

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epidyolex 100 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg kannabidiolia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää:

79 mg vedetöntä etanolia

736 mg puhdistettua seesamiöljyä

0,0003 mg bentsyylialkoholia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön tai keltainen liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epidyolex on tarkoitettu käytettäväksi lisälääkkeenä Lennox-Gastautin oireyhtymään (LGS) tai Dravet'n oireyhtymään (DS) liittyvien epileptisten kohtausten hoitoon yhdessä klobatsaamin kanssa 2 vuotta täyttäneillä potilailla.

Epidyolex on tarkoitettu käytettäväksi lisälääkkeenä tuberoosiskleroosiin (TSC) liittyvien epileptisten kohtausten hoitoon 2 vuotta täyttäneillä potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Epilepsian hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa Epidyolex-hoito ja valvoa sitä.

Annostus

Lennox--Gastautin oireyhtymä ja Dravet'n oireyhtymä

Kannabidiolivalmisteen suositeltava aloitusannos on 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk) yhden viikon ajan. Yhden viikon kuluttua annos suurennetaan ylläpitoannokseen 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk). Yksilöllisen kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella kutakin annosta voidaan edelleen suurentaa viikoittain 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa kerrallaan (5 mg/kg/vrk). Suurin suositeltu annos on 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (20 mg/kg/vrk).

Annoksen suurentaminen suuremmaksi kuin 10 mg/kg/vrk, enintään suurimpaan suositeltuun annokseen 20 mg/kg/vrk, toteutetaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion pohjalta ja täydellistä seuranta-aikataulua noudattaen (ks. kohta 4.4).

Tuberoosiskleroosi

Kannabidiolivalmisteen suositeltava aloitusannos on 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk) yhden viikon ajan. Yhden viikon kuluttua annos suurennetaan annokseen 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk), ja kliininen vaste ja siedettävyyden arvioidaan. Yksilöllisen kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella kutakin annosta voidaan edelleen suurentaa viikoittain 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa kerrallaan (5 mg/kg/vrk). Suurin suositeltu annos on 12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (25 mg/kg/vrk).

Annoksen suurentaminen suuremmaksi kuin 10 mg/kg/vrk, enintään suurimpaan suositeltuun annokseen 25 mg/kg/vrk, toteutetaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion pohjalta ja täydellistä seuranta-aikataulua noudattaen (ks. kohta 4.4).

Annossuosituksia LGS-, DS- ja TSC-potilaille on esitetty seuraavassa taulukossa.

Taulukko 1: Annossuosituksia

	LGS ja DS	TSC
Aloitusannos – ensimmäinen viikko	2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk)	
Toinen viikko	Ylläpitoannos 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk)	5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk)
Jatkotitraus soveltuvin osin (pienin lisäannoksia)	Viikoittaiset lisäannokset 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk)	
Suurin suositeltu annos	10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (20 mg/kg/vrk)	12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (25 mg/kg/vrk)

Kussakin Epidyolex-kotelossa on:

- Kaksi 1 ml:n ruiskua, joihin on merkitty mitta-asteikko 0,05 ml:n asteikkovälein (yksi 0,05 ml:n asteikkoväli vastaa 5 mg:aa kannabidiolivalmistetta)
- Kaksi 5 ml:n ruiskua, joihin on merkitty mitta-asteikko 0,1 ml:n asteikkovälein (yksi 0,1 ml:n asteikkoväli vastaa 10 mg:aa kannabidiolivalmistetta)

Jos laskennallinen annos on enintään 100 mg (1 ml), käytetään pienempää 1 ml:n mittaruiskua.

Jos laskennallinen annos on yli 100 mg (1 ml), käytetään suurempaa 5 ml:n mittaruiskua.

Laskennallinen annos pyöristetään mitta-asteikon lähimpään asteikkomerkintään.

Hoidon lopettaminen

Jos kannabidiolihoito on lopetettava, annosta on pienennettävä vähitellen. Kliinisissä tutkimuksissa kannabidiolihoito lopetettiin pienentämällä annosta noin 10 % vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan. Annoksen hitaampi tai nopeampi pienentäminen voi olla aiheellista kliinisen tarpeen ja lääkkeen määrääjän harkinnan mukaan.

Unohtuneet annokset

Jos yksi tai useampia annoksia jää väliin, puuttuvia annoksia ei korvata. Lääkkeen antoa jatketaan käytössä olevan hoitoaikataulun mukaisesti. Jos yli 7 päivän lääkeannokset jäävät väliin, hoito on titrattava uudelleen terapeuttiselle annostasolle.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin kannabidiolia Lennox–Gastautin oireyhtymän, Dravet'n oireyhtymän ja tuberoosiskleroosin hoidossa, ei ollut mukana riittävästi yli 55-vuotiaita potilaita, jotta voitaisiin määrittää, onko heidän vasteensa hoitoon erilainen kuin nuorempien potilaiden.

lääkkäiden potilaiden annos on yleisesti valittava varovasti ja yleensä aluksi annosalueen pienemmästä päästä, sillä iäkkäillä esiintyy yleisemmin maksan, munuaisten ja sydämen vajaatoimintaa ja samanaikaisia sairauksia ja heillä on yleisemmin muita samanaikaisia hoitoja (ks. kohta 4.4, maksasoluvaurio, ja kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kannabidiolivalmistetta voidaan antaa ilman annosmuutoksia potilaille, joilla on lievä, keskivaikea vai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Valmisteen käytöstä loppuvaiheeseen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kokemusta. Ei tiedetä, onko kannabidioli dialysoitavissa.

Maksan vajaatoiminta

Kannabidioliannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A).

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Pienempää aloitusannosta suositellaan, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Annostitrus toteutetaan seuraavan taulukon mukaisesti.

Taulukko 2: Annosmuutokset potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta	Aloitusannos LGS, DS ja TSC	Yllä- pitoannos	Toinen viikko	Suurin suositeltu annos	Suurin suositeltu annos
		LGS ja DS	TSC	LGS ja DS	TSC
Keskivaikea	1,25 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (2,5 mg/kg/vrk)	2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk)		5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk)	6,25 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (12,5 mg/kg/vrk)
Vaikea	0,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (1 mg/kg/vrk)	1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk)		2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (4 mg/kg/vrk)*	2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk)*

* Suurempia kannabidioliannoksia voidaan harkita vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla mahdolliset hyödyt ylittävät riskit.

Pediatriset potilaat

Lennox–Gastautin oireyhtymän ja Dravet’n oireyhtymän yhteydessä

Ei ole asianmukaista käyttää kannabidiolivalmistetta alle 6 kuukauden ikäisille lapsille.

Kannabidiolivalmisteen turvallisuutta ja tehoa 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tuberoosiskleroosin yhteydessä

Ei ole asianmukaista käyttää kannabidiolivalmistetta alle 1 kuukauden ikäisille lapsille.

