svarende til 75 % i hyppigheden af anfald, som forårsager fald, i behandlingsperioden i hvert studie (11 % af dem der fik 10 mg/kg/dag cannabidiol, 31 % til 36 % af dem der fik 20 mg/kg/dag cannabidiol, og 3 % til 7 % af dem der fik placebo).

I hvert studie var medianen for de patienter, som fik cannabidiol, større for procentvis reduktion i samlet antal anfald sammenlignet med placebo (53 % for 10 mg/kg/dag, 64 % til 66 % for 20 mg/kg/dag og 25 % for hver placebo-gruppe; p = 0,0025 for 10 mg/kg/dag og p < 0,0001 for hver gruppe med 20 mg/kg/dag kontra placebo).

Omsorgspersoner og patienter rapporterede større forbedringer i samlet tilstand, som målt med scorer for globalt indtryk af ændring ved sidste besøg, med begge doser af cannabidiol (76 % med 10 mg/kg/dag, 80 % for hver gruppe med 20 mg/kg/dag, 31 % til 46 % med placebo;  $p = 0,0005$  for 10 mg/kg/dag og hhv.  $p < 0,0001$  og  $0,0003$  for hver af de 2 grupper med 20 mg/kg/dag kontra placebo).

Sammenlignet med placebo var cannabidiol forbundet med en stigning i antallet af dage uden anfald, som forårsager fald, i behandlingsperioden i hvert studie, svarende til 3,3 dage pr. 28 dage (10 mg/kg/dag) og hhv. 5,5 og 7,6 dage pr. 28 dage for hver af de 2 grupper med 20 mg/kg/dag.

#### *Adjuverende behandling hos patienter med Dravets syndrom*

Cannabidiols virkning ved adjuverende behandling af anfald forbundet med Dravets syndrom (DS) blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede parallelgruppestudier (GWPCARE2 og GWPCARE1). Hvert studie bestod af en 4-ugers *baseline*-periode, en 2-ugers titreringsperiode og en 12-ugers vedligeholdelsesperiode. Studiepopulationens gennemsnitsalder var 9 år, og 94 % tog 2 eller flere samtidige antiepileptika under studiet. De mest almindeligt anvendte samtidige antiepileptika (> 25 % af patienterne) i begge studier var valproat, clobazam, stiripentol og levetiracetam. Omtrent 65 % af patienterne tog samtidigt clobazam. Af de patienter, der ikke tog clobazam, havde størstedelen tidligere taget og efterfølgende seponeret behandling med clobazam.

Det primære endepunkt var ændringen i hyppigheden af krampeanfald i behandlingsperioden (dag 1 til afslutningen af den evaluerbare periode) sammenlignet med *baseline* (GWPCARE2) og den procentvise ændring i krampeanfald i forhold til *baseline* i løbet af 28 dage i behandlingsperioden (GWPCARE1) i cannabidiol-grupperne sammenlignet med placebo. Krampeanfald blev defineret som atoniske, kloniske og tonisk-kloniske anfald. Vigtige sekundære endepunkter for GWPCARE2 var andelen af patienter med mindst 50 % reduktion i hyppighed af krampeanfald, ændringen i samlet hyppighed af anfald samt omsorgspersonens globale indtryk af ændring (CGIC) ved sidste besøg. Det vigtige sekundære endepunkt for GWPCARE1 var andelen af patienter med mindst 50 % reduktion i hyppigheden af krampeanfald.

Der blev udført undergruppeanalyser med flere faktorer, herunder samtidige antiepileptika. Resultaterne af undergruppeanalysen af patienter, som fik behandling med clobazam, sammenlignet med patienter, som fik behandling uden clobazam, indikerede, at der stadig er en statistisk usikkerhed vedrørende virkningen af behandling med cannabidiol hos patienter, som ikke tager clobazam. Virkningen er ikke blevet fastlagt for denne population.

Tabel 5 opsummerer det primære endepunkt, procent reduktion i hyppighed af krampeanfald i forhold til *baseline*, og det vigtige sekundære mål, andelen af patienter med mindst 50 % reduktion i hyppigheden af krampeanfald, samt resultaterne af undergruppeanalysen for disse resultatmål hos patienter, som fik samtidig behandling med clobazam.

