

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epidyolex 100 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg kannabidiooli

Teadaolevat toimet omavad abiained

1 ml lahust sisaldab:

79 mg veevaba etanooli

736 mg rafineeritud seesamiõli

0,0003 mg bensüülalkoholi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Selge värvitu kuni kollane lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epidyolex koostoimes klobasaamiga on näidustatud Lennox-Gastaut' sündroomi või Dravet' sündroomiga seotud krambihooegade lisaraviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel.

Epidyolex on näidustatud tuberoosse skleroosi kompleksiga seotud epileptiliste hoogude täiendava ravina 2-aastastele ja vanematele patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Epidyolexiga peab alustama epilepsiaravis kogenud arst ning see peab toimuma tema järelevalve all.

Annustamine

Lennox-Gastaut' sündroomi (LGS) ja Dravet' sündroomi (DS) puhul

Kannabidiooli soovitatav algannus on 2,5 mg/kg, mida võetakse kaks korda ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) ühe nädala jooksul. Pärast ühe nädala möödumist tuleb annust suurendada säilitusannuseni 5 mg/kg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas).

Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib iga annust veel suurendada iga nädal 2,5 mg/kg võrra, mida manustatakse kaks korda ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas), kuni maksimaalse soovitatava annuseni 10 mg/kg kaks korda ööpäevas (20 mg/kg ööpäevas).

Igal annuse suurendamisel üle 10 mg/kg ööpäevas kuni maksimaalse soovitatava annuseni 20 mg/kg ööpäevas tuleb kaaluda individuaalset kasu/riski suhet, järgides täielikku jälgimise ajakava (vt lõik 4.4).

Taberoosse skleroosi kompleksi (tuberous sclerosis complex, TSC) puhul

Kannabidiooli soovitatav algannus on 2,5 mg/kg, mida võetakse kaks korda ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) ühe nädala jooksul. Pärast ühe nädala möödumist tuleb annust suurendada säilitusannuseni 5 mg/kg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas). Olenevalt individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib iga annust veel suurendada iga nädal 2,5 mg/kg võrra, mida manustatakse kaks korda ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas), kuni maksimaalse soovitatava annuseni 12,5 mg/kg kaks korda ööpäevas (25 mg/kg ööpäevas).

Igal annuse suurendamisel üle 10 mg/kg ööpäevas kuni maksimaalse soovitatava annuseni 25 mg/kg ööpäevas tuleb kaaluda individuaalset kasu/riski suhet, järgides täielikku jälgimise ajakava (vt lõik 4.4).

LGS, DS ja TSC annustamissoovitused on kokku võetud järgmises tabelis:

Tabel 1: Annustamissoovitused

	LGS ja DS	TSC
Algannus - esimene nädal	2,5 mg/kg kaks korda ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas)	
Teine nädal	Säilitusannus 5 mg/kg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas)	5 mg/kg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas)
Täiendav tiitrimine vastavalt vajadusele (astmeliselt)	Iganädalane lisadoos 2,5 mg/kg kaks korda ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas)	
Maksimaalne soovitatav annus	10 mg/kg kaks korda ööpäevas (20 mg/kg ööpäevas)	12,5 mg/kg kaks korda ööpäevas (25 mg/kg ööpäevas)

Iga Epidyolexi karp sisaldab:

- kaks 1 ml süstalt, mis on gradueeritud 0,05 ml kaupa (iga 0,05 ml jaotis vastab 5 mg kannabidiooli)
- kaks 5 ml süstalt, mis on gradueeritud 0,1 ml kaupa (iga 0,1 ml jaotis vastab 10 mg kannabidiooli)

Kui arvutatud annus on 100 mg (1 ml) või vähem, tuleb kasutada väiksemat, 1 ml suusüstalt.

Kui arvutatud annus on suurem kui 100 mg (1 ml), tuleb kasutada suuremat, 5 ml suusüstalt.

Arvutatud annus tuleb ümardada lähima gradueeritud jaotiseni.

Ravi lõpetamine

Ravi lõpetamisel kannabidiooliga tuleb annust vähendada järk-järgult. Kliinilistes uuringutes saavutati ravi lõpetamine kannabidiooliga annuse vähendamisega ligikaudu 10% ööpäevas 10 päeva jooksul.

Ravi määra otsusel, olenevalt kliinilisest näidustusest, võib olla vaja annust aeglasemalt või kiiremalt vähendada.

Vahelejäänud annused

Ühe või mitme annuse vahelejäämisel ei tohi vahelejäänud annuseid hiljem järele võtta. Annustamist tuleb jätkata olemasoleva raviskeemi kohaselt. Kui on jäetud ravim võtmata rohkem kui 7 päeva jooksul, tuleb raviannust uuesti tiitrida.

Eirühmad

Eakad

Kannabidioli kliinilised uuringud LGS, DS ja TSC ravis ei hõlmanud piisavat arvu üle 55-aastaseid patsiente, et teha kindlaks, kas nad reageerivad erinevalt või mitte võrreldes nooremate patsientidega.

Annuse valimisel eakale patsiendile tuleb olla üldjuhul ettevaatlik, alustades tavaliselt annustamisvahemiku väikseimast annusest, arvestades maksa-, neeru- ja südamefunktsiooni languse, samaaegsete haiguste või muude samaaegsete ravikuuride suuremat esinemissagedust (vt lõiku 4.4 maksarakkude kahjustuse kohta ja lõiku 5.2).

Neerukahjustus

Kannabidioli võib manustada kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidele annust kohandamata (vt lõik 5.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta kogemused puuduvad. Ei ole teada, kas kannabidiol on dialüüsiga eemaldatav.

Maksakahjustus

Kannabidioli annust kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) patsientidel ei ole vaja kohandada.

Mõõduka (Child-Pugh B) või raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik. Mõõduka või raske maksakahjustuse korral on soovitatav kasutada väiksemat algannust. Annust tuleb tiitrida alltoodud tabeli kohaselt.

Tabel 2. Annuse kohandamine mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel

Maksafunktsiooni kahjustus	Algannus LGS, DS TSC jaoks	Säilitusannus LGS ja DS jaoks	Teine nädal TSC jaoks	Maksimaalne soovitatav annus LGS ja DS jaoks	Maksimaalne soovitatav annus TSC jaoks
Mõõdukas	1,25 mg/kg 2 korda ööpäevas (2,5 mg/kg ööpäevas)	2,5 mg/kg 2 korda ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas)		5 mg/kg 2 korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas)	6,25 mg/kg 2 korda ööpäevas (12,5 mg/kg öö päevas)
Raske	0,5 mg/kg 2 korda ööpäevas (1 mg/kg ö öpäevas)	1 mg/kg 2 korda ööpäevas (2 mg/kg ööpäevas)		2 mg/kg 2 korda ööpäevas (4 mg/kg ööpäevas)*	2,5 mg/kg 2 korda ööpäevas (5 mg/kg ööpäe vas)*

* Raske maksakahjustusega patsientidel võidakse kaaluda kannabidioli suuremate annuste kasutamist, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab sellega seotud riske.

Lapsed

LGS ja DS puhul

Puudub kannabidioli asjakohane kasutus lastel vanuses alla 6 kuu. Kannabidioli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 kuud kuni 2 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

TSC puhul

Puudub kannabidioli asjakohane kasutus lastel vanuses alla 1 kuu. Kannabidioli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1 kuu kuni 2 aastat ei ole veel tõestatud. Praegu olemasolevaid andmeid patsientide kohta vanuses 1 kuni 2 aastat on kirjeldatud lõigus 5.1, kuid annustamise soovitusi ei saa anda.

Kannabidioliga samaaegselt kasutatavate ravimite annuste kohandamine

Ravimite potentsiaalsete koostoimete vähendamiseks peab samaaegselt epilepsiaravimeid kasutatavate patsientide ravis kogenud arst hindama vajadust kohandada kannabidioli või samaaegselt kasutatava(te) ravimi(te) annust (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne

Toit võib suurendada kannabidioli kontsentratsioone ning seetõttu tuleb seda alati võtta ühtmoodi (sh ketogeense dieedi puhul), kas toiduga või ilma. Toiduga koos võttes tuleb võimaluse korral kaaluda samast toidu koostist (vt lõik 5.2).

Soovitav on suukaudne manustamine, kuid vajadusel võib enteralselt manustada ka nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu.

Lisateavet toitmissondide kasutamise kohta vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Patsiendid, kellel on transaminaaside aktiivsus tõusnud üle 3 korra üle normi ülempiiri ja bilirubiinisaldus üle 2 korra üle normi ülempiiri (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksarakkude kahjustus

Kannabidiool võib põhjustada maksa transaminaaside (alaniini aminotransferaas [ALAT] ja/või aspartaadi aminotransferaas [ASAT]) aktiivsuse annusega seotud tõuse (vt lõik 4.8). Neid tõuse tekib tüüpiliselt ravi alustamise esimese kahe kuu jooksul; kuid mõnel juhul täheldati neid ka kuni 18 kuud peale ravi alustamist, eelkõige samaaegselt valproaati kasutavatel patsientidel.

Kliinilistes uuringutes tekkis ALAT-i tõus enamasti samaaegselt valproaati kasutavatel patsientidel. Transaminaaside aktiivsuse tõusu esinemissagedust suurendas ka klobasaami samaaegne kasutamine, kuigi vähemal määral kui valproaadi puhul. Transaminaaside aktiivsuse tõusu korral tuleb kaaluda valproaadi annuse kohandamist või kasutamise lõpetamist või klobasaami annuse kohandamist.

Kannabidioliga ravi lõpetamisel või kannabidioli ja/või samaaegselt kasutatava valproaadi annuse vähendamisel transaminaaside aktiivsuse tõus taandus ligikaudu kahel kolmandikul juhtudest. Ligikaudu ühel kolmandikul juhtudest taandus transaminaaside aktiivsuse tõus kannabidioliga ravi jätkamisel ja ilma annust vähendamata.

Patsientidel, kellel olid ravieelsed transaminaaside aktiivsused üle normi ülempiiri, tõusis kannabidioliga ravi ajal transaminaaside aktiivsus rohkem. Samaaegselt ravist valproaadiga tulenev sünergiline toime ravieelselt suurenenud transaminaaside aktiivsusele suurendas mõnel patsiendil transaminaaside aktiivsuse tõusu riski.

Ilma kontrollita uuringus muu epilepsiaga mitteseotud näidustusega patsientidel tekkis kahel eakal patsiendil koos transaminaaside aktiivsuse tõusuga aluselise fosfataasi sisalduste tõus rohkem kui kaks korda üle normi ülempiiri. Need tõusud taandusid pärast kannabidioliga ravi lõpetamist.