Kannabidiolivalmisteen turvallisuutta ja tehoa 1 kuukauden – 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. 1–2-vuotiaista potilaista saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Kannabidiolivalmisteen kanssa käytettävien muiden lääkevalmisteiden annosmuutokset

Samanaikaisesti epilepsialääkkeitä käyttävien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin on arvioitava kannabidioliannoksen tai samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annoksen muuttamisen tarve mahdollisten yhteisvaikutusten hallitsemiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Antotapa

Suun kautta

Ruoka voi suurentaa kannabidiolipitoisuuksia, joten valmiste on otettava johdonmukaisesti aina samalla tavalla, joko ruoan kanssa tai ilman, ketogeeninen ruokavalio mukaan lukien. Kun valmiste otetaan ruoan kanssa, pitäisi ruoan koostumuksen olla samanlainen, jos mahdollista (ks. kohta 5.2).

Anto suun kautta on suositeltavaa; enteraaliseen antoon voidaan kuitenkin tarvittaessa käyttää nenä-mahaletkua ja gastrostomialetkua.

Ruokintaletkujen käyttöä koskevat lisätiedot, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaan transaminaasiarvot kohonneet yli tason 3 x viitealueen yläraja (ULN) ja bilirubiiniarvo kohonnut yli tason 2 x ULN (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksasoluvaurio

Kannabidioli voi aiheuttaa annosriippuvaista maksan transaminaasiarvojen (alaniiniaminotransferaasiarvon [ALAT] ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvon [ASAT]) nousua (ks. kohta 4.8). Arvojen nousu tapahtuu tyypillisesti kahden kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta; tapauksia kuitenkin todettiin jopa 18 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, etenkin samanaikaista valproaattihoitoa käyttäneillä potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa valtaosa ALAT-arvon nousutapauksista koski potilaita, jotka käyttivät samanaikaisesti valproaattia. Myös klobatsaamin samanaikainen käyttö suurensi transaminaasiarvojen nousun ilmaantuvuutta, joskin vähemmän kuin valproaatti. Valproaatin annoksen muuttamista tai lopettamista tai klobatsaamin annoksen muuttamista on harkittava, jos transaminaasiarvot nousevat.

Noin kahdessa kolmanneksessa tapauksista transaminaasiarvojen nousu korjautui, kun kannabidiolihoito lopetettiin tai kannabidioliannosta ja/tai samanaikaisesti käytettävää valproaattiannosta pienennettiin. Noin kolmanneksessa tapauksista transaminaasiarvojen nousu korjautui, kun kannabidiolihoitoa jatkettiin pienentämättä annosta.

Kannabidiolihoidon aikana esiintyi yleisemmin transaminaasiarvojen nousua, jos potilaan transaminaasiarvot olivat lähtötilanteessa suuremmat kuin ULN. Joillakin potilailla samanaikaisen valproaattihoidon aiheuttama synergistinen vaikutus suurensi transaminaasiarvojen nousun riskiä, jos transaminaasiarvot olivat lähtötilanteessa koholla.

Kontrolloimattomassa tutkimuksessa, jossa käyttöaihe oli muu kuin epilepsia, 2 iäkkäällä potilaalla todettiin alkalisen fosfataasin pitoisuuksien nousua yli 2 kertaa ULN-arvon suuruiseksi (yli 2 x ULN) yhdessä transaminaasiarvojen nousun kanssa. Arvojen nousu korjautui kannabidiolihoidon lopettamisen jälkeen.

Seuranta

Yleisesti ottaen transaminaasiarvojen nousu yli 3 x ULN ja samanaikainen bilirubiiniarvon nousu ilman muuta selitystä on merkittävä vaikeaa maksavauriota ennustava tekijä. Transaminaasiarvojen nousun varhainen tunnistaminen voi pienentää vakavien tapahtumien riskiä. Potilaat, joiden transaminaasiarvot ovat lähtötilanteessa koholla (yli 3 x ULN) tai joilla bilirubiiniarvo on koholla (yli 2 x ULN), on arvioitava ennen kannabidiolihoidon aloittamista.

Ennen kannabidiolihoidon aloittamista on määritettävä seerumin transaminaasiarvot (ALAT ja ASAT) ja kokonaisbilirubiinipitoisuus.

Rutiinomainen seuranta:

Seerumin transaminaasiarvot ja kokonaisbilirubiiniarvot on määritettävä 1 kuukauden, 3 kuukauden ja 6 kuukauden kuluttua kannabidiolihoiton aloittamisesta ja tämän jälkeen säännöllisesti tai kliinisen tarpeen mukaan.

Jos kannabidioliannosta muutetaan yli tason 10 mg/kg/vrk tai tunnetusti maksaan vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttöä muutetaan (annosta muutetaan tai hoito aloitetaan), seuranta on aloitettava uudelleen saman aikataulun mukaisesti.

Tehostettu seuranta:

Jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvojen todetaan lähtötilanteessa olevan koholla tai potilas käyttää valproaattia, seerumin transaminaasiarvot ja kokonaisbilirubiiniarvot on määritettävä 2 viikon, 1 kuukauden, 2 kuukauden, 3 kuukauden ja 6 kuukauden kuluttua kannabidiolihoiton aloittamisesta ja tämän jälkeen säännöllisin väliajoin tai kliinisen tarpeen mukaan. Jos kannabidioliannosta muutetaan yli tason 10 mg/kg/vrk tai tunnetusti maksaan vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttöä muutetaan (annosta muutetaan tai hoito aloitetaan), seuranta on aloitettava uudelleen saman aikataulun mukaisesti.

Jos potilaalle kehittyä maksan toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, seerumin transaminaasiarvot ja kokonaisbilirubiiniarvo on mitattava ripeästi ja kannabidiolihoito on tauotettava tai lopetettava asianmukaiseen tapaan. Kannabidiolihoito on lopetettava, jos transaminaasiarvot suurenevat yli tason 3 x ULN ja jos bilirubiiniarvot suurenevat yli tason 2 x ULN. Hoito on lopetettava myös siinä tapauksessa, että potilaan transaminaasiarvot ovat pitkittyneesti koholla (yli 5 x ULN). Jos seerumin transaminaasiarvot ovat pitkittyneesti koholla, potilaan tilanne on arvioitava muiden mahdollisten syiden varalta. Jos samanaikaisesti on käytössä lääkevalmiste, jonka tiedetään vaikuttavan maksaan (esim. valproaatti tai klobatsaami), on harkittava sen annoksen muuttamista (ks. kohta 4.5).

Uneliaisuus ja sedaatio

Kannabidioli voi aiheuttaa uneliaisuutta ja sedaatiota, joita esiintyy yleisemmin hoidon varhaisvaiheissa ja jotka saattavat vähentyä hoidon jatkuessa. Niiden esiintymistiheys oli suurempi, jos potilas sai samanaikaisesti klobatsaamia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet, mm. alkoholi, saattavat voimistaa uneliaisuutta ja sedaatiota aiheuttavaa vaikutusta.