**Tabel 5: Primære og vigtige sekundære resultatmål for  $\geq 50$  % respondere samt undergruppeanalyse i DS-studier**

|  |              | Samlet                                     | N  | Undergruppe med clobazam                              | N  |
|--|--------------|--|----|---|----|
| <b>KRAMPEANFALD PR. 28 DAGE</b>  |              |  |    |   |    |
| <b>Procent reduktion i forhold til <i>baseline</i><sup>a</sup></b>                             |              |  |    |   |    |
| GWPCARE2   | Placebo      | 26,9 %                                     | 65 | 37,6 %  | 41 |
|  | 10 mg/kg/dag | 48,7 %                                     | 66 | 60,9 %  | 45 |
|  | 20 mg/kg/dag | 45,7 %                                     | 67 | 56,8 %  | 40 |
| GWPCARE1   | Placebo      | 13,3 %                                     | 59 | 18,9 %  | 38 |
|  | 20 mg/kg/dag | 38,9 %                                     | 61 | 53,6 %  | 40 |
| <b>Forskel eller procent reduktion sammenlignet med placebo (95 % CI), p-værdi<sup>b</sup></b> |              |  |    |   |    |
| GWPCARE2   | 10 mg/kg/dag | 29,8 %<br>(8,4 %;<br>46,2 %)<br>p = 0,0095 |    | 37,4 %<br>(13,9 %; 54,5 %)<br>p = 0,0042 <sup>c</sup> |    |
|  | 20 mg/kg/dag | 25,7 %<br>(2,9 %;<br>43,2 %)<br>p = 0,0299 |    | 30,8 %<br>(3,6 %; 50,4 %)<br>p = 0,0297 <sup>c</sup>  |    |
| GWPCARE1   | 20 mg/kg/dag | 22,8 %<br>(5,4; 41,1)<br>p = 0,0123        |    | 42,8 %<br>(17,4 %; 60,4 %)<br>p = 0,0032 <sup>c</sup> |    |
| <b><math>\geq 50</math> % REDUKTION I KRAMPEANFALD (RESPONDERANALYSE)</b>                      |              |  |    |   |    |
| <b>Procentdel af <math>\geq 50</math> % respondere, p-værdi<sup>d</sup></b>                    |              |  |    |   |    |
| GWPCARE2   | Placebo      | 26,2 %                                     | 65 | 36,6 %  | 41 |
|  | 10 mg/kg/dag | 43,9 %<br>p = 0,0332                       | 66 | 55,6 %<br>p = 0,0623 <sup>c</sup>                     | 45 |
|  | 20 mg/kg/dag | 49,3 %<br>p = 0,0069                       | 67 | 62,5 %<br>p = 0,0130 <sup>c</sup>                     | 40 |
| GWPCARE1   | Placebo      | 27,1 %                                     | 59 | 23,7 %  | 38 |
|  | 20 mg/kg/dag | 42,6 %<br>p = 0,0784                       | 61 | 47,5 %<br>p = 0,0382 <sup>c</sup>                     | 40 |

CI = 95 % konfidensinterval

<sup>a</sup> For studiet GWPCARE1 præsenteres samlede data som en median procent reduktion i forhold til *baseline*. Data for studiet GWPCARE2 og undergruppen med clobazam præsenteres som en procent reduktion i forhold til *baseline* anslået ud fra en negativ binomial regressionsanalyse.

<sup>b</sup> For studiet GWPCARE1 præsenteres samlede data som en anslået median forskel og p-værdi fra en Wilcoxons nonparametrisk test. Data for studiet GWPCARE2 og undergruppen med clobazam er anslået fra en negativ binomial regressionsanalyse.

<sup>c</sup> Nominel p-værdi.

<sup>d</sup> Den samlede p-værdi er baseret på en Cochran-Mantel-Haenszel-test; den nominelle p-værdi for undergruppen med clobazam er baseret på logistisk regressionsanalyse.

Yderligere sekundære resultatmål i undergruppen af patienter, som samtidig fik behandling med clobazam

Cannabidiol var forbundet med en stigning i procentdelen af forsøgspatienter, der oplevede en reduktion større end eller lig med 75 % i hyppigheden af krampeanfald i behandlingsperioden i hvert studie (36 % af dem der fik 10 mg/kg/dag cannabidiol, 25 % for hver gruppe, som fik 20 mg/kg/dag cannabidiol, og 10 % til 13 % af dem der fik placebo).

I hvert studie fik de patienter, som fik cannabidiol, en større procent reduktion i samlet antal krampeanfald sammenlignet med placebo (66 % for 10 mg/kg/dag, 54 % til 58 % for 20 mg/kg/dag og

27 % til 41 % for placebo;  $p = 0,0003$  for 10 mg/kg/dag og  $p = 0,0341$  og  $0,0211$  for 20 mg/kg/dag kontra placebo).

Omsorgspersoner og forsøgspersoner rapporterede større forbedringer i samlet tilstand, som målt med scorer for globalt indtryk af ændring ved sidste besøg, med begge doser af cannabidiol (73 % med 10 mg/kg/dag, 62 % til 77 % med 20 mg/kg/dag, 30 % til 41 % med placebo;  $p = 0,0009$  for 10 mg/kg/dag og  $p = 0,0018$  og  $0,0136$  for 20 mg/kg/dag kontra placebo).

Sammenlignet med placebo var cannabidiol forbundet med en stigning i antallet af dage uden krampeanfald i behandlingsperioden i hvert studie, hvilket svarer til 2,7 dage pr. 28 dage (10 mg/kg/dag) og 1,3-2,2 dage pr. 28 dage (20 mg/kg/dag).