Jälgimine

Transaminaaside aktiivsuse tõusud rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri koos bilirubiinisalduse tõusuga on üldiselt, ilma alternatiivse põhjusega, oluline rasket maksakahjustust prognoosiv tegur. Transaminaaside aktiivsuse tõusu varakult tuvastamine võib vähendada tõsise tagajärje riski. Patsiente, kellel on ravieelne transaminaaside aktiivsuse tõus rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri või

bilirubiinisalduse tõus rohkem kui 2 korda üle normi ülempiiri, tuleb enne kannabidiooliga ravi alustamist läbi vaadata.

Enne kannabidiooliga ravi alustamist tuleb teha seerumi transaminaaside (ALAT ja ASAT) ja üldbilirubiini sisalduste analüüsid.

Rutiinne jälgimine

Seerumi transaminaaside ja üldbilirubiini sisalduste analüüsid tuleb teha 1 kuu, 3 kuu ja 6 kuu möödumisel kannabidiooliga ravi alustamisest ja seejärel perioodiliselt või olenevalt kliinilisest näidustusest.

Pärast kannabidiooli annuse tõstmist suuremaks kui 10 mg/kg ööpäevas või muutusi teadaolevalt maksa mõjutavates ravimites (annuse muutmine või lisamine) tuleb seda jälgimise ajakava uuesti alustada.

Intensiivsem jälgimine

Patsientidel, kellel on leitud ALAT-i või ASAT-i ravieelseid suurenemisi, ja patsientidel, kes võtavad valproaati, tuleb teha seerumi transaminaaside aktiivsuse ja üldbilirubiini sisalduste analüüsid 2 nädala, 1 kuu, 2 kuu, 3 kuu ja 6 kuu möödumisel kannabidiooliga ravi alustamisest ja seejärel perioodiliselt või olenevalt kliinilisest näidustusest. Pärast kannabidiooli annuse tõstmist suuremaks kui 10 mg/kg ööpäevas või muutusi teadaolevalt maksa mõjutavates ravimites (annuse muutmine või lisamine) tuleb seda jälgimise ajakava uuesti alustada.

Kui patsiendil tekivad maksa funktsioonihäirele viitavad kliinilised tunnused või sümptomid, tuleb kohe mõõta seerumi transaminaaside ja üldbilirubiini sisaldust ja vajaduse korral ravi kannabidiooliga katkestada või lõpetada. Patsientidel, kelle transaminaaside aktiivsuse tõus on rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri ja bilirubiinisaldused rohkem kui 2 korda üle normi ülempiiri, tuleb ravi kannabidiooliga lõpetada. Patsientidel, kellel on transaminaaside aktiivsus püsivalt rohkem kui 5 korda üle normi ülempiiri, tuleb samuti ravi lõpetada. Patsiente, kellel püsib seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus pikema aja jooksul, tuleb hinnata muude võimalike põhjuste suhtes. Tuleb kaaluda kõigi samaaegselt manustatavate, teadaolevalt maksa kahjustavate ravimite (nt valproaat ja klobasaam) annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

Unisus ja sedatsioon

Kannabidiooli võib põhjustada unisust ja sedatsiooni, mis tekib sagedamini ravi algfaasis ja mis võib ravi jätkudes väheneda. Samaaegselt klobasaami kasutatavatel patsientidel oli nende esinemissagedus suurem (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Teised kesknärvisüsteemi depressandid, sealhulgas alkohol, võivad unisust ja sedatsiooni võimendada.

Krambihoogude esinemissageduse suurenemine

Nagu teistegi epilepsiaravimite puhul, võib kannabidiooliga ravi ajal krambihoogude esinemissagedus kliiniliselt oluliselt suurened, mistõttu võib olla vajalik kohandada kannabidiooli ja/või samaaegselt kasutatavate epilepsiaravimite annust või lõpetada kannabidiooli kasutamine, kui kasu ja riski suhe on negatiivne. LGS-i, DS-i ja TSC III faasi kliinilistes uuringutes oli epileptilise staatuse täheldatud esinemissagedus kannabidiooli ja platseebo rühmas sarnane.

Suitsidaalne käitumine ja suitsiidikavatsused

Mitme näidustuse puhul on epilepsiaravimitega ravitud patsientidel esinenud enesetapuga seotud käitumist ja enesetapakavatsusi. Epilepsiaravimite randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud enesetapuga seotud käitumise ja enesetapakavatsuste riski vähest suurenemist. Selle riski tekkemehhanism ei ole teada ja kättesaadavad andmed ei välista riski võimalikku suurenemist ka kannabidiooli kasutamisel.

Patsiente tuleb jälgida enesetapuga seotud käitumise ja enesetapakavatsuste tunnuste suhtes ja kaaluda vajaduse korral sobivat ravi. Patsientidel ja patsientide hooldajatel tuleb soovitada enesetapuga seotud käitumise ja enesetapakavatsuste tunnuste tekkimisel pidada nõu arstiga.

Kaalu langus

Kannabidiool võib põhjustada kehakaalu langust või kehakaalu suurenemise vähenemist (vt lõik 4.8). LGS, DS ja TSC patsientidel tundus see olevat seotud annusega. Mõnel juhul teatati kehakaalu langusest kõrvaltoimena (vt tabel 3). Söögiisu vähenemine ja kehakaalu langus võivad põhjustada pisut vähenenud pikkusekasvu. Pidevat kehakaalu langust / kehakaalu suurenemise puudumist tuleb perioodiliselt kontrollida, et hinnata, kas kannabidiooliga ravi tuleb jätkata.

Seesamiõli koostises

See ravim sisaldab rafineeritud seesamiõli, mis võib harva põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkohol koostises

See ravimpreparaat sisaldab 0,0003 mg/ml bensüülalkoholi, mis vastab 0,0026 mg-le Epidyolexi maksimaalse annuse kohta (Epidyolex 12,5 mg/kg annuse kohta (TSC) täiskasvanud kehakaaluga 70 kg).

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Populatsioonid, mida ei uuritud

Kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse kahjustusega patsiente TSC kliinilise arengu programmi ei kaasatud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A4 või CYP2C19 indutseerijad

Tugeva CYP3A4/2C19 indutseerija rifampitsiin (600 mg, manustatud üks kord ööpäevas) vähendas kannabidiooli ja 7-hüdroksü-kannabidiooli (7-OH-CBD; kannabidiooli aktiivne metaboliit) plasmakontsentratsiooni vastavalt 30% ja 60%. Teiste tugevate CYP3A4 ja/või CYP2C19 indutseerijate, nagu karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, naistepuna, samaaegne manustamine kannabidiooliga võib põhjustada kannabidiooli ja 7-OH-CBD plasmakontsentratsioonide vastaval määral vähenemist. Need muutused võivad põhjustada kannabidiooli efektiivsuse vähenemist. Võib osutada vajalikuks annust kohandada.

UGT inhibiitorid

Kannabidiool on UGT1A7, UGT1A9 ja UGT2B7 substraat. Kannabidiooli ja UGT inhibiitorite kombineeritud kasutamise kohta ei ole vormikohaseid ravimite koostoime uuringuid tehtud, seetõttu tuleb olla ettevaatlik kasutamisel koos ravimitega, mis on nende UGT-de teadaolevad inhibiitorid. Kombineeritud kasutamisel võib osutada vajalikuks vähendada kannabidiooli ja/või inhibiitori annust.

Samaaegselt kasutatavad epilepsiaravimid

Kannabidiooli farmakokineetika on keeruline ja võib tekitada koostoimeid patsiendi samaaegselt kasutatavate epilepsiaravimitega. Seetõttu tuleb kannabidiooli ja/või samaaegselt kasutatavate epilepsiaravimite annuseid regulaarse meditsiinilise jälgimise käigus kohandada ja patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes. Peale selle tuleb jälgida plasmakontsentratsioone.

Ravimite koostoimete potentsiaali on hinnatud tervetel vabatahtlikel ja epilepsiaga patsientidel, kes kasutavad klobasaami, valproaati, stiripentooli ja everoliimust. Kuigi teiste epilepsiaravimitega ei ole

vormikohaseid ravimite koostoimeuuringuid tehtud, käsitletakse fenütoiini ja lamotrigiini *in vitro* andmete põhjal.

Klobasaam

Kannabidiooli samaaegsel manustamisel klobasaamiga tekivad kahesuunalised farmakokineetilised koostoimed. Tervete vabatahtlikega tehtud uuringu põhjal võivad samaaegsel manustamisel kannabidiooliga N-desmetüülklobasaami (klobasaami aktiivne metaboliit) sisaldused (3- kuni 4-kordselt) tõusta, tõenäoliselt CYP2C19 inhibeerimise tõttu, mis ei mõjuta klobasaami üldse. Peale selle tõusis 7-OH-CBD kontsentratsioon, selle plasmakontsentratsiooni kõveraallane pindala (AUC) suurenes 47% (vt lõik 5.2). Nende toimeainete süsteemsete kontsentratsioonide tõus võib põhjustada farmakoloogiliste toimete tugevnemist ja kõrvaltoimete suurenemist. Kannabidiooli ja klobasaami samaaegne kasutamine suurendab platseeboga võrreldes unisuse ja sedatsiooni esinemissagedust (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Klobasaami ja kannabidiooli samaaegsel manustamisel tuleb unisuse ja sedatsiooni tekkimisel kaaluda klobasaami annuse vähendamist.

Valproaat

Kannabidiooli ja valproaadi samaaegsel kasutamisel suureneb transaminaasi ensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (vt lõik 4.4). Selle koostoime mehhanism ei ole teada. Transaminaaside kliiniliselt oluliste tõusude korral tuleb kõigil patsientidel kannabidiooli ja/või samaaegselt kasutatava valproaadi annust vähendada või selle kasutamine lõpetada, kuni täheldatakse transaminaaside aktiivsuse taastumist (vt lõik 4.4). Teiste hepatotoksiliste ravimite ja kannabidiooli samaaegse manustamisega seotud riskide hindamiseks ei ole piisavalt andmeid (vt lõik 4.4).

Kannabidiooli samaaegsel kasutamisel valproaadiga suureneb kõhulahtisuse ja isutuse juhtude esinemissagedus. Selle koostoime mehhanism ei ole teada.