Suurentunut kohtaustiheys

Kohtaustiheys saattaa suurentua kliinisesti merkittävästi kannabidiolihoiton aikana, kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä. Tämä voi edellyttää kannabidioliannoksen ja/tai samanaikaisesti käytettävien epilepsialääkkeiden annoksen muuttamista tai kannabidiolihoiton lopettamista, jos hyöty-riskisuhde on negatiivinen. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin Lennox–Gastautin oireyhtymää, Dravet'n oireyhtymää ja tuberoosiskleroosia, status epilepticuksen esiintymistiheyden havaittiin olevan samaa luokkaa kannabidioli- ja lumeryhmissä.

Itsemurhakäyttäytyminen ja itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsemurhakäyttäytymistä ja itsemurha-ajatuksia useissa käyttöaiheissa. Myös satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysissä todettiin itsemurhakäyttäytymisen ja itsemurha-ajatusten riskin suurentuneen hieman. Riskin mekanismeja ei tunneta, eikä saatavilla olevien tietojen perusteella voida sulkea pois mahdollisuutta, että riski suurentuu kannabidiolihoitoa käytettäessä.

Potilaita on seurattava itsemurhakäyttäytymisen ja itsemurha-ajatusten varalta, ja asianmukaista hoitoa on harkittava. Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on kehotettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos mitä tahansa itsemurhakäyttäytymisen tai itsemurha-ajatusten merkkejä ilmaantuu.

Painon lasku

Kannabidioli voi aiheuttaa painon laskua tai vähentää painon nousua (ks. kohta 4.8). LGS-, DS- ja TSC-potilailla tämä vaikutus näytti olevan annosriippuvainen. Joissakin tapauksissa painon laskua ilmoitettiin haittatapahtumana (ks. taulukko 3). Ruokahalun väheneminen ja painon lasku voivat johtaa jonkin verran hidastuneeseen pituuskasvuun. Jos paino jatkuvasti laskee / ei nouse, tilanne on arvioitava säännöllisesti sen selvittämiseksi, tuleeko kannabidiolihoitoa jatkaa.

Valmisteen sisältämä seesamiöljy

Tämä lääkevalmiste sisältää puhdistettua seesamiöljyä, joka saattaa aiheuttaa harvinaisena vakavia allergisia reaktioita.

Valmisteen sisältämä bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,0003 mg/ml bentsyylialkoholia, joka vastaa 0,0026 mg:aa per yksi Epidyolex-valmisteen maksimiannos (Epidyolex 12,5 mg/kg/annos (TSC) 70 kiloa painavalla aikuisella). Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Ryhmät, joita ei ole tutkittu

Potilaita, joilla oli kliinisesti merkittävää sydämen ja verisuonten vajaatoimintaa, ei otettu mukaan kliiniseen tutkimusohjelmaan, jossa tarkasteltiin tuberoosiskleroosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n tai CYP2C19:n indusorit

Vahva CYP3A4/2C19:n indusori rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) pienentää kannabidiolipitoisuuksia plasmassa noin 30 % ja 7-hydroksikannabidiolipitoisuuksia (7-OH-CBD; kannabidiolin aktiivinen metaboliitti) noin 60 %. Muiden vahvojen CYP3A4:n ja/tai CYP2C19:n indusorien (esim. karbamatsepiini, entsalutamidi, mitotaani, mäkikuisma) anto yhdessä kannabidiolivalmisteen kanssa voi myös pienentää kannabidiolipitoisuuksia ja 7-OH-CBD-pitoisuuksia plasmassa vastaavasti. Nämä muutokset voivat huonontaa kannabidiolivalmisteen tehoa. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

UGT:n estäjät

Kannabidioli on UGT1A7:n, UGT1A9:n ja UGT2B7:n substraatti. Kannabidiolivalmisteen ja UGT:n estäjän yhdistelmiä koskevia muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Tästä syystä on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, jotka ovat kyseisten UGT-entsyymien tunnettuja estäjiä. Kannabidiolivalmisteen ja/tai estäjän annosta on mahdollisesti pienennettävä, jos niitä annetaan yhdessä.

Samanaikaiset epilepsialääkitykset

Kannabidioli farmakokinetiikka on monitahoinen ja voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia samanaikaisesti käytettävien epilepsialääkkeiden kanssa. Tästä syystä kannabidiolihoitoon ja/tai samanaikaisen epilepsialääkityksen muutokset on toteutettava säännöllisen lääkärinseurannan aikana ja potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta. Myös plasman pitoisuuksien seuranta on harkittava.

Yhteisvaikutusten potentiaalia muiden samanaikaisesti käytettävien epilepsialääkkeiden kanssa on arvioitu terveillä koehenkilöillä ja epilepsiapotilailla klobatsaamin, valproaatin, stiripentolin ja everolimuusin osalta. Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muiden epilepsialääkkeiden kanssa, mutta fenytoiinia ja lamotrigiinia käsitellään *in vitro* -tietojen perusteella.

Klobatsaami

Kannabidiolivalmisteiden ja klobatsaamin samanaikainen anto aiheuttaa kaksisuuntaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Terveillä vapaaehtoisilla toteutetun tutkimuksen perusteella N-desmetyyliklobatsaamin (klobatsaamin aktiivinen metaboliitti) pitoisuudet voivat suurentua (3-4-kertaisesti) kannabidiolivalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämä välittyy todennäköisesti CYP2C19-toiminnan eston kautta, ja vaikutus klobatsaamipitoisuuksiin on olematon. Lisäksi altistus 7-OH-CBD:lle suureni, ja tämän metaboliitin plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni 47 % (ks. kohta 5.2). Näiden vaikuttavien aineiden systeemisten pitoisuuksien suureneminen voi johtaa farmakologisten vaikutusten tehostumiseen ja haittavaikutusten lisääntymiseen. Kannabidiolivalmisteiden ja klobatsaamin samanaikainen käyttö suurentaa myös uneliaisuuden ja sedaation ilmaantuvuutta lumeeseen verrattuna (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Klobatsaamiannoksen pienentämistä on harkittava, jos klobatsaamin ja kannabidiolivalmisteiden samanaikaisen käytön aikana esiintyy uneliaisuutta tai sedaatiota.

Valproaatti

Kannabidiolivalmisteiden ja valproaatin samanaikainen käyttö suurentaa transaminaasientsyymiarvojen nousun ilmaantuvuutta (ks. kohta 4.4). Yhteisvaikutuksen taustalla olevaa mekanismia ei tunneta. Jos kliinisesti merkittävää transaminaasiarvojen nousua esiintyy, kannabidioliannosta ja/tai samanaikaista valproaattiannosta on pienennettävä tai jompikumpi hoito on lopetettava kaikilla potilailla, kunnes transaminaasiarvojen nousun todetaan korjautuvan (ks. kohta 4.4). Saatavilla olevien tietojen perusteella ei pystytä arvioimaan muiden maksatoksisten lääkevalmisteiden ja kannabidiolivalmisteiden samanaikaiseen käyttöön liittyviä riskejä (ks. kohta 4.4).