#### *Den voksne population*

DS-populationen i studierne GWPCARE2 og GWPCARE1 var fortrinsvis pædiatriske patienter – kun 5 voksne patienter var 18 år gamle (1,6 %) – og derfor blev der indhentet begrænsede data om virkning og sikkerhed hos den voksne DS-population.

#### *Dosisrespons*

Da der ikke var et konsekvent dosisrespons mellem 10 mg/kg/dag og 20 mg/kg/dag i LGS- og DS-studierne, skal cannabidiol titreres indledningsvis til den anbefalede vedligeholdelsesdosis på 10 mg/kg/dag (se pkt. 4.2). Hos den enkelte patient kan det overvejes at optitrere til en maksimal dosis på 20 mg/kg/dag på baggrund af benefit/risk-forholdet (se pkt. 4.2).

#### Data fra det åbne studie

I begge randomiserede LGS-studier deltog 99,5 % af de patienter ( $N = 366$ ), der gennemførte studierne, i det langsigtede åbne forlængelsesstudie (OLE-studiet) (GWPCARE5). I undergruppen af LGS-patienter, som fik samtidig behandling med clobazam i 37 til 48 uger ( $N = 168$ ), var den mediane procent reduktion i hyppigheden af anfald, som forårsager fald, i forhold til *baseline* 71 % i løbet af uge 1-12 ( $N = 168$ ), og dette blev opretholdt frem til uge 37-48, med en median procent reduktion i hyppigheden af anfald, som forårsager fald, i forhold til *baseline* på 62 %.

På tværs af begge randomiserede DS-studier deltog 97,7 % af de patienter ( $N = 315$ ), der gennemførte studierne, i GWPCARE5. I undergruppen af DS-patienter, som fik samtidig behandling med clobazam i 37 til 48 uger ( $N = 148$ ), var den mediane procent reduktion i hyppigheden af krampeanfald i forhold til *baseline* 64 % i løbet af uge 1-12 ( $N = 148$ ), og dette blev opretholdt frem til uge 37-48, med en median procent reduktion i hyppigheden af krampeanfald i forhold til *baseline* på 58 %.

#### *Adjuverende behandling hos patienter med tuberøs sclerose-kompleks (TSC)*

Cannabidiols virkning (25 og 50 mg/kg/dag) ved adjuverende behandling af krampeanfald forbundet med TSC blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppestudie (GWPCARE6). Studiet bestod af en 4-ugers *baseline*-periode, en 4-ugers titreringsperiode og en 12-ugers vedligeholdelsesperiode (16 ugers behandlings- og primær evalueringsperiode).

Studiepopulationens gennemsnitsalder var 14 år, og alle patienter bortset fra én tog et eller flere samtidige antiepileptika under studiet. De mest almindeligt anvendte samtidige antiepileptika (> 25 % af patienterne) var valproat (45 %), vigabatrin (33 %), levetiracetam (29 %) og clobazam (27 %).

Det primære endepunkt var ændringen i antallet af TSC-forbundne krampeanfald i behandlingsperioden (vedligeholdelse og titrering) sammenlignet med *baseline* for cannabidiol-gruppen sammenlignet med placebo. TSC-forbundne krampeanfald blev defineret som fokale motoriske krampeanfald uden ændring af bevidsthed eller opmærksomhed, fokale krampeanfald med ændring af bevidsthed eller opmærksomhed, fokale krampeanfald, som udviklede sig til bilaterale generaliserede krampeanfald og generaliserede krampeanfald (tonisk-kloniske, toniske, kloniske eller atoniske krampeanfald). Vigtige sekundære endepunkter var andelen af patienter med mindst 50 % reduktion i hyppighed af TSC-forbundne krampeanfald,



patientens/omsorgspersonens globale indtryk af ændring ved sidste besøg og procentvis ændring i forhold til *baseline* af samlet hyppighed af krampeanfald.

Cannabidiol 50 mg/kg/dag blev påvist at have lignende grader af reduktion af krampeanfald som 25 mg/kg/dag. Denne dosis var dog forbundet med en øget frekvens af bivirkninger sammenlignet med 25 mg/kg/dag, og derfor er den maksimale anbefalede dosis 25 mg/kg/dag.

Tabel 6 opsummerer det primære endepunkt, procent reduktion i forhold til *baseline* i TSC-forbundne krampeanfald, og det vigtige sekundære mål, andelen af patienter med mindst 50 % reduktion i hyppigheden af TSC-forbundne krampeanfald for den maksimale anbefalede dosis på 25 mg/kg/dag.