Stiripentool

Kannabidiooli kasutamisel koos stiripentooliga tervete täiskasvanutega uuringus suurenesid stiripentooli sisaldused maksimaalses plasmakontsentratsioonis (C_{max}) 28% ja AUC-s 55% võrra. Patsientidel oli mõju siiski väiksem, stiripentooli sisalduse C_{max} 17% ja AUC 30% suurenemisega. Nende tulemuste kliinilist tähtsust ei ole uuritud. Patsienti tuleb ravimi kõrvaltoimete osas tähelepanelikult jälgida.

Fenütoiin

Kannabidiooliga samaaegsel manustamisel võib fenütoiini kontsentratsioon tõusta, sest fenütoiin metaboliseerub suuresti CYP2C9, kaudu, mida kannabidiool inhibeerib *in vitro*. Seda koostoimet ei ole kliinilistes uuringutes vormikohaselt uuritud. Fenütoiinil on kitsas terapeutiline indeks, seega tuleb olla kannabidiooli ja fenütoiini kombineeritud kasutamist alustades ettevaatlik ja talutusprobleemide tekkimisel kaaluda fenütoiini annuse vähendamist.

Lamotrigiin

Lamotrigiin on UGT ensüümide, sealhulgas UGT2B7, substraat, mida kannabidiool inhibeerib *in vitro*. Seda koostoimet ei ole kliinilistes uuringutes vormikohaselt uuritud. Kannabidiooliga samaaegsel manustamisel võivad lamotrigiini kontsentratsioonid tõusta.

Everoliimus

Kannabidiooli (12,5 mg/kg 2 korda ööpäevas) samaaegne manustamine P-gp ja CYP3A4 substraadi everoliimusega (5 mg) tervete vabatahtlikega uuringus suurendas everoliimuse ekspositsiooni ligikaudu 2,5-kordset nii C_{max} -i kui AUC puhul. Arvatakse, et selle koostoime mehhanism on seotud P-gp vahendatud väljavoolu inhibeerimisega sooles, põhjustades everoliimuse bioaadavuse suurenemist, kuna kannabidiool ei mõjutanud midasolaami ekspositsiooni teises koostoime uuringus. Everoliimuse poolväärtusaeg ei muutunud, mis viitab, et kannabidioolil puudub süsteemne inhibeeriv toime P-gp ja CYP3A4 aktiivsusele. Alustades ravi kannabidiooliga everoliimust võtvatel patsientidel, tuleb jälgida everoliimuse terapeutilist taset ja annust vastavalt kohandada. Alustades ravi everoliimusega patsientidel, kes saavad stabiilses annuses kannabidiooli, on soovitatav alustada everoliimuse madalama algannusega ning jälgida ravimi terapeutilist taset.

Kannabidiooli potentsiaalne toime muudele ravimitele

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 ja UGT2B7 substraadid

In vivo andmed stabiilsest kannabidiooli (750 mg kaks korda ööpäevas) manustamisest koos samaaegse kofeiini (200 mg), tundliku CYP1A2 substraadi, ühekordse annuse manustamisega näitasid kofeiini kontsentratsiooni suurenemist C_{max} osas 15% võrra ja AUC osas 95% võrra võrreldes vaid kofeiini manustamisega. Need andmed näitavad, et kannabidiool on CYP1A2 nõrk inhibiitor. Sarnast tagasihoidlikku kontsentratsiooni tõusu võib täheldada teiste tundlike CYP1A2 substraatide puhul (nt teofülliin või tisanidiin). Nende uuringute kliinilist olulisust ei ole uuritud. Patsienti tuleb ravimi kõrvaltoimete osas tähelepanelikult jälgida.

In vitro andmed prognoosivad ravimitevahelisi koostoimeid, kui kannabidiooli manustada CYP2B6 substraatidega (nt bupropioon, efavirens), uridiin-5-difosfaat glükuronosüültransferaas 1A9-ga (UGT1A9) (nt diflunisaal, propofool, fenofibraat) ja UGT2B7-ga (nt gemfibrosiil, morfiin, lorasepaam) samaaegselt. Kannabidiooliga samaaegsel manustamisel tekib prognooside kohaselt kliiniliselt olulisi koostoimeid ka CYP2C8 (repagliniid) ja CYP2C9 (nt varfariin) substraatidega.

In vitro andmete kohaselt inhibeerib kannabidiool CYP2C19-t, mis võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone, mida see isoensüüm metaboliseerib, nt klobasaam ja omeprasool. Tuleb kaaluda ka samaaegselt manustatavate tundlike CYP2C19 substraatide või kitsa terapeutilise indeksiga ravimite annuse vähendamist.

Kannabidiooliga samaaegsel manustamisel tuleb kõrvaltoimete tekkimisel, kui see on kliiniliselt vajalik, kaaluda UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 ja CYP2C9 substraatide annuse vähendamist ensümaatilise aktiivsuse potentsiaalse inhibeerimise tõttu. Kuna ensümaatilist aktiivsust võidakse potentsiaalselt nii indutseerida kui ka inhibeerida, tuleb kaaluda CYP1A2 ja CYP2B6 substraatide annuse kohandamist, kui see on kliiniliselt vajalik.

In vitro koostoimete hindamine UGT ensüümidega

In vitro andmete kohaselt on kannabidiool kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides UGT1A9 ja UGT2B7 aktiivsuse pöörduv inhibiitor. Metaboliit 7-karboksü-kannabidiool (7-COOH-CBD) on *in vitro* ka UGT1A1, UGT1A4 ja UGT1A6 vahendatud aktiivsuse inhibiitor. Kannabidiooli samaaegsel manustamisel nende UGT-de substraatidega võib osutada vajalikuks nende substraatide annuste vähendamine.

Suukaudselt võetav tundlik P-gp substraat

Kannabidiooli samaaegne manustamine koos suukaudselt manustatava P-gp ja CYP3A4 substraadi everoliimusega, suurendas everoliimuse biosaadavust tõenäoliselt P-gp vahendatud väljavoolu inhibeerimise tõttu sooles. Samaaegsel manustamisel koos kannabidiooliga võib suureneka ka teiste suukaudselt manustatavate tundlike P-gp substraatide (nt siroliimus, takroliimus, digoksiin) ekspositsioon. Suukaudsel manustamisel samaaegselt koos kannabidiooliga, tuleb kaaluda P-gp substraatide terapeutilise taseme jälgimist ja annuse vähendamist.

Etanool koostises

Epidyolexi sisaldab 79 mg etanooli ühes ml-s, mis vastab 10 mahuprotsendile veevabale etanoolile, st kuni 691,3 mg etanooli Epidyolexi maksimaalse ühekordse annuse (12,5 mg/kg) kohta täiskasvanule kehakaaluga 70 kg (9,9 mg etanooli/kg). Täiskasvanule kehakaaluga 70 kg vastab see 17 ml õllele või 7 ml veinile annuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kannabidiooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena ei tohi kannabidiooli kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui sellest saadav potentsiaalne kasu emale ületab selgelt potentsiaalset riski lootele.

Imetamine

Kannabidiooli või selle metaboliitide sisaldumise kohta inimese rinnapiimas, toimete kohta imetatavale imikule või toimete kohta rinnapiima tekkimisele kliinilised andmed puuduvad.

Loomkatsetes on esinenud toksikoloogilisi muutusi lakteerivatel loomadel, kui emasloomal on ravitud kannabidiooliga (vt lõik 5.3).

Kannabidiooli eritumist rinnapiima ei ole inimestel uuritud. Kuna kannabidiool seondub tugevalt valkudega ja kandub tõenäoliselt vabalt plasmast rinnapiima, tuleb ettevaatusena ravi ajal imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Andmed kannabidiooli mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad.

Suukaudse annuse kuni 150 mg/kg kannabidiooli ööpäevas kasutamisel ei täheldatud toimet rottide isas- või emasloomade reproduktsioonivõimele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kannabidiool mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, sest see võib põhjustada unisust ja sedatsiooni (vt lõik 4.4). Patsientidel tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kuid neil on kannabidiooli kasutamisega piisavalt kogemusi hindamiseks, kas see kahjustab nende võimeid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kannabidiooli kasutamisel soovitatud annusevahemikus 10-25 mg/kg ööpäevas teatatud kõrvaltoimed on toodud allpool.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on unisus, isu vähenemine, kõhulahtisus, palavik, väsimus ja oksendamine.

Ravi lõpetamise kõige sagedam põhjus oli transaminaaside aktiivsuse tõus.

Kõrvaltoimete tabel

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes kannabidiooli kasutamisel esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool tabelis organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimete tabel

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kopsupõletik ^a , kuseteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu langus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärrituvus, agressiivsus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Unisus ^a
	Sage	Letargia, epileptiline hoog
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Kõha
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, oksendamine
	Sage	Iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	ASAT aktiivsuse tõus, ALAT aktiivsuse tõus, GGT aktiivsuse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Palavik, väsimus
Uuringud	Sage	Kehakaalu langus

^a Terminite rühmad: **kopsupõletik:** kopsupõletik, RSV-viirusest põhjustatud kopsupõletik, mükoplasmast põhjustatud kopsupõletik, adenoviirusest põhjustatud kopsupõletik, viiruslik kopsupõletik, aspiratsioonpneumoonia; **unisus:** unisus, sedatsioon.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksarakkude kahjustus

Kannabidiool võib põhjustada ALAT-i ja ASAT-i annusega seotud aktiivsuse tõuse (vt lõik 4.4).

Lennox-Gastaut' sündroomi ja Dravet' sündroomi (10 või 20 mg/kg ööpäevas) ja TSC (25 mg/kg ööpäevas) kontrollitud uuringutes esines ALAT-i aktiivsuse tõusu rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri 12%-l kannabidiooliga ravitud patsientidest võrreldes < 1%-ga platseebot kasutanud patsientidest. Vähem kui 1%-l kannabidiooliga ravitud patsientidest oli ALAT-i või ASAT-i aktiivsus rohkem kui 20 korda üle normi ülempiiri. Kannabidiooli kasutanud patsiendid vajasisid mõnel juhul transaminaasi aktiivsuse tõusu tõttu haiglaravi.

Maksarakkude kahjustuse risktegurid

Valproaadi ja klobasaami samaaegne kasutamine, kannabidiooli annus ja ravieelne transaminaaside aktiivsuse tõus

Valproaadi ja klobasaami samaaegne kasutamine

Kannabidiooliga ravitud patsientidel, kellele manustati 10, 20 või 25 mg/kg ööpäevas, esines ALAT-i aktiivsuse tõusu rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri 23%-l patsientidest, kes kasutasid samaaegselt valproaati ja klobasaami, 19%-l patsientidest, kes kasutasid samaaegselt valproaati (ilma klobasaamita), 3%-l patsientidest, kes kasutasid samaaegselt klobasaami (ilma valproaadita) ja 3%-l patsientidest, kes ei kasutanud kumbagi ravimit.