Kannabidiolivalmisteiden ja valproaatin samanaikainen käyttö suurentaa ripulin ilmaantuvuutta ja ruokahalun heikentymistapahtumien ilmaantuvuutta. Yhteisvaikutuksen aiheuttavaa mekanismia ei tunneta.

Stiripentoli

Kun kannabidiolivalmistetta annettiin yhdessä stiripentolin kanssa terveitä vapaaehtoisia koskeneessa tutkimuksessa, stiripentolipitoisuudet suurenevät: suurin mitattu pitoisuus plasmassa (C_{max}) suureni 28 % ja AUC-arvo 55 %. Vaikutus oli kuitenkin vähäisempi potilailla: stiripentolin C_{max} suureni 17 % ja AUC-arvo 30 %. Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei ole tutkittu. Potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta.

Fenytoiini

Altistus fenytoiinille saattaa suurentua, jos sitä annetaan samanaikaisesti kannabidiolivalmisteiden kanssa, sillä fenytoiini metaboloituu pitkälti CYP2C9:n välityksellä. Kannabidioli estää CYP2C9-entsyymiä *in vitro*. Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu muodollisesti kliinisissä tutkimuksissa. Fenytoiinin terapeutinen leveys on kapea, joten kannabidiolivalmisteiden ja fenytoiinin samanaikainen käyttö on aloitettava varovasti, ja jos siedettävyysoongelmia ilmenee, fenytoiiniannoksen pienentämistä on harkittava.

Lamotrigiini

Lamotrigiini on UGT-entsyymien, myös UGT2B7:n, substraatti. Kannabidioli estää UGT2B7-entsyymiä *in vitro*. Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu muodollisesti kliinisissä tutkimuksissa. Lamotrigiiniinipitoisuudet saattavat suurentua, jos lamotrigiinia käytetään yhdessä kannabidiolivalmisteiden kanssa.

Everolimuusi

Terveillä vapaaehtoisilla toteutetussa tutkimuksessa kannabidiolin (12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto P-gp:n ja CYP3A4:n substraatin everolimuusin (5 mg) kanssa suurensi everolimuusialtistusta C_{max} - ja AUC-arvojen perusteella noin 2,5-kertaisesti. Tämän yhteisvaikutuksen taustalla uskotaan olevan everolimuusin biologisen hyötyosuuden suurenemista aiheuttava P-gp-ulosvirtauksen esto suolessa, sillä kannabidioli ei toisessa yhteisvaikutustutkimuksessa vaikuttanut midatsolaamialtistukseen. Everolimuusin puoliintumisaika ei muuttunut, mikä vahvistaa sen, ettei kannabidiolilla ole systeemisiä estovaikutuksia P-gp:n ja CYP3A4:n toimintaan. Jos everolimuusia saavalle potilaalle aloitetaan kannabidiolihoito,

everolimuusin terapeuttista pitoisuutta on seurattava ja annostusta muutettava pitoisuuden mukaan. Jos vakaa-annoksista kannabidiolihoitoa saavalle potilaalle aloitetaan everolimuusihoito, suositellaan pienempää everolimuusin aloitusannosta ja terapeuttisen pitoisuuden seurantaa.

Kannabidiolivalmisteen mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A9- ja UGT2B7-entsyymien substraattit
In vivo -tiedot kannabidiolin vakaan tilan annostuksesta (750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdessä kerta-annoksena (200 mg) annetun kofeiinin kanssa (joka on herkkä CYP1A2:n substraatti) osoittivat kofeiinialtistuksen kasvua: C_{max} suureni 15 % ja AUC-arvo 95 % verrattuna pelkän kofeiinin antamiseen. Nämä tiedot osoittavat, että kannabidioli on heikko CYP1A2:n estäjä. Vastaavia altistuksen kohtalaisia kasvuja saatetaan havaita myös muilla herkillä CYP1A2:n substraateilla (esim. teofylliini tai titsanidiini). Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei ole tutkittu. Potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta.

In vitro -tiedot ennustavat, että CYP2B6:n substraattien (esim. bupropioni, efavirentsi), uridiini-5'-difosfaattiglukuronyylitransferaasi 1A9:n (UGT1A9) substraattien (esim. diflunisaali, propofoli, fenofibraatti) ja UGT2B7:n substraattien (esim. gemfibrotsiili, morfiini, loratsepaami) anto samanaikaisesti kannabidiolivalmisteen kanssa aiheuttaa lääkeaineinteraktioita. Kannabidiolivalmisteen samanaikaisen annon voidaan myös ennustaa aiheuttavan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia CYP2C8:n substraattien (repaglinidi) ja CYP2C9:n substraattien (esim. varfariini) kanssa.

In vitro -tiedot ovat osoittaneet, että kannabidioli estää CYP2C19-toimintaa. Tämä voi suurentaa tämän isoentsyymin kautta metaboloituvien lääkkeiden kuten klobatsaamin ja omepratsolin pitoisuuksia plasmassa. Annoksen pienentämistä on harkittava, jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmistetta, joka on herkkä CYP2C19:n substraatti tai jonka terapeuttinen leveys on kapea.

Entsyymitoiminnan mahdollisen eston vuoksi on harkittava UGT1A9-, UGT2B7-, CYP2C8- ja CYP2C9-entsyymien substraattien annoksen pienentämistä kliinisesti asianmukaisella tavalla, mikäli näiden valmisteiden ja kannabidiolivalmisteen samanaikaisen käytön yhteydessä esiintyy haittavaikutuksia. Sekä entsyymitoiminnan indusoituminen että sen estyminen ovat mahdollisia, joten CYP1A2- ja CYP2B6-entsyymien substraattien annosmuutoksia on harkittava kliinisesti asianmukaiseen tapaan.

UGT-entsyymeihin kohdistuvien interaktioiden arviointi in vitro

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että kannabidioli estää reversiibelisti UGT1A9:n ja UGT2B7:n toimintaa kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. Sen metaboliitti 7-karboksikannabidioli (7-COOH-CBD) estää myös UGT1A1-, UGT1A4- ja UGT1A6-välitteistä toimintaa *in vitro*. Substraattivalmisteen annoksen pienentäminen voi olla tarpeen, jos kannabidiolivalmistetta annetaan samanaikaisesti näiden UGT-entsyymien substraattien kanssa.

Suun kautta annettavat herkäät P-gp:n substraattit

Kannabidiolin samanaikainen anto suun kautta annetun P-gp:n ja CYP3A4:n substraatin everolimuusin kanssa suurensi everolimuusin biologista hyötyosuutta todennäköisesti everolimuusin suolessa tapahtuvan P-gp-ulosvirtauksen eston vuoksi. Kannabidiolin samanaikaisen annon yhteydessä voi esiintyä muiden suun kautta annettavien herkkien P-gp:n substraattien (esim. sirolimuusin, takrolimuusin ja digoksiinin) altistuksen suurenemista. Terapeuttisten pitoisuuksien seurantaa ja muiden P-gp:n substraattien annosten pienentämistä on harkittava annettaessa näitä substraatteja suun kautta samanaikaisesti kannabidiolin kanssa.