**Tabel 6: Primært og vigtigt sekundært resultatmål for  $\geq 50$  % respondere i TSC-studiet (samlet patientpopulation)**

|   | GWPCARE6-studiet                     |                     |
|---|--------------------------------------|---------------------|
|   | Cannabidiol 25 mg/kg/dag<br>(n = 75) | Placebo<br>(n = 76) |
| <b>Primært endepunkt – procent reduktion i hyppighed af TSC-forbundne krampeanfald<sup>a</sup></b>                        |                                      |                     |
| <b>TSC-forbundne krampeanfald<br/>% reduktion i forhold til <i>baseline</i></b>   | 48,6 %                               | 26,5 %              |
| <b>Procent reduktion sammenlignet<br/>med placebo</b>   | 30,1 %                               |                     |
| 95 % CI<br>p-værdi  | 13,9 %; 43,3 %<br>0,0009             |                     |
| <b>Vigtigt sekundært endepunkt – <math>\geq 50</math> % REDUKTION I TSC-FORBUNDNE KRAMPEANFALD<br/>(RESPONDERANALYSE)</b> |                                      |                     |
| Procentdel af patienter med $\geq 50$ %<br>reduktion  | 36 %                                 | 22,4 %              |
| p-værdi <sup>b</sup>  | 0,0692                               |                     |

CI = 95 % konfidensinterval.

<sup>a</sup> For studiet GWPCARE6 præsenteres data som en procentreduktion i forhold til *baseline* anslået ud fra en negativ binomial regressionsanalyse.

<sup>b</sup> Den samlede p-værdi er baseret på en Cochran-Mantel-Haenszel-test.

#### Undergruppeanalyse med og uden behandling med clobazam

I studiet GWPCARE6 tog 22,7 % af TSC-patienterne i den gruppe, der fik 25 mg/kg/dag, og 32,9 % i placebogruppen samtidigt clobazam. Resultaterne af undergruppeanalyser efter brug af clobazam viste, at cannabidiol havde additive antikonvulsive virkninger ved tilstedeværelse af clobazam.

I den undergruppe af patienter, der fik samtidig behandling med clobazam, oplevede patienter, der fik cannabidiol 25 mg/kg/dag, en 61,1 % reduktion i forhold til *baseline* i hyppigheden af TSC-forbundne krampeanfald, sammenlignet med en 27,1 % reduktion i placebogruppen, baseret på en negativ binomial regressionsanalyse. Sammenlignet med placebo var cannabidiol forbundet med en 46,6 % reduktion (nominelt  $p = 0,0025$ ) i TSC-forbundne krampeanfald (95 % CI: 20,0 %; 64,4 %).

I den undergruppe af patienter, der fik behandling uden samtidig clobazam, oplevede patienter, der fik cannabidiol 25 mg/kg/dag, en 44,4 % reduktion i forhold til *baseline* i hyppigheden af TSC-forbundne krampeanfald, sammenlignet med en 26,2 % reduktion i placebogruppen, baseret på en negativ binomial regressionsanalyse. Sammenlignet med placebo var cannabidiol forbundet med en 24,7 % reduktion (nominel  $p = 0,0242$ ) i TSC-forbundne krampeanfald (95 % CI: 3,7 %; 41,1 %).

### Yderligere sekundære resultatmål for cannabidiol 25 mg/kg/dag (samlet patientpopulation)

Cannabidiol var forbundet med en stigning i procentdelen af patienter (16,0 %), der oplevede en reduktion i hyppigheden af TSC-forbundne krampeanfald større end eller lig med 75 % i behandlingsperioden, sammenlignet med placebogruppen (0 %).

Patienter, der fik cannabidiol, oplevede en større procentvis reduktion i samlet antal krampeanfald (48,1 %) sammenlignet med placebo (26,9 %).

Omsorgspersoner og patienter rapporterede scorer for globalt indtryk af ændring ved sidste besøg. 68,6 % af patienterne i cannabidiol-gruppen kontra 39,5 % i placebogruppen oplevede en forbedring.

Sammenlignet med placebo var cannabidiol forbundet med en stigning i antallet af dage uden TSC-forbundne krampeanfald i behandlingsperioden, svarende til 2,82 dage pr. 28 dage.

Cannabidiols virkning på infantile/epileptiske spasmer forbundet med TSC er ikke blevet vurderet fuldt ud.

### Data fra det åbne studie

Af de 201 patienter, der gennemførte GWPCARE6-studiet, deltog 99,0 % (199 patienter) i OLE-studiet. I OLE var den mediane procent reduktion i forhold til *baseline* i hyppigheden af TSC-forbundne anfald 61 % i løbet af uge 1-12 (N = 199), og dette blev opretholdt til og med uge 37-48, med en median procent reduktion i hyppigheden af TSC-forbundne anfald i forhold til *baseline* på 68 %.