Annus

ALAT-i aktiivsuse tõusu rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri esines 15%-l patsientidest, kes võtsid kannabidiooli 20 või 25 mg/kg ööpäevas, võrreldes 3%-ga patsientidest, kes võtsid kannabidiooli 10 mg/kg ööpäevas. TSC-ga kontrolliga uuringus oli ALAT-i suurenemise risk suurem kui 25 mg/kg ööpäevas.

Ravieelne transaminaaside aktiivsuse tõus

Kontrollitud uuringutes (vt lõik 5.1) kannabidioli 20 või 25 mg/kg ööpäevas kasutanud patsientidel oli ravi ajal tekkinud ALAT-i aktiivsuse tõusu rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri esinemissagedus 29% (80% neist kasutasid valproaati), kui ALAT oli ravieelselt üle normi ülempiiri, võrreldes 12%-ga patsientidest (89% neist kasutasid valproaati), kellel oli ALAT ravieelselt normaalses vahemikus. Kokku 5%-l patsientidest (nad kõik kasutasid valproaati), kes võtsid kannabidioli 10 mg/kg ööpäevas, tekkis ALAT-i aktiivsuse tõud rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri, kui ALAT oli ravieelselt üle normi ülempiiri, võrreldes 3%-ga patsientidest (nad kõik kasutasid valproaati), kellel oli ALAT ravieelselt normaalses vahemikus.

Unisus ja sedatsioon

Kontrolliga uuringutes (vt lõik 4.4) on kannabidioliga täheldatud unisust ja sedatsiooni (sealhulgas letargiat) LGS ning DS ja TSC korral, sealhulgas 29% kannabidioliga ravitud patsientidest (30% kannabidioli 20 või 25 mg/kg ööpäevas võtvatest patsientidest ja 27% patsientidest, kes võtsid kannabidioli 10 mg/kg ööpäevas). Neid kõrvaltoimeid täheldati TSC-ga kontrolliga uuringus suurema esinemissagedusega annustes üle 25 mg/kg ööpäevas. Unisuse ja sedatsiooni (sh letargia) esinemissagedus oli suurem samaaegselt klobasaamiga patsientidel (43% kannabidioliga ravitud patsientidel, kes võtsid klobasaami, võrreldes 14% kannabidioliga ravitud patsientidel, kes ei kasutanud klobasaami).

Krambihood

TSC-ga patsientidel kontrolliga uuringus täheldati krambihoogude süvenemisega seotud kõrvaltoimete sagenemist annuste üle 25 mg/kg ööpäevas korral. Kuigi selget mustrit ei olnud kindlaks tehtud, peegeldasid kõrvaltoimed krambihoogude sagenemist või intensiivsust või uusi krambihoogude tüüpe. Krambihoogude süvenemisega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli 11% patsientidel, kes võtsid 25 mg/kg ööpäevas kannabidioli, ja 18%, kui kannabidioli suuremad annused olid 25 mg/kg ööpäevas, võrreldes 9% platseebot saanud patsientidega.

Kehakaalu langus

Kannabidiool võib põhjustada kehakaalu langust või vähenenud kehakaalu tõusu (vt lõik 4.4). Lennox-Gastaut' sündroomi, Dravet' sündroomi ja TSC-ga patsientidel näis kehakaalu langus olevat annusega seotud, 21%-l kannabidioli 20 või 25 mg/kg ööpäevas kasutanud patsientidest vähenes kehakaal $\geq 5\%$ võrreldes 7%-ga kannabidioli 10 mg/kg ööpäevas kasutanud patsientidest. Mõnel juhul teatati kehakaalu langusest kõrvaltoimena (vt tabelit 3). Isu halvenemine ja kehakaalu langus võivad pikkuse juurdekasvu veidi vähendada.

Kõhulahtisus

Kannabidiool võib põhjustada annusega seotud kõhulahtisust. LGS ja DS kontrolliga uuringutes oli kõhulahtisuse sagedus 13% patsientidel, kes said 10 mg/kg ööpäevas kannabidioli, ja 21% patsientidest, kes said 20 mg/kg ööpäevas kannabidioli, võrreldes 10% platseebot saanud patsientidega. TSC-ga kontrolliga uuringus oli kõhulahtisuse sagedus 31% patsientidel, kes said 25 mg/kg ööpäevas kannabidioli, ja 56% patsientidest, kes said suuremaid annuseid kui 25 mg/kg ööpäevas kannabidioli, võrreldes 25% -ga platseebot saanud patsientidel.

Kliinilistes uuringutes esines kõhulahtisus tavaliselt kannabidioliga ravi esimese 6 nädala jooksul. Kõhulahtisuse mediaanne kestus oli 8 päeva. Kõhulahtisus viis kannabidioli annuse vähendamiseni 10% - l patsientidest, ajutise annuse katkestamiseni 1% - l patsientidest ja püsiva katkestamiseni 2% - l patsientidest.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Kannabidiool võib põhjustada hemoglobiini ja hematokriti langust. Lennox-Gastaut' sündroomi, Dravet' sündroomi ja TSC-ga patsientidel oli hemoglobiinisalduse keskmine langus ravi lõpetamisel ravieelsega võrreldes kannabidioliga ravitud (10, 20 või 25 mg/kg ööpäevas) patsientidel $-0,36$ g/dl. Täheldati ka samaaegset hematokriti näitude vähenemist, kannabidioliga ravitud patsientide keskmine muutus oli $-1,3\%$

27%-l kannabidioliga ravitud patsientidest, kellel oli LGS või DS, ning 38% kannabidioliga ravitud patsientidest (25 mg/kg ööpäevas), kellel oli TSC, tekkis uuringu ajal uus laboratoorselt kindlaks määratud aneemia (määratletud ravieelse normaalse hemoglobiini kontsentratsiooni langusena hilisemas ajapunktis alla normaalse taseme alampiiri).

Kreatiniinisalduse tõus

Kannabidiool võib põhjustada seerumi kreatiniinisalduse tõusu. Selle mehhanismi ei ole veel kindlaks tehtud. Tervete vabatahtlike ja Lennox-Gastaut' sündroomi ja Dravet' sündroomi ja TSC-ga patsientide kontrollitud uuringutes täheldati seerumi kreatiniinisalduse ligikaudu 10% tõusu 2 nädala möödumisel ravi alustamisest kannabidioliga. See tõus oli tervetel täiskasvanutel tagasipööratav, Lennox-Gastaut' sündroomi, Dravet' sündroomi ja TSC uuringutes tagasipööratavust ei uuritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Soovitatud raviannusest suuremate annuste kasutamisega on vähe kogemusi. Ühekordset annust 6000 mg võtnud tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel esines kergest kõhulahtisust ja unisust; see on samaväärne 70 kg kaaluga täiskasvanu annusega üle 85 mg/kg. Pärast uuringu lõppu need kõrvaltoimed kadusid.

Üleannustamise ravi

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja anda sobivat sümptomaatilist ravi, sealhulgas jälgida elutähtsaid näitajaid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX24

Toimemehhanism

Täpsed mehhanismid, mille kaudu kannabidiool avaldab inimestele krampidevastast toimet, ei ole teada. Kannabidiool ei avalda oma krampidevastast toimet koostoime kaudu kannabinoidi retseptoritega. Kannabidiool vähendab neuronite ülierutuvust, moduleerides rakusisest kaltsiumi G-valguga seotud retseptori 55 (*protein-coupled receptor 55*, GPR55) ja vanilloid-1 tüüpi mööduva retseptorpotentsiaaliga (*transient receptor potential vanilloid 1*, TRPV-1) kanalite kaudu, samuti moduleerides adensiini vahendatud signaale, inhibeerides rakkude adensiini omastamist tasakaalustava nukleosiid-transporteri 1 (*equilibrative nucleoside transporter 1*, ENT-1) kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

Kannabidiooli ja klobasaami vahelise kahe-suunalise farmakoloogilise koostoime tõttu võib patsientidel potentsiaalselt tekkida aditiivne krampidevastane toime, mille tõttu suureneb nende vastavate aktiivsete metaboliitide sisaldus vereringes, 7-OH-CBD (ligikaudu 1,5 korda) ja N-CLB (ligikaudu 3 korda) (vt lõigud 4.5, 5.1 ja 5.2).

Kliiniline efektiivsus

Lisaravi Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel

Kannabidiooni efektiivsust Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud krampihogude lisaravina hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega uuringus (GWPCARE3 ja GWPCARE4). Kumbki uuring koosnes 4-nädalasest algfasest, 2-nädalasest tiitrimisperioodist ja 12-nädalasest säilitusravi perioodist. Uuringu populatsiooni keskmine vanus oli 15 aastat ja 94% neist kasutasid uuringu ajal 2 või rohkem samaaegset epilepsiaravimit. Kõige sagedamini kasutatud samaaegsed epilepsiaravimid (> 25% patsientidest) olid mõlemas uuringus valproaat, klobasaam, lamotrigiin, levetiratsetaam ja rufinamiid. Ligikaudu 50% patsientidest võtsid samaaegselt klobasaami. Enamik patsientidest, kes klobasaami ei võtnud, oli varem klobasaami võtnud ja seejärel ravi klobasaamiga lõpetanud.

Esmane tulemusnäitaja kannabidiooni rühmas võrreldes platseeboga oli 28 päeva jooksul esinenud lõtvumisega krampihogude protsentuaalne muutus raviperioodil ravieelsega võrreldes. Lõtvumisega krampihogude määratleti atooniliste, tooniliste või toonilis-klooniliste krampihogudena, mis põhjustasid või oleks võinud põhjustada kukkumise või vigastuse. Põhilised teisesead tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kellel lõtvumisega krampihogude esinemissagedus vähenes vähemalt 50%, krampihogude üldise esinemissageduse muutus protsentides ravieelsega võrreldes ja uuringus osaleja / hooldaja üldhinnang muutustele viimasel visiidil.

Alarühmade analüüse tehti mitme teguriga, kaasa arvatud samaaegne epilepsiaravimite kasutamine. Klobasaamiga ravitavate patsientide alarühma analüüside tulemused võrreldes ilma klobasaamita ravitavate patsientidega näitasid, et kannabidiooni ravitoime klobasaami mitte võtvatel patsientidel ei ole statistiliselt päris selge. Efektiivsus sellel rühmal ei ole tõestatud.