Valmisteen sisältämä etanoli

Yksi millilitra Epidyolex-valmistetta sisältää 79 mg etanolia, mikä vastaa 10:tä tilavuusprosenttia vedetöntä etanolia eli enintään 691,3 mg:aa etanolia per Epidyolex-valmisteen maksimikerta-annos (12,5 mg/kg) 70 kg painavalla aikuisella (9,9 mg etanolia/kg). 70 kg painavalla aikuisella tämä vastaa 17:ää millilitraa olutta tai 7:ää millilitraa viiniä per annos.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kannabidiolivalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi kannabidiolivalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty äidille selvästi ylitä sen mahdollisesti aiheuttamaa riskiä sikiölle.

Imetys

Kannabidiolivalmisteen ja sen metaboliittien esiintymisestä rintamaidossa, hoidon vaikutuksesta imetettävään lapseen ja hoidon vaikutuksesta maidoneritykseen ei ole kliinistä tietoa.

Eläintutkimuksissa imetyksen yhteydessä on todettu toksikologisia muutoksia, kun emolle annettiin kannabidiolia (ks. kohta 5.3).

Kannabidiolivalmisteen erittymistä ihmisen rintamaitoon ei ole tutkittu. Kannabidioli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja siirtyy todennäköisesti vapaasti plasmasta maitoon, joten varmuuden vuoksi rintaruokinta on lopetettava hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Kannabidiolivalmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

Suun kautta annettujen enintään 150 mg/kg/vrk kannabidioliannosten ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kannabidiolivalmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa uneliaisuutta ja sedaatiota (ks. kohta 4.4). Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes potilaan kokemus hoidosta riittää sen arviointiin, huonontaako hoito näitä kykyjä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kannabidiolivalmisteen käytön yhteydessä suositellulla annoksella 10–25 mg/kg/vrk ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan alla.

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, ruokahalun heikentyminen, ripuli, kuume, uupumus ja oksentelu.

Yleisin syy hoidon lopettamiseen oli transaminaasiarvojen nousu.

Haittavaikutustaulukko

Kannabidiolivalmisteen käytön yhteydessä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokittain ja yleisyysluokittain.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Keuhkokuume ^a , virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Ärtynisyys, aggressio
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus ^a
	Yleinen	Letargia, kouristuskohtaukset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu
	Yleinen	Pahoinvointi
Maksa ja sappi	Yleinen	ASAT-arvon nousu, ALAT-arvon nousu, GGT-arvon nousu
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume, uupumus
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku

^a Yhdistelmätermi: **Keuhkokuume:** Keuhkokuume, RSV-keuhkokuume, mykoplasma-keuhkokuume, adenoviruskeuhkokuume, viruskeuhkokuume, aspiraatiopneumonia; **Uneliaisuus:** Uneliaisuus, sedaatio.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksasoluvaurio

Kannabidiolihoito voi aiheuttaa annosriippuvaista ALAT- ja ASAT-arvojen nousua (ks. kohta 4.4).

LGS- ja DS-potilailla (annokset 10 tai 20 mg/kg/vrk) sekä TSC-potilailla (annos 25 mg/kg/vrk) tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ALAT-arvon nousun (yli 3 x ULN) ilmaantuvuus oli kannabidiolihoitoa saaneissa ryhmässä 12 % ja lumeryhmässä < 1 %.

Alle 1 %:lla kannabidiolihoitoa saaneista potilaista todettiin ALAT- tai ASAT-arvon nousua tasolle > 20 x ULN. Kannabidiolihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt transaminaasiarvojen nousutapauksia, joiden yhteydessä potilas otettiin sairaalahoitoon.

Maksasoluvaurion riskitekijät

Samanaikainen valproaatti- tai klobatsaamihoito, kannabidioliannos ja lähtötilanteessa koholla olevat transaminaasiarvot

Samanaikainen valproaatti- tai klobatsaamihoito

Kannabidiolihoitoa saaneilla potilailla, jotka saivat annoksia 10, 20 ja 25 mg/kg/vrk, ALAT-arvon nousun (yli 3 x ULN) ilmaantuvuus oli 23 % potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti sekä valproaattia että klobatsaamia; 19 % potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti valproaattia (ilman klobatsaamia); 3 % potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti klobatsaamia (ilman valproaattia); ja 3 % potilailla, jotka eivät käyttäneet kumpaakaan lääkettä.

Annos

ALAT-arvon nousua (yli 3 x ULN) ilmoitettiin 15 %:lla potilaista, joiden kannabidioliannos oli 20 tai 25 mg/kg/vrk, ja 3 %:lla potilaista, joiden kannabidioliannos oli 10 mg/kg/vrk.

ALAT-arvon nousun riski oli suurempi, jos käytetty annos oli suurempi kuin kontrolloidussa tutkimuksessa TSC:n yhteydessä annettu 25 mg/kg/vrk.

Lähtötilanteessa koholla olevat transaminaasiarvot

Kontrolloiduissa tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) potilailla, joiden kannabidioliannos oli 20 tai 25 mg/kg/vrk, hoidon aikana ilmenneiden ALAT-arvon nousujen (yli 3 x ULN) esiintymistiheys oli

29 % (80 % näistä potilaista käytti valproaattia), jos ALAT-arvo ylitti lähtötilanteessa ULN-arvon, ja 12 % (89 % näistä potilaista käytti valproaattia), jos ALAT-arvo oli lähtötilanteessa normaaliaalueella. Kun kannabidioliannos oli 10 mg/kg/vrk, ALAT-arvon nousua (yli 3 x ULN) esiintyi kaikkiaan 5 %:lla potilaista (kaikki nämä potilaat käyttivät valproaattia), joiden ALAT-arvo ylitti lähtötilanteessa ULN-arvon, ja 3 %:lla potilaista (kaikki nämä potilaat käyttivät valproaattia), joiden ALAT-arvo oli lähtötilanteessa normaaliaalueella.

Uneliaisuus ja sedaatio

Uneliaisuus- ja sedaatiotapahtumia (mukaan lukien letargia) on havaittu kannabidiolihoiton yhteydessä kontrolloiduissa tutkimuksissa (ks. kohta 4.4) LGS-, DS- ja TSC-potilailla, mukaan lukien 29 %:lla kannabidiolilla hoidetuista potilaista (30 %:lla potilaista, jotka käyttivät kannabidiolia annoksella 20 tai 25 mg/kg/vrk, ja 27 %:lla potilaista, jotka käyttivät kannabidiolia annoksella 10 mg/kg/vrk). Näitä haittavaikutuksia havaittiin useammin käytettäessä suurempia annoksia kuin annosta 25 mg/kg/vrk kontrolloidussa TSC-tutkimuksessa. Uneliaisuutta ja sedaatiota (mukaan lukien letargia) esiintyi enemmän niillä potilailla, jotka saivat samanaikaisesti klobatsamia (43 %:lla kannabidiolilla hoidetuista potilaista, jotka saivat klobatsamia, verrattuna 14 %:iin kannabidiolilla hoidetuista potilaista, jotka eivät saaneet klobatsamia).