### Misbrug

I et studie vedrørende potentialet for misbrug hos mennesker frembragte akut administration af cannabidiol til voksne brugere af rekreative stoffer, som ikke var afhængige af disse, ved terapeutiske og supratherapeutiske doser små reaktioner vedrørende positive subjektive målepunkter såsom smag for stoffet eller angivelse af at ville tage det igen. Sammenlignet med dronabinol (syntetisk THC) samt alprazolam har cannabidiol et lavt misbrugspotentiale.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med cannabidiol i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af anfald forbundet med DS, LGS og TSC. (Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Studiet GWPCARE6, som blev gennemført med patienter med TSC, omfattede 8 børn i alderen 1 til 2 år på tværs af alle behandlingsgrupper. Der foreligger begrænsede data, men den observerede behandlingsvirkning og tolerabilitet svarede til den, der blev set hos patienter i alderen 2 år og derover, men sikkerhed, virkning og farmakokinetik er ikke blevet fastlagt hos børn < 2 år (se pkt. 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Cannabidiol viser sig hurtigt i plasma, og tiden til maksimal plasmakoncentration er 2,5-5 timer ved *steady state*.

*Steady-state* plasmakoncentrationerne opnås inden for 2-4 dage efter dosering to gange dagligt baseret på præ-dosis-koncentrationer ( $C_{\text{trough}}$ ). Den hurtige opnåelse af *steady state* er relateret til stoffets flerfasede eliminationsprofil, hvor den terminale elimination kun repræsenterer en lille del af stoffets clearance.

I studier med raske frivillige øgede samtidig administration af cannabidiol (750 eller 1.500 mg) og et måltid med højt fedt- og kalorieindhold frekvensen og omfanget af absorption (5 gange stigning i  $C_{max}$  og 4 gange stigning i AUC) og reducerede den samlede variabilitet af eksponeringen sammenlignet med fastende tilstand hos raske frivillige. Selvom virkningen er lidt mindre ved et måltid med lavt fedt- og kalorieindhold, er stigningen i eksponering stadig udtalt ( $C_{max}$  4 gange og AUC 3 gange). Desuden øgede indtagelse af cannabidiol sammen med komælk eksponeringen ca. 3 gange for  $C_{max}$  og 2,5 gange for AUC. Indtagelse af cannabidiol sammen med alkohol medførte ligeledes øget eksponering for cannabidiol, med et 63 % større AUC.

I de randomiserede kontrollerede studier var tidspunktet for indtagelse af cannabidioldosis i forhold til måltider ikke begrænset. Hos patienter blev et måltid med højt fedtindhold desuden påvist at øge cannabidiols biotilgængelighed (3 gange). Denne stigning var moderat, når den prandiale tilstand ikke kendtes fuldt ud, dvs. en stigning i den relative biotilgængelighed på 2,2 gange.

For at minimere variabiliteten i cannabidiols biotilgængelighed hos den enkelte patient skal administration af cannabidiol standardiseres for så vidt angår indtagelse af mad, herunder en ketogen diæt (måltider med højt fedtindhold), dvs. at Epidyolex altid skal indtages ensartet, enten med eller uden mad. Når det indtages sammen med mad, skal det fortrinsvis ske med den samme fødevarer sammensætning.

### Fordeling

*In vitro* var > 94 % af cannabidiol og dets fase I-metabolitter bundet til plasmaproteiner med præferentiel binding til humant serumalbumin. Det tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral dosering var stort hos raske frivillige – 20.963 l til 42.849 l – og større end den samlede mængde vand i legemet, hvilket tyder på en udbredt fordeling af cannabidiol.

### Biotransformation og elimination

Cannabidiols halveringstid i plasma var 56-61 timer efter dosering to gange dagligt i 7 dage hos raske frivillige.

#### *Metabolisme*

Cannabidiol metaboliseres ekstensivt af leveren via CYP450-enzymene og UGT-enzymene. De vigtigste CYP450-isoformer, der er ansvarlige for fase I-metabolismen af cannabidiol, er CYP2C19 og CYP3A4. De UGT-isoformer, der er ansvarlige for fase II-konjugationen af cannabidiol, er UGT1A7, UGT1A9 og UGT2B7.

Studier med raske forsøgspersoner viste, at der ikke var nogen store forskelle i plasmæksponering for cannabidiol i intermediære og ultrahurtige CYP2C19-metabolisatorer sammenlignet med ekstensive metabolisatorer.

Følgende fase I-metabolitter blev påvist i *in vitro*-standardanalyser: 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD og 6-OH-CBD (en ubetydelig cirkulerende metabolit).

Efter flere doser cannabidiol cirkulerer 7-OH-CBD-metabolitten (aktiv i en præklinisk model af anfald) i humant plasma ved lavere koncentrationer end moderstoffet cannabidiol (~ 40 % af CBD-eksponering) på baggrund af AUC.

#### *Udskillelse*

Cannabidiols plasmaclearance efter en enkelt dosis på 1.500 mg cannabidiol er ca. 1.111 l/t. Cannabidiol elimineres fortrinsvis via metabolisme i leveren og tarmene og udskilles i fæces, og renal clearance af moderstoffet er en mindre udskillelsesvej.

Cannabidiol interagerer ikke med de vigtigste renale og hepatiske transportører på en måde, der sandsynligvis ville føre til relevante lægemiddelinteraktioner.