Tabelis 4 on kokkuvõtlikult esitatud esmane tulemusnäitaja – lõtvumisega krampihogude vähenemine protsentides ravieelsega võrreldes, ja põhiline teisene tulemusnäitaja – patsientide osakaal, kellel lõtvumisega krampihogude esinemissagedus vähenes vähemalt 50%, samuti nende ravitulemuste mõõtude alarühmaanalüüside tulemused patsientidel, keda raviti samaaegselt klobasaamiga.

Tabel 4. Esmased ja $\geq 50\%$ ravivastusega patsientide teised tulemusnäitajad ja alarühmade analüüs Lennox-Gastaut' sündroomi uuringutes

		Kokku	N	Klobasaamiga alarühm	N
LÖTVUMISEGA KRAMBIHOOD 28 PÄEVA KOHTA					
Vähene mine algtasemelt protsentides^a					
GWPCARE3	Platseebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg ööpäevas	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg ööpäevas	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Platseebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg ööpäevas	43,9%	86	62,4%	42
Vahe või vähenemine protsentides võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik), p-väärtus^b					
GWPCARE3	10 mg/kg ööpäevas	19,2 (7,7; 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%; 49,2%) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg ööpäevas	21,6 (6,7; 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%; 66,8%) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg ööpäevas	17,2 (4,1; 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%; 59,6%) p < 0,0001 ^c	
LÖTVUMISEGA KRAMBIHOOGUDE $\geq 50\%$ VÄHENEMINE (RAVIVASTUSEGA PATSIENTIDE ANALÜÜS)					
$\geq 50\%$ ravivastusega patsientide osakaal, p-väärtus^d					
GWPCARE3	Platseebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg ööpäevas	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg ööpäevas	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Platseebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg ööpäevas	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 ^c	42

CI = 95% usaldusvahemik.

^a Kogu populatsiooni andmed võrreldes raviellega on esitatud mediaanse vähenemise protsendina. Andmed klobasaamiga alarühma kohta on raviellega võrreldes esitatud vähenemise protsentidena, hinnatuna negatiivse binoomse regressioonanalüüsiga.

^b Koondandmed on esitatud hinnangulise mediaanse vahena ja p-väärtusena Wilcoxon'i astak-summa testi põhjal. Andmed klobasaamiga alarühma kohta on hinnatud negatiivse binoomse regressioonanalüüsiga.

^c Nominaalne p-väärtus.

^d Üldine p-väärtus põhineb Cochran-Mantel-Haenszeli testil; nominaalsed p-väärtused klobasaamiga alarühma kohta põhinevad logistilisel regressioonanalüüsil.

Täiendavad teised ravitulemuse näitajad samaaegselt klobasaamiga ravitud patsientide alarühmas

Kannabidiooliga seostati mõlemas uuringus nende uuringus osalejate arvu suurenemist, kellel lötvumisega krampihoogude esinemissagedus vähenes ravi jooksul 75% või rohkem (11% 10 mg/kg ööpäevas kannabidiooli, 31% kuni 36% 20 mg/kg ööpäevas kannabidiooli, 3% kuni 7% platseebot kasutanud patsientidest).

Kõigis uuringutes oli kannabidiooli saanud patsientidel krampihoogude üldarvu vähenemise mediaanne protsent platseeboga võrreldes suurem (53% annusega 10 mg/kg ööpäevas, 64% kuni 66% annusega 20 mg/kg ööpäevas, 25% igas platseeborühmas; p = 0,0025 annusega 10 mg/kg ööpäevas ja p < 0,0001 igas, 20 mg/kg ööpäevas kasutanud rühmas vs platseebo).

Hooldajad ja patsiendid teatasid kannabidiooli mõlema annuse kasutamisel üldise seisundi paremat paranemist, mõõdetuna üldmulje muutustest skooridega (76% annusega 10 mg/kg ööpäevas, 80% igas 20 mg/kg ööpäevas kasutanud rühmas, 31% kuni 46% platseebo korral; $p = 0,0005$ annuse 10 mg/kg ööpäevas kasutamisel ja $p < 0,0001$ ja $0,0003$ annusega 20 mg/kg ööpäevas vs platseebo).

Kannabidiooli seostati platseeboga võrreldes mõlemas uuringus lõtvumisega krambihoogudeta päevade arvu suurenemisega raviperioodil, mis vastas 3,3 päevale 28 päeva kohta (10 mg/kg ööpäevas) ja 5,5...7,6 päevale 28 päeva kohta (20 mg/kg ööpäevas).

Lisaravi Dravet' sündroomiga patsientidel

Kannabidiooli efektiivsust Dravet' sündroomiga seotud krambihoogude lisaravina hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega uuringus (GWPCARE2 ja GWPCARE1). Iga uuring koosnes 4-nädalasest ravieelsest perioodist, 2-nädalasest tiitrimisperioodist ja 12-nädalasest säilitusravi perioodist. Uuringu populatsiooni keskmine vanus oli 9 aastat ja 94% neist kasutas uuringu ajal 2 või enamat samaaegset epilepsiaravimit. Kõige sagedamini kasutatud samaaegsed epilepsiaravimid (> 25% patsientidest) olid mõlemas uuringus valproaat, klobasaam, stiripentool ja levetiratsetaam. Ligikaudu 65% võtsid samaaegselt klobasaami. Enamik patsientidest, kes klobasaami ei võtnud, oli varem klobasaami võtnud ja seejärel ravi klobasaamiga lõpetanud.

Esmane tulemusnäitaja oli konvulsiivsete krambihoogude esinemissageduse muutus raviperioodil (1. päevast hinnatava perioodi lõpuni) ravieelsega võrreldes (GWPCARE2) ja konvulsiivsete krambihoogude muutus protsentides 28 päeva kohta raviperioodil (GWPCARE1) kannabidiooli rühmades võrreldes platseeboga. Konvulsiivsete krambihoogudena määratleti atoonilisi, toonilisi, kloonilisi ja toonilis-kloonilisi krambihooge. GWPCARE2 põhilised teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kellel konvulsiivsete krambihoogude esinemissagedus vähenes vähemalt 50%, krambihoogude üldise esinemissageduse muutus ja hooldaja üldhinnang muutustelet viimasel visiidil. Uuringu GWPCARE1 põhiline teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel konvulsiivsete krambihoogude esinemissagedus vähenes vähemalt 50%.

Alarühmade analüüse tehti mitme teguriga, kaasa arvatud samaaegne epilepsiaravimite kasutamine. Klobasaamiga ravitavate patsientide alarühma analüüside tulemused võrreldes ilma klobasaamita ravitavate patsientidega näitasid, et kannabidiooli ravitoime klobasaami mitte võtvatel patsientidel ei ole statistiliselt päris selge. Efektiivsus sellel rühmal ei ole tõestatud.

Tabelis 5 on kokkuvõtlikult esitatud esmane tulemusnäitaja – lõtvumisega krambihoogude vähenemine protsentides ravieelsega võrreldes, ja põhiline teisene tulemusnäitaja – patsientide osakaal, kellel lõtvumisega krambihoogude esinemissagedus vähenes vähemalt 50%, samuti nende ravitulemuste mõõtude alarühmaanalüüside tulemused patsientidel, keda raviti samaaegselt klobasaamiga.

Tabel 5. Esmased ja $\geq 50\%$ ravivastusega patsientide teised tulemusnäitajad ja alarühmade analüüs Dravet' sündroomi uuringutes

		Kokku	N	Klobasaamiga alarühm	N
LÕTVUMISEGA KRAMBIHOOD 28 PÄEVA KOHTA					
Vähene mine algtasemelt protsentides^a					
GWPCARE2	Platseebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg ööpäevas	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg ööpäevas	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Platseebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg ööpäevas	38,9%	61	53,6%	40
Vahe või vähenemine protsentides võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik), p-väärtus^b					
GWPCARE2	10 mg/kg ööpäevas	29,8% (8,4%; 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%; 54,5%) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg ööpäevas	25,7% (2,9%; 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%; 50,4%) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg ööpäevas	22,8 (5,4; 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%; 60,4%) p = 0,0032 ^c	
LÕTVUMISEGA KRAMBIHOOGUDE $\geq 50\%$ VÄHENEMINE (RAVIVASTUSEGA PATSIENTIDE ANALÜÜS)					
$\geq 50\%$ ravivastusega patsientide osakaal, p-väärtus^d					
GWPCARE2	Platseebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg ööpäevas	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg ööpäevas	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Platseebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg ööpäevas	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^c	40

CI = 95% usaldusvahemik.

^a Uuringu GWPCARE1 kogu populatsiooni andmed ravieelsega võrreldes on esitatud mediaanse vähenemise protsentidena. Andmed uuringu GWPCARE2 ja klobasaamiga alarühma kohta ravieelsega võrreldes on esitatud vähenemise protsentidena, hinnatuna negatiivse binoomse regressioonanalüüsiga.

^b Uuringu GWPCARE1 kohta on koondandmed esitatud hinnangulise mediaanse vahena ja p-väärtusena Wilcoxon'i astak-summa testi põhjal. Andmed uuringu GWPCARE2 ja klobasaamiga alarühma kohta on hinnatud negatiivse binoomse regressioonanalüüsiga.

^c Nominaalne p-väärtus.

^d Üldine p-väärtus põhineb Cochran-Mantel-Haenszeli testil; nominaalsed p-väärtused klobasaamiga alarühma kohta põhinevad logistilisel regressioonanalüüsil.

Täiendavad teised ravitulemuse näitajad samaaegselt klobasaamiga ravitud patsientide alarühmas Kannabidiooliga seostati mõlemas uuringus nende uuringus osalejate arvu suurenemist, kellel lõtvumisega krampihoogude esinemissagedus vähenes ravi jooksul 75% või rohkem (36% 10 mg/kg ööpäevas kannabidiooli, 25% igas 20 mg/kg ööpäevas kannabidiooli kasutanud rühmas, 10% kuni 13% platseebot kasutanud patsientidest).

Kõigis uuringutes oli kannabidiooli saanud patsientidel krampihoogude üldarvu vähenemise mediaanne protsent platseeboga võrreldes suurem (66% annusega 10 mg/kg ööpäevas, 54% kuni 58% annusega 20 mg/kg ööpäevas, 27% kuni 41% platseeborühmal; p = 0,0003 annusega 10 mg/kg ööpäevas ja p = 0,0341 ja 0,0211 20 mg/kg ööpäevas vs platseebo).