Kohtaukset

TSC-potilaita koskevassa kontrolloidussa tutkimuksessa kohtausten pahenemiseen liittyvien haittatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi käytettäessä suurempia annoksia kuin annosta 25 mg/kg/vrk. Vaikka selvää kaavaa ei varmistettu, haittatapahtumissa todettiin kohtausten esiintymistiheyden tai intensiteetin lisääntymistä tai uudentyyppejä kohtauksia. Kohtausten pahenemiseen liittyvien haittatapahtumien esiintymistiheys oli 11 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 25 mg/kg/vrk, ja 18 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli suurempi kuin 25 mg/kg/vrk, verrattuna 9 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Painon lasku

Kannabidioli voi aiheuttaa painon laskua tai vähentää painon nousua (ks. kohta 4.4). LGS-, DS- ja TSC-potilailla painon lasku vaikutti liittyvän annokseen; painon laskua $\geq 5\%$ todettiin 21 %:lla potilaista, joiden kannabidioliannos oli 20 tai 25 mg/kg/vrk, ja 7 %:lla potilaista, joiden kannabidioliannos oli 10 mg/kg/vrk. Joissain tapauksissa painon laskua ilmoitettiin haittatapahtumana (ks. taulukko 3 edellä). Ruokahalun heikkeneminen ja painon lasku voivat vähentää pituuskasvua hieman.

Ripuli

Kannabidioli voi aiheuttaa annosriippuvaista ripulia. Kontrolloiduissa LGS- ja DS-potilaita tarkastelleissa tutkimuksissa ripulin esiintymistiheys oli 13 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 10 mg/kg/vrk, ja 21 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 20 mg/kg/vrk, verrattuna 10 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla. Kontrolloidussa TSC-potilaita tarkastelleissa tutkimuksissa ripulin esiintymistiheys oli 31 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 25 mg/kg/vrk, ja 56 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli suurempi kuin 25 mg/kg/vrk, verrattuna 25 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa ripulia esiintyi ensimmäisen kerran tyypillisesti 6 ensimmäisen kannabidiolihoitoviikon aikana. Ripulin mediaanikesto oli 8 päivää. Ripuli johti kannabidioliannoksen pienentämiseen 10 %:lla potilaista, tilapäiseen annon keskeyttämiseen 1 %:lla potilaista ja hoidon lopettamiseen 2 %:lla potilaista.

Veriarvojen poikkeavuudet

Kannabidioli voi aiheuttaa hemoglobiiniarvon ja hematokriittiarvon laskua. LGS-, DS- ja TSC-potilailla tutkimuksissa hemoglobiiniarvon keskiarvon alenema lähtötilanteesta hoidon loppuun mennessä oli kannabidiolihoitoa saaneilla $-0,36$ g/dl (annokset 10, 20 tai 25 mg/kg/vrk). Myös hematokriittiarvon todettiin laskevan vastaavasti; keskiarvon muutos oli kannabidiolihoitoa saaneilla $-1,3\%$.

Kannabidiolihoitoa saaneista 27 %:lle LGS- ja DS-potilaista ja 38 %:lle TSC-potilaista (25 mg/kg/vrk) kehittyi uusi laboratoriomäärityksin todettu anemia tutkimuksen aikana (määritelmä: hemoglobiinipitoisuus oli lähtötilanteessa normaali, ja myöhemmin ilmoitettiin normaalialueen alarajan alittava arvo).

Kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Kannabidioli voi aiheuttaa seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista. Mekanismia ei ole vielä selvitetty. Terveillä aikuisilla ja LGS-, DS- ja TSC-potilailla toteutetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa todettiin 2 viikon kuluessa Epidyolex-hoidon aloittamisesta seerumin kreatiniinipitoisuuden suurentuvan noin 10 %. Suureneminen oli terveillä aikuisilla korjautuvaa. LGS-, DS- ja TSC-potilailla toteutetuissa tutkimuksissa ei arvioitu muutosten korjautuvuutta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä **haittavaikutuksista liitteessä V** luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Suositteluja terapeuttisia annoksia suuremmista annoksista on niukasti kokemusta. Terveillä aikuisilla tutkittavilla, jotka ottivat 6 000 mg:n kerta-annoksen (vastaa yli 85 mg/kg:n annosta 70 kg painavalle aikuiselle), ilmoitettiin lievää ripulia ja uneliaisuutta. Nämä haittavaikutukset korjautuivat, kun tutkimus päättyi.

Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen yhteydessä potilaan vointia on seurattava ja hänelle on annettava asianmukaista oireenmukaista hoitoa, johon kuuluu elintoimintojen seuranta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX24

Vaikutusmekanismi

Kannabidiolin antikonvulsanttivaikutuksen tarkkaa mekanismia ihmisellä ei tunneta. Kannabidiolin antikonvulsanttivaikutus ei välity kannabinoidireseptorien kautta. Kannabidioli vähentää neuronien yliärsyvyyttä moduloimalla solunsisäistä kalsiumpitoisuutta GPR55-reseptorin (G-proteiinikytkentäinen reseptori 55) ja TRPV-1-kanavan (transient receptor potential vanilloid 1) kautta sekä moduloimalla adenosinivälitteistä signaalointia estämällä adenosinin soluunottoa ENT-1-kuljettajaproteiinien (equilibrative nucleoside transporter-1) kautta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kannabidiolin ja klobatsaamin kaksisuuntainen farmakokineettinen yhteisvaikutus, joka johtaa kannabidiolin aktiivisen metaboliitin 7-OH-CBD:n pitoisuuden suurenemiseen noin 1,5-kertaiseksi ja klobatsaamin aktiivisen metaboliitin N-CLB:n pitoisuuden suurenemiseen noin 3-kertaiseksi verenkierrassa (ks. kohdat 4.5, 5.1 ja 5.2), saattaa aiheuttaa potilaalle additiivisen antikonvulsanttivaikutuksen.

Kliininen teho

Lisälääkkeenä potilailla, joilla on Lennox-Gastautin oireyhtymä (LGS)

Kannabidiolivalmisteen tehoa lisälääkkeenä Lennox-Gastautin oireyhtymään (LGS) liittyvien epilepsia-kohtausten hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (GWPCARE3- ja GWPCARE4-tutkimukset). Kumpaankin tutkimukseen kuului 4-viikkoinen lähtötasovaihe, 2-viikkoinen titrausvaihe ja 12-viikkoinen ylläpitovaihe. Tutkimuspopulaation ikäkeskiarvo oli 15 vuotta ja 94 %:lla tutkittavista oli tutkimuksen aikana samanaikaisesti käytössä vähintään 2 muuta epilepsialääkettä. Yleisimmin käytettyjä samanaikaisia epilepsialääkkeitä (> 25 %:lla potilaista) olivat molemmissa tutkimuksissa valproaatti, klobatsaami, lamotrigiini, levetirasetaami ja rufinamidi. Noin 50 % potilaista sai samanaikaisesti klobatsaamia. Valtaosa potilaista, jotka eivät saaneet klobatsaamia, oli aiemmin saanut klobatsaamihoitoa ja lopettanut hoidon myöhemmin.