## Linearitet

Cannabidiols  $C_{\max}$  og AUC er stort set dosisproportionale over det terapeutiske dosisinterval (10-25 mg/kg/dag). Efter en enkelt dosis øges eksponering i intervallet 750-6.000 mg på en mindre end dosisproportional måde, hvilket tyder på, at absorption af cannabidiol kan blive mættet. Gentagen dosering hos TSC-patienter indikerede desuden, at absorptionen kan mættes ved doser over 25 mg/kg/dag.

## Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

### *Virkning af alder, vægt, køn, race*

Farmakokinetiske populationsanalyser påviste, at der ikke var nogen klinisk relevante virkninger af alder, legemsvægt, køn eller race på eksponering for cannabidiol.

### *Ældre*

Cannabidiols farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos personer > 74 år.

### *Pædiatriske patienter*

Cannabidiols farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter < 2 år.

Et lille antal patienter < 2 år med behandlingsresistent epilepsi (herunder TSC, LGS og DS) er blevet eksponeret for cannabidiol kliniske studier og i et program med udvidet adgang.

### *Nedsat nyrefunktion*

Der blev ikke observeret nogen virkninger på cannabidiols  $C_{\max}$  eller AUC efter administration af en enkelt dosis af cannabidiol 200 mg til forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Der er ikke undersøgt patienter med nyresygdom i slutstadiet.

### *Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke observeret nogen virkninger på cannabidiol- eller metaboliteksponeeringer efter administration af en enkelt dosis af cannabidiol 200 mg til forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion.

Forsøgspersoner med moderat og svært nedsat leverfunktion viste højere plasmakoncentrationer af cannabidiol (ca. 2,5-5,2 gange højere AUC sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal leverfunktion). Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af cannabidiol til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Det anbefales at anvende en lavere startdosis hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Dosisitrering skal ske i henhold til oplysningerne i pkt. 4.2.

## Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

### Ved LGS

Hos patienter med LGS tydede farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) populationsmodellering på tilstedeværelsen af et eksponeringsvirkningsforhold vedrørende sandsynligheden for at opnå en  $\geq 50\%$  reduktion i hyppigheden af anfald, som forårsager fald, på tværs af det testede cannabidiol-dosisinterval (0 [placebo], 10 og 20 mg/kg/dag). Der var en signifikant positiv korrelation mellem det afledte AUC for cannabidiol og sandsynligheden for et  $\geq 50\%$  respons. Analysen af responderfrekvens viste også en korrelation i forholdet mellem eksponering og respons for den aktive metabolit af cannabidiol (7-OH-CBD). PK/PD-analyse påviste desuden, at systemiske eksponeringer for cannabidiol korrelerede med visse bivirkninger: forhøjet ALAT, ASAT, diarré, træthed, GGT, nedsat appetit, udslæt og dødsighed (se pkt. 4.8). Clobazam (separat analyse) var en signifikant kovariant, som medførte en øget sandsynlighed for forhøjet GGT og øget dødsighed. Dosering med clobazam medførte en lavere grad af nedsat appetit end hvis CBD blev doseret alene.

## Ved TSC

Der er intet forhold mellem eksponering og respons hos patienter med TSC baseret på virkningsendepunkter, da de evaluerede doser er i den høje ende af forholdet mellem dosis og respons. Der blev dog fastlagt et forhold mellem eksponering og respons for 7-OH-CBD-metabolitten i forhold til forhøjet ASAT. Der blev ikke identificeret andre farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold med sikkerhedsendepunkter for CBD eller dets metabolitter.

## Lægemiddelinteraktionsstudier

### *In vitro-vurdering af lægemiddelinteraktioner*

Cannabidiol er et substrat for CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 og UGT2B7.

*In vitro*-data tyder på, at cannabidiol er en hæmmer af CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A9- og UGT2B7 aktivitet ved klinisk relevante koncentrationer. Metabolitten 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) er en hæmmer af UGT1A1-, UGT1A4- og UGT1A6-medieret aktivitet *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer.

Cannabidiol inducerer CYP1A2- og CYP2B6-mRNA-ekspression *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Et *in vivo*-studie med koffein viste, at cannabidiol ikke inducerede CYP1A2 *in vivo*.

Cannabidiol og metabolitten 7-OH-CBD interagerer ikke med de vigtigste renale eller hepatiske optagstransportører og vil derfor sandsynligvis ikke medføre relevante lægemiddelinteraktioner: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 og OATP1B3. Cannabidiol er ikke et substrat for eller en hæmmer af hjerneoptagstransportørerne OATP1A2 og OATP2B1. Cannabidiol og 7-OH-CBD er *in vitro* ikke substrater for eller hæmmere af efflukstransportørerne P-gp/MDR1, BCRP eller BSEP. *In vivo*-data med everolimus viser, at cannabidiol kan påvirke P-gp-medieret effluks af et P-gp-substrat i tarmene (se pkt. 4.5), men at cannabidiol hverken hæmmede eller inducerede CYP3A4 på grundlag af et *in vivo*-studie med midazolam. Metabolitten 7-COOH-CBD er et P-gp/MDR1-substrat og kan potentielt hæmme BCRP, OATP1B3 og OAT3.