Hooldajad ja patsiendid teatasid kannabidiooli mõlema annuse kasutamisel üldise seisundi paremat paranemist, mõõdetuna üldmulje muutustest skooridega (73% annusega 10 mg/kg ööpäevas, 62% kuni 77% annusega 20 mg/kg ööpäevas, 30% kuni 41% platseebo korral; $p = 0,0009$ annuse 10 mg/kg ööpäevas kasutamisel ja $p = 0,0018$ ja $0,0136$ annusega 20 mg/kg ööpäevas vs platseebo).

Kannabidiooli seostati platseeboga võrreldes mõlemas uuringus konvulsiiivsete krambihoogete päevade arvu suurenemisega raviperioodil; see vastas 2,7 päevale 28 päeva kohta (10 mg/kg ööpäevas) ja 1,3 kuni 2,2 päevale 28 päeva kohta (20 mg/kg ööpäevas).

Täiskasvanud populatsioon

Uuringutes GWPCARE2 ja GWPCARE1 moodustasid Dravet' sündroomiga populatsiooni valdavalt lapsed ja kaasatud oli ainult 5 täiskasvanud patsienti, kes olid 18-aastased (1,6%), seetõttu saadi Dravet' sündroomiga täiskasvanute populatsiooni kohta piiratult efektiivsuse ja ohutusega seotud andmeid.

Ravivastus annusele

Kuna Lennox-Gastaut' sündroomi või Dravet' sündroomi uuringutes ei olnud annuste 10 mg/kg ööpäevas ja 20 mg/kg ööpäevas võrdlemisel ravivastus järjepidev, tuleb kannabidiooli algul tiitrida soovitatava säilitusannuseni 10 mg/kg ööpäevas (vt lõik 4.2). Individuaalselt võib patsientidel kaaluda olenevalt kasu-riski suhtest tiitrimist maksimaalse annuseni 20 mg/kg ööpäevas (vt lõik 4.2).

Avatud uuringu andmed

Mõlemas randomiseeritud Lennox-Gastaut' sündroomi uuringus kaasati 99,5% uuringu lõpetanud patsientidest ($N = 366$) pikaajalisse avatud jätku-uuringusse (OLE) (GWPCARE5). Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientide alarühmas, keda raviti samaaegselt 37 kuni 48 nädalat klobasaamiga ($N = 168$), oli lõtvumisega krambihoogete esinemissageduse mediaanne vähenemine protsentides ravielsega võrreldes 1. kuni 12. nädalal 71% ($N = 168$), mis püsis 37. kuni 48. nädalani, ning lõtvumisega krambihoogete esinemissageduse mediaanne vähenemine protsentides oli ravielsega võrreldes 62%.

Mõlemas juhuslikult valitud Dravet' sündroomi uuringus kaasati 97,7% uuringu lõpetanud patsientidest ($N = 315$) uuringusse GWPCARE5. Dravet' sündroomiga patsientide alarühmas, keda raviti samaaegselt 37 kuni 48 nädalat klobasaamiga ($N = 148$), oli lõtvumisega krambihoogete esinemissageduse mediaanne vähenemine protsentides ravielsega võrreldes 1. kuni 12. nädalal 64% ($N = 148$), mis püsis 37. kuni 48. nädalani, ning lõtvumisega krambihoogete esinemissageduse mediaanne vähenemine protsentides oli ravielsega võrreldes 58%.

Täiendav ravi tuberoosse skleroosi kompleksiga (TSC) patsientidel

Kannabidiooli (25 ja 50 mg/kg / ööpäevas) efektiivsust TSC-ga seotud epileptiliste hoogude täiendavas ravis hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Paralleelgrupi uuring (GWPCARE6). Uuring koosnes 4-nädalasest algerioodist, 4-nädalasest tiitrimisperioodist ja 12-nädalasest säilitusperioodist (16-nädalane ravi ja esmane hindamisperiood).

Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 14 aastat ja kõik patsiendid, välja arvatud üks, võtsid uuringu ajal ühte või mitut samaaegset AED-d (cAED). Kõige sagedamini kasutatavad cAED-d (> 25% patsientidest) olid valproaat (45%), vigabatriin (33%), levetiratsetaam (29%) ja klobasaam (27%).

Esmane tulemusnäitaja oli TSC-ga seotud epileptiliste hoogude arvu muutus raviperioodi jooksul (säilitus ja tiitrimine) võrreldes kannabidioolirühma algtasemega võrreldes platseeboga. TSC-ga seotud epileptilised hood defineeriti kui fokaalsed motoorsed epileptilised hood ilma teadvuse või teadlikkuse kahjustuseta; fokaalsed epileptilised hood teadvuse või teadlikkuse halvenemisega; fokaalsed epileptilised hood, mis arenevad kahepoolseteks generaliseerunud konvulsiiivsete epileptiliste hoogude ja generaliseerunud epileptiliste hoogudena (toonilised – kloonilised, toonilised, kloonilised või atoonilised epileptilise dhood). Esimene oluline teisene tulemusnäitaja oli nende

patsientide osakaal, kellel vähenes TSC-ga seotud epileptiliste hoogude sagedus vähemalt 50%, subjekti / hooldaja üldine mulje muutustest viimasel visiidil ja kogu epileptiliste hoogude sageduse muutus algtasemest.

Kannabidiooli 50 mg/kg / ööpäevas kohta näidati krampide vähenemise taset sarnaselt 25 mg/kg / ööpäevas. Siiski seostati seda annust kõrvaltoimete sagenemisega võrreldes 25 mg/kg / ööpäevas ja seetõttu on maksimaalne soovitatav annus 25 mg/kg / ööpäevas.

Tabelis 6 on kokku võetud esmane tulemusnäitaja protsentuaalse vähenemise protsent võrreldes algtasemega TSC-ga seotud epileptiliste hoogude korral ja peamine teisene näitaja nende patsientide osakaalu osas, kelle TSC-ga seotud epileptiliste hoogude sagedus on vähemalt 50% väiksem maksimaalse soovitatud annuse 25 mg/kg / ööpäevas korral.

Tabel 6: esmased ja $\geq 50\%$ ravile reageerinud peamised teisesed tulemusnäitajad TSC uuringus (patsientide kogu populatsioon)

	<i>Uuring GWPCARE6</i>	
	Kannabidiool 25 mg/kg ööpäevas (n = 75)	Platseebo (n = 76)
<i>Esmane tulemusnäitaja - TSC-ga seotud epileptiliste hoogude sageduse protsentuaalne vähenemine^a</i>		
<i>TSC-ga seotud krambid</i>	48,6%	26,5%
<i>% Vähenemine algtasemest</i>		
<i>Protsendi vähenemine võrreldes platseeboga</i>		
	30,1%	
95% CI	13,9%, 43,3%	
P-väärtus	0,0009	
<i>Peamine teisene tulemusnäitaja - TSC-ga seotud epileptiliste hoogude vähenemine $\geq 50\%$ (VASTUSANALÜÜS)^b</i>		
$\geq 50\%$ vähenemisega patsientide protsent	36%	22,4%
P-väärtus ^b	0,0692	

CI = 95% usaldusintervall.

^a Uuringu GWPCARE6 andmed esitatakse negatiivse binoomse regressioonanalüüsi põhjal hinnatud protsentuaalse vähenemisena algtasemest.

^b Üldine p-väärtus põhineb Cochran'i Mantel Haenszeli testil.

Alamrühma analüüsid klobasaamiga raviga ja ilma

GWPCARE6 uuringus kasutas samaaegselt 25 mg/kg/ööpäevas klobasaami 22,7% TSC patsientide rühmast ja 32,9% platseeborühmast. Klobasaami kasutamise alarühma analüüsi tulemused näitasid kannabidiooli aditiivset krambivastast efekti klobasaami juuresolekul.

Negatiivse binomiaalse regressioonanalüüsi põhjal vähenes TSC-ga seotud epileptiliste hoogude esinemissagedus alarühma patsientidel, kes said klobasaamiga samaaegselt 25 mg/kg ööpäevas kannabidiooli, 61,1% võrreldes 27,1% -ise vähenemisega platseeborühmas. Võrreldes platseeboga oli kannabidiool seotud TSC-ga tulenevate epileptiliste hoogude vähenemisega 46,6% (nominaalne $p = 0,0025$) (95% CI: 20,0%, 64,4%).

Negatiivse binomiaalse regressioonanalüüsi põhjal vähenes TSC-ga seotud epileptiliste hoogude esinemissagedus alarühma patsientidel, kes said klobasaamita 25 mg/kg ööpäevas kannabidiooli, 44,4% võrreldes 26,2% -ise vähenemisega platseeborühmas. Võrreldes platseeboga oli kannabidiool

seotud TSC-st tulenevate epileptiliste hoogude vähenemisega 24,7% (nominaalne $p = 0,0242$) (95% CI: 3,7%; 41,1%)

Täiendavad teisesed tulemusnäitaja määrad kannabidiooli 25 mg/kg ööpäevas kohta (üldine patsientide populatsioon)

Kannabidiooli seostati nende isikute osakaalu suurenemisega (16,0%), kellel esines raviperioodil TSC-ga seotud epileptiliste hoogude sageduse vähenemine 75% võrra või võrdselt platseeborühmaga (0%).

Kannabidiooli saanud patsientidel (48,1%) esines kogu epileptiliste hoogude protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (26,9%).

Hooldajad ja patsiendid teatasid üldise seisundi suuremast paranemisest, mida mõõdeti kasutades viimasel visiidil Globaalse Üldmulje muutuse (*Global Impression of Change*) skaalat. 68,6% kannabidiooli rühma patsientidest vs 39,5% platseeborühma patsientidest koges paranemist.

Võrreldes platseeboga seostati kannabidiooli raviperioodil TSC-ga seotud epileptilistest hoogudest vabade päevade arvu suurenemisega, mis vastas 2,82 päevale 28 päeva jooksul.

Kannabidiooli mõju TSC-ga seotud infantiilsetele / epileptilistele spasmidetele ei ole täielikult hinnatud.

Avatud uuringu andmed

GWPCARE6 uuringu läbinud 201 patsiendist registreeriti OLE uuringusse 99,0% (199 patsienti). OLE-s oli TSC-ga seotud epileptiliste hoogude mediaanne protsentuaalne langus algtasemest 61% 1. kuni 12. nädalal ($N = 199$), mis püsis kuni 37. kuni 48. nädalani, kusjuures TSC-ga seotud epileptiliste hoogude sagedus oli 68%.