Ensisijainen päätetapahtuma oli 28 päivää kohti lasketun kaatumiseen johtaneiden kohtausten (drop seizures) määrän prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta hoitovaiheen aikana kannabidioliryhmässä verrattuna lumeryhmään. Kaatumiseen johtaneiksi kohtaauksiksi määriteltiin atonisit, tooniset tai toonis-klooniset kohtaukset, jotka johtivat tai olisivat voineet johtaa kaatumiseen tai vammaan. Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, joilla kaatumiseen johtaneiden kohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %; kohtausten kokonaistiheyden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta; ja tutkittavan / hoitavan henkilön yleisarvio muutoksesta (Subject/Caregiver Global Impression of Change) viimeisellä käynnillä.

Alaryhmäanalyysijä tehtiin monien tekijöiden perusteella, myös samanaikaisesti käytössä olevien epilepsialääkkeiden perusteella. Klobatsaamia käyttäneiden ja käyttämättömien potilaiden tuloksia vertailevan alaryhmäanalyysin tulokset viittasivat siihen, että kannabidioli hoitovaikutukseen liittyy tällä hetkellä residuaalista tilastollista epävarmuutta potilailla, jotka eivät käytä klobatsaamia. Tehoa ei ole varmistettu kyseisessä populaatiossa.

Taulukossa 4 esitetään yhteenveto ensisijaisesta päätetapahtumasta eli kaatumiseen johtaneiden kohtausten prosentuaalisesta vähenemisestä lähtötilanteeseen verrattuna ja tärkeimmistä toissijaisista muuttujista eli niiden potilaiden osuudesta, joilla kaatumiseen johtaneiden kohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %, sekä näitä tulosmuuttujia koskevan alaryhmäanalyysin tuloksista potilailla, jotka saivat samanaikaista klobatsaamihoitoa.

Taulukko 4: LGS-tutkimusten ensisijaiset tulosmuuttujat, tärkeimmät toissijaiset ≥ 50 %:n vasteen saavuttaneita koskevat tulosmuuttujat ja alaryhmäanalyysi

		Koko populaatio	N	Klobatsaamia käyttävien alaryhmä	N
KAATUMISEEN JOHTANEITA KOHTAUKSIA 28 PÄIVÄN JAKSOLLA					
Prosentuaalinen vähenemä lähtötilanteesta^a					
GWPCARE3	Lume	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/vrk	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/vrk	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Lume	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/vrk	43,9 %	86	62,4 %	42
Ero tai prosentuaalinen vähenemä lumeeseen verrattuna (95 % lv), p-arvo^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/vrk	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %; 49,2 %) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/vrk	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %; 66,8 %) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/vrk	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %; 59,6 %) p < 0,0001 ^c	
KAATUMISEEN JOHTANEIDEN KOHTAUSTEN VÄHENEMÄ ≥ 50 % (VASTEANALYYSI)					
≥ 50 %:n vasteen saavuttaneiden prosenttiosuus, p-arvo^d					
GWPCARE3	Lume	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/vrk	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/vrk	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Lume	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/vrk	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140 ^c	42

Lv = 95 % luottamusväli.

^a Koko populaation tiedot on esitetty prosentuaalisena mediaanivähennyksenä lähtötilanteesta.

Klobatsaamia käyttäneiden alaryhmän tiedot on esitetty prosenttiosuuden vähennyksenä lähtötilanteesta negatiivisen binomiregressioanalyysin perusteella arvioituna.

^b Koko populaation tiedot on esitetty Wilcoxonin järjestyssummatestillä arvioituna eron mediaanina ja p-arvona. Klobatsaamia käyttäneiden alaryhmän tiedot on arvioitu negatiivisen binomiregressioanalyysin perusteella.

^c Nimellinen p-arvo.

^d Kokonais-p-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszel-testiin; klobatsaamia käyttäneiden alaryhmän nimelliset p-arvot perustuvat logistiseen regressioanalyysiin.

Muut toissijaiset tulosmuuttujat samanaikaista klobatsaamihoitoa saaneiden potilaiden alaryhmässä

Kannabidiolihoitoon liittyi kummassakin tutkimuksessa niiden tutkittavien prosenttiosuuden suureneminen, joilla kaatumiseen johtaneet kohtaukset vähenivät vähintään 75 % hoitovaiheen aikana (11 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 10 mg/kg/vrk, 31-36 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 20 mg/kg/vrk, ja 3-7 % lumetta saaneilla).

Kummassakin tutkimuksessa kohtausten prosentuaalisen kokonaismäärän mediaani pieneni kannabidioli saaneilla potilailla enemmän kuin lumetta saaneilla (53 % 10 mg/kg/vrk-ryhmässä, 64-66 % 20 mg/kg/vrk-ryhmässä, 25 % kussakin lumeryhmässä; p = 0,0025 10 mg/kg/vrk-ryhmässä ja p < 0,0001 kussakin 20 mg/kg/vrk-ryhmässä vs. lumeryhmä).

Hoitavien henkilöiden ja potilaiden ilmoittamassa, viimeisellä käynnillä Global Impression of Change -pistemäärällä mitatussa yleisilassa esiintyi runsaampaa kohentumista molempien kannabidioliannosten yhteydessä (76 %:lla 10 mg/kg/vrk-ryhmässä, 80 %:lla kussakin 20 mg/kg/vrk-ryhmässä, 31-46 %:lla lumeryhmässä; 10 mg/kg/vrk-ryhmässä $p = 0,0005$ vs. lumeryhmä, 20 mg/kg/vrk-ryhmässä $p < 0,0001$ ja $p 0,0003$ vs. lumeryhmä).

Kannabidiolihoiton yhteydessä niiden päivien määrä, joina ei esiintynyt kaatumiseen johtaneita kohtauksia, suureni lumehoitoon verrattuna kunkin tutkimuksen hoitovaiheen aikana; muutos vastasi 3,3 päivää 28 päivän jaksolla (10 mg/kg/vrk) ja 5,5-7,6 päivää 28 päivän jaksolla (20 mg/kg/vrk).