### *In vivo-vurdering af lægemiddelinteraktioner*

#### Lægemiddelinteraktionsstudier med antiepileptika

Potentielle interaktioner mellem cannabidiol (750 mg to gange dagligt til raske frivillige og 20 mg/kg/dag til patienter) og andre antiepileptika blev undersøgt i lægemiddelinteraktionsstudier med raske frivillige og patienter samt i en farmakokinetisk populationsanalyse af plasmakoncentrationer af lægemidlet fra placebokontrollerede studier af behandling af patienter med LGS.

Kombinationen af cannabidiol og clobazam medførte en forhøjelse i eksponeringen for den aktive metabolit N-desmethylclobazam, uden indvirkning på clobazamniveauer. Eksponering for cannabidiol blev ikke påvirket markant af anvendelsen af clobazam, men niveauerne af en aktiv metabolit, 7-OH-CBD, forhøjedes ved denne kombination. Derfor kan det være nødvendigt at justere dosis af cannabidiol eller clobazam.

Samtidig administration af cannabidiol og everolimus førte til en stigning i eksponering for everolimus. Derfor kan der være behov for dosisjustering og terapeutisk lægemiddelovervågning af everolimus, når everolimus og cannabidiol bruges samtidigt.

*In vivo*-interaktioner for clobazam, everolimus og andre samtidige antiepileptika er opsummeret i tabellen nedenfor.

**Tabel 7: Lægemiddelinteraktioner mellem cannabidiol og samtidige antiepileptika**

| Samtidigt antiepileptikum | Antiepileptikumets indflydelse på cannabidiol  | Cannabidiols indflydelse på antiepileptikumet   |
|---------------------------|--|---|
| Clobazam                  | Ingen virkning på cannabidiol-niveauer.<br>Interaktion resulterende i en stigning i eksponering for den aktive metabolit 7-OH-CBD i studier med raske frivillige. <sup>a</sup>                                 | Ingen virkning på clobazam-niveauer.<br>Interaktion resulterende i en stigning på ca. 3 gange i eksponering for N-desmethyleclobazam-metabolit. <sup>b</sup>  |
| Valproat                  | Ingen virkning på CBD eller dets metabolitter  | Ingen virkning på eksponering for valproatsyre eller eksponering for den formodet hepatotoksiske metabolit 2-propyl-pent-4-ensyre (4-ene-VPA).  |
| Stiripentol               | Ingen virkning på cannabidiol-niveauer.<br>Interaktion resulterende i et fald (ca. 30 %) i $C_{max}$ og AUC for den aktive metabolit 7-OH-CBD i studier udført med raske frivillige og patienter med epilepsi. | Interaktion resulterende i en stigning på ca. 28 % i $C_{max}$ og 55 % i AUC i et studie med raske frivillige og stigninger på 17 % i $C_{max}$ og 30 % i AUC hos patienter.  |
| Everolimus                | Everolimus' virkning på cannabidiol er ikke blevet vurderet.   | Samtidig administration af cannabidiol (12,5 mg/kg to gange dagligt) og everolimus (5 mg) resulterede i en øget eksponering for everolimus på omtrent 2,5 gange for både $C_{max}$ og AUC i et studie med raske frivillige. |

<sup>a</sup> gennemsnitlige stigninger på 47 % i AUC og 73 % i  $C_{max}$

<sup>b</sup> baseret på  $C_{max}$  og AUC

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

#### Mutagenicitet og Karcinogenicitet

I et karcinogenicitetsstudie over 2 år med mus viste oral administration af Epidyolex (0 [vand] 0 [bærestof], 30, 100 eller 300 mg/kg/dag) øget incidens af benigne hepatocellulære adenomer hos hannus ved alle testede doser og hos hunnus ved den højst testede dosis. Ved den højst evaluerede dosis var plasmaeksponeringer (AUC) hos mus cirka 7 gange større end den forventede eksponering hos mennesker ved en dosis på 25 mg/kg/dag.

Der er ikke udført studier med rotter angående karcinogen potentiale.

Genotoksicitetsstudier har ikke påvist mutagen eller klastogen aktivitet.

#### Reproduktionstoksicitet

Der blev ikke observeret negativ påvirkning af han- eller hundyrers fertilitet eller reproduktionsevne hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag (ca. 34 gange højere end den maksimalt anbefalede dosis for mennesker (MRHD) på 25 mg/kg/dag).