Kuritarvitamine

Inimestega läbiviidud potentsiaalse kuritarvitamise uuringus kannabidiooli lühiajalisel manustamisel peodroogide sõltuvuseta täiskasvanud kasutajatele raviannustes või raviannustest väiksemates annustes saadi vastuste väikesed positiivsed subjektiivsed näitajad ravimi meeldivuse ja uuesti võtmise osas. Võrreldes dronabinooli (sünteeiline THC) ja alprasolaamiga on kannabidiooli kuritarvitamise potentsiaal väike.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada kannabidiooliga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Dravet' sündroomiga, Lennox-Gastaut' sündroomi ja TSC-ga seotud epileptiliste hoogude ravis. (Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

TSC-ga patsientidel läbi viidud uuringus GWPCARE6 osales kõigis ravirühmades 8 1 kuni 2-aastast last. Kuigi andmed on piiratud, olid täheldatud raviefektid ja taluvus sarnased 2-aastastele ja vanematele patsientidele, kuid efektiivsus, ohutus ja farmakokineetika ei ole täielikult alla 2-aastastel lastel tõestatud (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kannabidiool ilmub plasmasse kiiresti, aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni stabiilses olekus on 2,5...5 tundi.

Stabiilne plasmakontsentratsioon saavutatakse kaks korda ööpäevas manustamisel 2...4 päeva jooksul, lähtudes annuse-eelsetest (C_{min}) kontsentratsioonidest. Stabiilse oleku kiire saavutamine tuleneb ravimi

mitmefaasilise eritumise profiilist, milles lõplik eritumine moodustab vaid väikese osa ravimi kliirensist.

Kannabidiooli (750 või 1500 mg) manustamine koos suure rasvasisalduse/kalorsusega söögikorraga suurendas tervetel vabatahtlikel imendumise kiirust ja ulatust (C_{max} suurenes 5 korda ja AUC 4 korda) ja vähendas kontsentratsiooni üldist varieerumist võrreldes tühja kõhuga tervete vabatahtlikega. Kuigi mõju oli pisut väiksem väikse rasvasisalduse/kalorsusega söögikordadel, oli kontsentratsiooni tõus siiski märgatav (C_{max} suurenes 4 korda ja AUC 3 korda). Lisaks suurendas kontsentratsiooni kannabidiooli manustamine koos lehmapiimaga C_{max} osas 3 korda ja AUC osas 2,5 korda. Kannabidiooli võtmine koos alkoholiga põhjustas samuti kannabidiooli kontsentratsiooni suurenemist 63% võrra suurema AUC-ga.

Juhuslikes kontrolliga uuringutes ei olnud kannabidiooli annuse ajastamine söögiaegade suhtes piiratud. Patsientidel näitas ka kõrge rasvasisaldusega eine kannabidiooli biosaadavuse suurenemist (3 korda). See tõus oli mõõdukas, kui prandiaalne seisund ei olnud täielikult teada, st suhtelise biosaadavuse suurenemine 2,2 korda.

Kannabidiooli biosaadavuse individuaalse varieerumise vähendamiseks patsiendil tuleb kannabidiooli manustada toidu, sealhulgas ketogeense dieedi (suure rasvasisaldusega toidukordade) suhtes ühesuguselt, st Epidyolexi tuleb võtta pidevalt koos toiduga või ilma. Toiduga koos võttes tuleb võimalusel kaaluda sarnast toidu koostist.

Jaotumine

In vitro seondus > 94% kannabidioolist ja selle I faasi metaboliitidest plasmavalkudega, seondudes eelistatavalt inimese seerumi albumiiniga.

Näiv jaotumisruumala pärast suukaudset annustamist oli tervetel vabatahtlikel suur, 20 963 l kuni 42 849 l, mis ületas kogu kehas oleva vee mahu ja näitas kannabidiooli laialdast jaotumist.

Biotransformatsioon ja eritumine

Kannabidiooli poolväärtusaeg plasmas pärast tervetele vabatahtlikele kaks korda ööpäevas manustamist 7 päeva jooksul oli 56...61 tundi.

Metabolism

Kannabidiool metaboliseerub ulatuslikult maksas CYP450 ensüümide ja UGT ensüümide kaudu. Põhilised CYP450 isovormid, mille kaudu kannabidiooli I faasi metabolism toimub, on CYP2C19 ja CYP3A4. UGT isovormid, mille kaudu toimub kannabidiooli II faasi konjugatsioon, on UGT1A7, UGT1A9 ja UGT2B7.

Uuringud tervete vabatahtlikega näitasid, et kannabidiooli plasmakontsentratsioonis ei olnud suuri erinevusi CYP2C19 vahepealsetel ja ülikiiretel metaboliseerijatel võrreldes ulatuslike metaboliseerijatega.

Standardsetes *in vitro* uuringutes tuvastatud I faasi metaboliidid olid 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD ja 6-OH-CBD (vähemtähtis metaboliit vereringes).

Pärast kannabidiooli korduvat manustamist ringleb AUC põhjal inimese vereplasmas metaboliit 7-OH-CBD (aktiivne krambihoogude prekliinilises mudelis) väiksemates kontsentratsioonides kui lähteainet kannabidiooli (ligikaudu 40% CBD kontsentratsioonist).

Eritumine

Kannabidiooli plasmakliirens pärast kannabidiooli ühekordset 1500 mg annust on ligikaudu 1111 l/h. Kannabidiooli kliirens toimub valdavalt maksa ja soole metabolismi tulemusena ja see eritub väljaheitega, lähteaine neerukliirens on vähemtähtis tee.

Kannabidioolil ei ole koostoimeid põhiliste neeru ja maksa transporteritega, mis tekitaksid olulisi ravimitevahelisi koostoimeid.

Lineaarsus

Kannabidiooli C_{\max} ja AUC on terapeutilises annusevahemikus peaaegu annusega (10...25 mg/kg ööpäevas) proportsionaalne. Pärast ühekordset annust suureneb kontsentratsioon vahemikus 750...6000 mg vähem kui annusega proportsionaalselt, mis näitab, et kannabidiooli imendumine võib olla küllastuv. TSC-ga patsientide korduvannustamine näitas ka seda, et imendumine on küllastatav annustes üle 25 mg/kg ööpäevas.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Vanuse, kehamassi, soo ja rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetika analüüside kohaselt vanus, kehamass, sugu ja rass kannabidiooli kontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral ei mõjutanud.

Eakad

Patsientidel vanuses > 74 aastat ei ole kannabidiooli farmakokineetikat hinnatud.

Lapsed

Patsientidel vanuses < 2 aastat ei ole kannabidiooli farmakokineetikat hinnatud.

Väike hulk alla 2-aastaseid raviresistentse epilepsiaga patsiente (sh TSC, LGS ja DS) on kliinilistes uuringutes ja laiendatud juurdepääsuprogrammis saanud kannabidiooli.

Neerufunktsiooni kahjustus

Pärast kannabidiooli ühekordse 200 mg annuse manustamist kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidele toimeid kannabidiooli C_{\max} -ile aga AUC-le ei täheldatud võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente ei uuritud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Pärast kannabidiooli ühekordse 200 mg annuse manustamist kerge maksakahjustusega patsientidele toimeid kannabidiooli ega selle metaboliitide kontsentratsioonile ei täheldatud.

Mõõduka ja raske maksakahjustusega uuringus osalejatel olid kannabidiooli plasmakontsentratsioonid kõrgemad (ligikaudu 2,5...5,2 korda suurem AUC kui normaalse maksafunktsiooniga tervetel uuringus osalejatel). Kannabidiooli kasutamisel mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Mõõduka või raske maksakahjustuse korral on soovitatav kasutada väiksemat algannust. Annust tuleb tiitrida vastavalt lõigus 4.2 antud juhiste kohaselt.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

LGS-i puhul

Lennox-Gastaut'-sündroomiga patsientidel näitas populatsiooni farmakokineetika ja farmakodünaamika mudel kontsentratsiooni ja efektiivsuse seost lõtvumisega krampihoogude esinemissageduse $\geq 50\%$ vähenemise saavutamise tõenäosuse osas kogu kannabidiooli testitud annusevahemikus (0 [platseebo], 10 ja 20 mg/kg ööpäevas). Saadud kannabidiooli AUC ja $\geq 50\%$ ravivastuse tõenäosuse vahel oli oluline positiivne korrelatsioon. Ravivastuse esinemissageduse analüüs näitas ka kannabidiooli aktiivse metaboliidi (7-OH-CBD) kontsentratsiooni ja ravivastuse vahelist seost. Farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs näitas ka kannabidiooli süsteemsete kontsentratsioonide korrelatsiooni teatavate kõrvaltoimetega, nimelt ALAT-i, ASAT-i aktiivsuse tõus, kõhulahtisus, väsimus, GGT aktiivsuse tõus, söögiisu langus, lööve ja unisus (vt lõik 4.8). Klobasaam oli (eraldi analüüsis) oluline kaasmuutuja, mis suurendas GGT aktiivsuse tõusu, söögiisu languse ja unisuse suurenemise tõenäosust.

TSC puhul

TSC-ga patsientidel puudub efektiivsuse tulemusnäitajate põhjal kokkupuute ja reageerimise suhe, kuna hinnatud annused on doosi-vastuse suhte kõrgeimal tasemel. Siiski määrati 7-OH-CBD metaboliidi kokkupuute-reageerimise suhte AST kõrguse suhtes. CBD või selle metaboliitide puhul ei tuvastatud teisi PK/PD seoseid ohutuse tulemusnäitajatega.

Ravimite koostoime uuringud

Ravimite koostoimete hindamine in vitro

Kannabidiool on CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 ja UGT2B7 substraat.

In vitro andmete kohaselt on kannabidiool kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 ja UGT2B7 aktiivsuse inhibiitor. Metaboliit 7-karboksü-kannabidiool (7-COOH-CBD) on *in vitro* kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ka UGT1A1, UGT1A4 ja UGT1A6 vahendatud aktiivsuse inhibiitor (vt ka lõik 4.5).

Kannabidiool indutseerib CYP1A2 ja CYP2B6 mRNA ekspressiooni *in vitro* kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. *In vivo* uuring kofeiiniga näitas, et kannabidiool ei indutseerinud CYP1A2 *in vivo*.

Kannabidioolil ja metaboliidil 7-OH-CBD ei ole koostoimeid põhiliste neerude või maksa tagasihaarde transporteritega ja seetõttu neil ei ole tõenäoliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 ja OATP1B3. Kannabidiool ei ole aju tagasihaarde transporterite OATP1A2 ja OATP2B1 substraat ega inhibiitor. *In vitro* ei ole kannabidiool ja 7-OH-CBD P-gp/MDR1, BCRP või BSEP substraadid ega väljavoolu inhibiitorid. *In vivo* andmed everoliimusega näitavad, et kannabidiool võib mõjutada P-gp substraadi P-gp vahendatud väljavoolu sooles (vt lõik 4.5), kuid *in vivo* midasolaami uuringus, ei inhibeerinud ega indutseerinud kannabidiool CYP3A4. Metaboliit 7-COOH-CBD on P-gp/MDR1 substraat ja võib potentsiaalselt inhibeerida BCRP-d, OATP1B3 ja OAT3.