Studiet af embryoføtal udvikling (EFD) udført med kaniner evaluerede doser på 50, 80 eller 125 mg/kg/dag. Dosisniveauet på 125 mg/kg/dag inducerede nedsat føtal legemsvægt og et øget antal føtale strukturelle variationer forbundet med maternel toksicitet. Maternelle plasmacannabidiol eksponeringer på niveauet for ingen observerede bivirkninger (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) for embryoføtal udviklingstoksicitet hos kaniner var mindre end dem for mennesker ved en dosis på 25 mg/kg/dag.

EFD-studiet evaluerede doser til rotter på 75, 150 eller 250 mg/kg/dag. Embryoføtal mortalitet blev observeret ved den høje dosis, og der var ingen behandlingsrelaterede virkninger på implantationstab ved de lave eller mellemhøje doser. NOAEL var forbundet med maternelle plasmaeksponeringer (AUC), der var ca. 9 gange større end den forventede eksponering hos mennesker ved en dosis på 25 mg/kg/dag.

Et studie af præ- og postnatal udvikling blev udført med rotter med doser på 75, 150 eller 250 mg/kg/dag. Hæmmet vækst, forsinket kønsmodning, adfærdsændringer (nedsat aktivitet) og negative påvirkninger af udvikling af hanners kønsorganer (små testes hos voksne unger) samt fertilitet blev observeret hos ungerne ved doser på  $\geq 150$  mg/kg/dag. NOAEL var forbundet med maternelle plasmaeksponeringer for cannabidiol på ca. 5 gange den for mennesker ved en dosis på 25 mg/kg/dag.

### Juvenil toksicitet

Hos juvenile rotter medførte administration af cannabidiol i 10 uger (subkutane doser på 0 eller 15 mg/kg på dag 4-6 postnalt efterfulgt af oral administration af 0, 100, 150 eller 250 mg/kg på dag 7-77 postnalt) øget legemsvægt, forsinket kønsmodning hos hanner, neuroadfærdsmæssige ændringer, øget knoglemineraltæthed samt leverhepatocytvakuolisering. Der blev ikke fastlagt en nuleffektdosis. Den laveste dosis, der medførte udviklingsmæssig toksicitet hos juvenile rotter (15 mg/kg subkutan/100 mg/kg oralt), var forbundet med cannabidiol eksponeringer (AUC) på ca. 8 gange eksponeringen hos mennesker ved 25 mg/kg/dag.

I et andet studie blev cannabidiol doseret til juvenile rotter fra dag 4-21 postnalt (som subkutan injektion) og fra dag 22-50 postnalt (som intravenøs injektion). Der blev fastlagt et NOAEL på 15 mg/kg/dag.

### Misbrug

Dyrestudier udført for at undersøge cannabidiols potentiale for misbrug viste, at cannabidiol ikke frembringer cannabinoid lignende adfærdsmæssige reaktioner og det får ikke dyrene til at vælge THC frem for andre stoffer med misbrugspotentiale. Cannabidiol frembringer heller ikke selvadministration hos dyr, hvilket tyder på, at misbrugspotentialet er lavt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Raffineret sesamolie  
Vandfrit ethanol  
Sucralose (E 955)  
Jordbærsmag (herunder benzylalkohol)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Anvendes inden for 12 uger efter første åbning af flasken.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Brun glasflaske (type III) med børnesikret og forsegleet skruelåg (polypropylen). Flasken er pakket i en karton med to 5 ml og to 1 ml kalibrerede, orale doseringssprøjter (stempel: HDPE, cylinder: polypropylen) samt to flaskeadapters (LDPE). 5 ml-sprøjterne har inddelinger for hver 0,1 ml, og 1 ml-sprøjterne har inddelinger for hver 0,05 ml.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Nasogastriske sonder fremstillet af silikone, og som har en længde på over 50 cm og højst 125 cm og en diameter på over 5 FR og højst 12 FR, kan anvendes. Nasogastriske sonder fremstillet af silikone, og som er 50 cm eller kortere eller har en diameter på 5 FR eller derunder, skal undgås. Gastriske sonder fremstillet af silikone, og som har en længde på 0,8 til 4 cm og en diameter på 12 FR til 24 FR, kan anvendes. Sonder fremstillet af polyvinylchlorid og polyurethan må ikke anvendes.

Efter administration skal den enterale sonde skylles mindst én gang med vand med stuetemperatur. Hvis der administreres mere end ét lægemiddel, skal sonden skylles mellem hvert lægemiddel. Det anbefales, at skyllevolumenet er ca. 5 gange sondens primingvolumen (med mindst 3 ml for de korteste/smalleste sonder til højst 20 ml for de længste/største sonder). Skyllevolumenet skal muligvis modificeres hos patienter med væskebegrænsninger.

Enterale sonder med ENFit<sup>®</sup> tilslutninger kræver brug af ENFit-kompatible sprøjter og flaskeadapters. For at maksimere dosisnøjagtigheden skal der bruges 1 ml-sprøjter til doser  $\leq$  1 ml.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/199/1389/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. september 2019

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

01/2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.