Ravimite koostoimete hindamine in vivo

Ravimite koostoimete uuringud epilepsiaravimitega

Kannabidiooli (750 mg kaks korda ööpäevas tervetele vabatahtlikele ja 20 mg/kg ööpäevas patsientidele) potentsiaalseid koostoimeid teiste epilepsiaravimitega uuriti ravimite koostoime uuringutes tervetel vabatahtlikel ja patsientidel ning ravimite plasmakontsentratsioonide populatsiooni farmakokineetika analüüsis Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientide ravi platseebokontrolliga uuringutes.

Kannabidiooli kombinatsioon klobasaamiga kutsus esile aktiivse metaboliidi N-desmetüülklobasaami kontsentratsiooni tõusu, kuid ei mõjuta klobasaami taset. Kuigi klobasaami kasutamine kannabidiooli kontsentratsiooni oluliselt ei mõjutanud, suurendas see kombinatsioon aktiivse metaboliidi 7-OH-CBD sisaldusi. Seetõttu võib osutada vajalikuks kannabidiooli või klobasaami annust kohandada.

Kannabidiooli ja everoliimuse samaaegne manustamine suurendas everoliimuse ekspositsiooni. Seega võib everoliimuse ja kannabidiooli samaaegsel manustamisel olla vajalik everoliimuse annuse kohandamine ja ravimi terapeutilise taseme jälgimine.

Klobasaami, everoliimuse ja teiste samaaegselt manustatavate antiepileptiliste ravimite *in vivo* koostoimed on kokkuvõtlikult esitatud allpool tabelis.

Tabel 7. Kannabidiooli koostoimed samaaegselt kasutatavate epilepsiaravimitega

Samaaegne epilepsiaravim	Epilepsiaravimi toime kannabidioolile	Kannabidiooli toime epilepsiaravimile
Klobasaam	Toime kannabidiooli sisaldustele puudub. Koostoime tõttu suurenes uuringutes tervetel vabatahtlikel aktiivse metaboliidi 7-OH-CBD kontsentratsioon. ^a	Toime klobasaami sisaldustele puudub. Koostoime tõttu suureneb ligikaudu 3 korda metaboliidi N-desmetüülklobasaami kontsentratsioon. ^b
Valproaat	Toime CBD-le või selle metaboliitidele puudub.	Toime valproehappele või oletatavale hepatotoksilisele metaboliidile 2-propüül-4-pentoehappele (4-eneVPA) puudub.
Stiripentool	Toime kannabidiooli sisaldustele puudub. Koostoime tõttu vähenevad (ligikaudu 30%) aktiivse metaboliidi 7-OH-CBD C_{max} ja AUC tervete vabatahtlike ning epilepsiaga patsientidega läbi viidud uuringutes.	Koostoime tõttu suureneb ligikaudu 28% C_{max} ja suureneb 55% AUC tervete vabatahtlikega uuringus ja patsientidel suureneb C_{max} 17% võrra ning AUC väheneb 30% võrra.
Everoliimus	Everoliimuse toimet kannabidioolile ei ole hinnatud.	Kannabidiooli (12,5 mg/kg 2 korda ööpäevas) samaaegne manustamine everoliimusega (5 mg) suurendas tervete vabatahtlikega uuringus everoliimuse ekspositsiooni ligikaudu 2,5-kordset nii C_{max} -i kui AUC puhul.

^a keskmine suurenemine C_{max} ja AUC põhjal 47% AUC ja 73% C_{max}

^b C_{max} ja AUC põhjal

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageensus ja kartsinogeensus

Kartsinogeensusu uuringus hiirtel põhjustas Epiodyolexi suukaudne manustamine (0 [vesi], 0 [vehiikel], 30, 100 või 300 mg/kg ööpäevas) 2 aasta jooksul healoomulise hepatotsellulaarse adenoomi esinemissageduse suurenemist isastel hiirtel kõikide testitud annuste juures ning emastel hiirtel suurima testitud annuse juures. Suurima hinnatud annuse puhul oli ekspositsioon plasmas (AUC) ligikaudu 7 korda kõrgem võrreldes oodatava ekspositsiooniga inimesel annuses 25 mg/kg kohta ööpäevas.

Uuringut kannabidiooli kartsinogeense potentsiaali hindamiseks rottidel ei ole teostatud.

Genotoksilisuse uuringutes ei ole mutageenset ega klastogeenset toimet leitud.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel annustes kuni 250 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 34-kordsed inimesel tekkivad kontsentratsioonid maksimaalse inimesele soovitatava annuse korral 25 mg/kg ööpäevas) kõrvaltoimeid isas- või emasloomade fertiilsusele või reproduktsioonivõimele ei täheldatud.

Küülikute embrüo-loote arengu uuringus hinnati annuseid 50, 80 või 125 mg/kg ööpäevas. Annusetase 125 mg/kg ööpäevas kutsus esile emasloomal avalduva toksilisusega seotud loote kehakaalu vähenemist ja loote struktuuriliste kõrvalekallete suurenemist. Emasloomade plasma kannabidiooli kontsentratsioonid embrüo/loote arengutoksilisusega seotud kõrvaltoimeteta annusetasemel olid küülikutel väiksemad kui inimeste kontsentratsioonid annusel 25 mg/kg ööpäevas.

Rottide embrüo-loote arengu uuringus hinnati annuseid 75, 150 või 250 mg/kg ööpäevas. Suure annuse korral täheldati embrüo/loote suremust, kuid väikeste või keskmiste annustega raviga seotud toimeid implantatsioonikadudele ei täheldatud. Kõrvatoimeteta annusetaset seostati emasloomade plasmakontsentratsioonidega (AUC), mis ületasid ligikaudu 9 korda inimesel eeldatavat kontsentratsiooni annusel 25 mg/kg ööpäevas.

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus manustati annuseid 75, 150 või 250 mg/kg ööpäevas. Annuste ≥ 150 mg/kg ööpäevas korral täheldati järglastel kasvu vähenemist, suguküpsuse hilisemat saavutamist ning muutusi käitumises (aktiivsuse vähenemist) ja kõrvaltoimeid isasloomade reproduktiivselundite arengule (täiskasvanud järglastel munandite väiksus) ja fertiilsusele. Kõrvatoimeteta annusetase oli seotud emaslooma kannabidioli plasmakontsentratsioonidega, mis ületasid ligikaudu 5 korda inimese kontsentratsioone annusel 25 mg/kg ööpäevas.

Toksilisus noorloomadele

Kannabidioli manustamine noortele rottidele 10 nädala jooksul (subkutaansed annused 0 või 15 mg/kg 4. kuni 6. postnataalsel päeval, millele järgnes 0, 100, 150 või 250 mg/kg suukaudne manustamine 7. kuni 77. postnataalsel päeval) põhjustas kehamassi suurenemist, isasloomade hilisemat suguküpsuse saavutamist, neuroloogilisi ja käitumislikke toimeid, luu mineraalse tiheduse suurenemist ja maksarakkude vakuolisatsiooni. Kõrvatoimeteta annust kindlaks ei määratud. Väikseimat noortel rottidel arengutoksilisust põhjustavat annust (15 mg/kg subkutaanne / 100 mg/kg suukaudne) seostati kannabidioli kontsentratsioonidega (AUC), mis ületasid ligikaudu 8 korda kontsentratsioone inimestel annusega 25 mg/kg ööpäevas. Teises uuringus annustati kannabidioli rotipoegadele 4. kuni 21. postnataalsel päeval (subkutaanse süstina) ja 22. kuni 50. postnataalsel päeval (intravenoosse süstina). Kõrvatoimeteta annusetasemeks määrati 15 mg/kg ööpäevas.

Kuritarvitamine

Kuritarvitamisega seotud uuringud loomadel näitavad, et kannabidiol ei tekita käitumises kannabinooidide puhul esinevatega sarnaseid reaktsioone, sealhulgas ravimite eristamise uuringus üldistamisel delta-9-tetrahydrokannabinooliks (THC). Kannabidioli loomad ka endale ei manusta, mis tähendab, et see ei tekita meeldivat toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rafineeritud seesamiõli
Veevaba etanool
Sukraloos (E955)
Maasika lõhna- ja maitseaine (sisaldab bensüülalkohol)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Kasutada 12 nädala jooksul pärast pudeli esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaikkollane (III tüüpi) klaasist pudel lapsekindla ja avamist tuvastada võimaldava keeratava korgiga (polüpropüleen). Pudel on pakitud karpis, milles on annustamiseks mõeldud kaks 5 ml ja kaks 1 ml kalibreeritud suusüstalt (HDPE-kolb ja polüpropüleensilinder) ja kaks pudeliadapterit (LDPE). 5 ml süstlad on gradueeritud 0,1 ml jaotistega ja 1 ml süstlad on gradueeritud 0,05 ml jaotistega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutada võib silikoonist valmistatud nasogastraalsonde, mille pikkus on vahemikus 50...125 cm ja läbimõõt 5...12 Fr. 50 cm või lühemaid ja alla 5 Fr läbimõõduga silikoonist nasogastraalsondide kasutamist tuleb vältida. Lubatud on kasutada silikoonist gastrotoome pikkusega 0,8...4 cm ja läbimõõduga 12...24 Fr. Polüvinüülkloriidist ja polüuretaanist gastrotoome ei tohi kasutada. Pärast ravimi manustamist tuleb enteralse toitmissondi loputada vähemalt üks kord toatemperatuuril oleva veega. Rohkem kui ühe ravimi manustamisel, tuleb sondi loputada pärast iga ravimi manustamist. Soovitav on loputada vähemalt viiekordse sondi mahuga veekogusega (kõige lühema/peenema sondi kasutamisel vähemalt 3 ml ja kõige pikema/jämedama sondi korral kuni 20 ml). Manustatava vedeliku piirangutega patsientidel võib olla vajalik kohandada loputusvedeliku kogust. ENFit® ühendustega enteralse toitmissondide kasutamisel tuleb kasutada ENFit ühilduvaid süstlaid ja pudeliadaptereid. Võimalikult täpselt annustamiseks tuleb ≤ 1 ml annuste manustamiseks kasutada 1 ml süstlaid.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1389/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. september 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

01/2022

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>