Lisälääkkeenä potilailla, joilla on Dravet'n oireyhtymä

Kannabidiolivalmisteen tehoa lisälääkkeenä Dravet'n oireyhtymään (DS) liittyvien epileptiakohtausten hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (GWPCARE2- ja GWPCARE1-tutkimukset). Kumpaankin tutkimukseen kuului 4-viikkoinen lähtötasovaihe, 2-viikkoinen titrausvaihe ja 12-viikkoinen ylläpito-vaihe. Tutkimuspopulaation ikäkeskiarvo oli 9 vuotta ja 94 %:lla tutkittavista oli tutkimuksen aikana samanaikaisesti käytössä vähintään 2 muuta epilepsialääkettä. Yleisimmin käytettyjä samanaikaisia epilepsialääkkeitä (> 25 %:lla potilaista) olivat molemmissa tutkimuksissa valproaatti, klobatsaami, stiripentoli ja levetirasetami. Noin 65 % potilaista sai samanaikaisesti klobatsaamia. Valtaosa potilaista, jotka eivät saaneet klobatsaamia, oli aiemmin saanut klobatsaamihoitoa ja lopettanut hoidon myöhemmin.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kouristuskohtausten esiintymistiheyden muutos hoitovaiheen aikana (päivästä 1 arviointikelpoisen vaiheen loppuun asti) verrattuna lähtötilanteeseen (GWPCARE2) ja 28 päivää kohti lasketun kouristuskohtausten määrän prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (GWPCARE1) kannabidioliryhmissä verrattuna lumelääkkeeseen. Kouristuskohtauksiksi määriteltiin atoniset, tooniset, klooniset ja toonis-klooniset kohtaukset. GWPCARE2-tutkimuksen tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, joilla kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %; kohtausten kokonaistiheyden muutos; ja hoitavan henkilön yleisarvio muutoksesta (Caregiver Global Impression of Change) viimeisellä käynnillä. GWPCARE1-tutkimuksen tärkeä toissijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %.

Alaryhmäanalyysijä tehtiin monien tekijöiden perusteella, myös samanaikaisesti käytössä olevien epilepsialääkkeiden perusteella. Klobatsaamia käyttäneiden ja käyttämättömien potilaiden tuloksia vertailevan alaryhmäanalyysin tulokset viittasivat siihen, että kannabidiolin hoitovaikutukseen liittyy tällä hetkellä residuaalista tilastollista epävarmuutta potilailla, jotka eivät käytä klobatsaamia. Tehoa ei ole varmistettu kyseisessä populaatiossa.

Taulukossa 5 esitetään yhteenveto ensisijaisesta päätetapahtumasta eli kouristuskohtausten prosentuaalisesta vähenemisestä lähtötilanteeseen verrattuna ja tärkeimmistä toissijaisista muuttujista eli niiden potilaiden osuudesta, joilla kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %, sekä näitä tulosmuuttujia koskevan alaryhmäanalyysin tuloksista potilailla, jotka saivat samanaikaista klobatsaamihoitoa.

Taulukko 5: DS-tutkimusten ensisijaiset tulomuuttujat, tärkeimmät toissijaiset ≥ 50 %:n vasteen saavuttaneita koskevat tulomuuttujat ja alaryhmäanalyysi

		Koko populaatio	N	Klobatsaamia käyttävien alaryhmä	N
KOURISTUSKOHTAUKSIA 28 PÄIVÄN JAKSOLLA					
Prosentuaalinen vähenemä lähtötilanteesta^a					
GWPCARE2	Lume	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/vrk	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/vrk	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Lume	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/vrk	38,9 %	61	53,6 %	40
Ero tai prosentuaalinen vähenemä lumeeseen verrattuna (95 % lv), p-arvo^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/vrk	29,8 % (8,4 %; 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %; 54,5 %) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/vrk	25,7 % (2,9 %; 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %; 50,4 %) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/vrk	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %; 60,4 %) p = 0,0032 ^c	
KOURISTUSKOHTAUSTEN VÄHENEMÄ ≥ 50 % (VASTEANALYYSI)					
≥ 50 %:n vasteen saavuttaneiden prosenttiosuus, p-arvo^d					
GWPCARE2	Lume	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/vrk	43,9 % p = 0,0332	66	55,6 % p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/vrk	49,3 % p = 0,0069	67	62,5 % p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Lume	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/vrk	42,6 % p = 0,0784	61	47,5 % p = 0,0382 ^c	40

Lv = 95 % luottamusväli.

^a GWPCARE1-tutkimuksen kokonaistiedot on esitetty prosentuaalisena mediaanivähennyksenä lähtötilanteesta. GWPCARE2-tutkimuksen ja klobatsaamia käyttävien alaryhmän tiedot on esitetty prosenttiosuuden vähennyksenä lähtötilanteesta negatiivisen binomiregressioanalyysin perusteella arvioituna.

^b GWPCARE1-tutkimuksen kokonaistiedot on esitetty Wilcoxonin järjestyssummatestillä arvioituna eron mediaanina ja p-arvona. GWPCARE2-tutkimuksen ja klobatsaamia käyttävien alaryhmän tiedot on arvioitu negatiivisen binomiregressioanalyysin perusteella.

^c Nimellinen p-arvo.

^d Kokonais-p-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszel-testiin; klobatsaamia käyttävien alaryhmän nimellinen p-arvo perustuu logistiseen regressioanalyysiin.

Muut toissijaiset tulomuuttujat samanaikaista klobatsaamihoitoa saaneiden potilaiden alaryhmässä

Kannabidiolihoitoon liittyi kummassakin tutkimuksessa niiden tutkittavien prosenttiosuuden suureneminen, joilla kouristuskohtaukset vähenivät vähintään 75 % hoitovaiheen aikana (36 % kannabidioli 10 mg/kg/vrk -ryhmässä, 25 % kussakin kannabidioli 20 mg/kg/vrk -ryhmässä ja 10-13 % lumetta saaneilla).

Kummassakin tutkimuksessa kohtausten prosentuaalinen kokonaisuus pieneni kannabidiolia saaneilla potilailla enemmän kuin lumetta saaneilla (66 % 10 mg/kg/vrk-ryhmässä, 54-58 %

20 mg/kg/vrk-ryhmässä, 27-41 % lumeryhmässä; 10 mg/kg/vrk-ryhmässä $p = 0,0003$ vs. lumeryhmä, 20 mg/kg/vrk-ryhmässä $p = 0,0341$ ja $p = 0,0211$ vs. lumeryhmä).

Hoitavien henkilöiden ja potilaiden ilmoittamassa, viimeisellä käynnillä Global Impression of Change -pistemäärällä mitatussa yleisilassa esiintyi runsaampaa kohentumista molempien kannabidioliannosten yhteydessä (73 %:lla 10 mg/kg/vrk-ryhmässä, 62-77 %:lla 20 mg/kg/vrk-ryhmässä, 30-41 %:lla lumeryhmässä; 10 mg/kg/vrk-ryhmässä $p = 0,0009$ vs. lumeryhmä, 20 mg/kg/vrk-ryhmässä $p = 0,0018$ ja $p = 0,0136$ vs. lumeryhmä).

Kannabidiolihoiton yhteydessä kouristuskohtauksettomiin päivien määrä suureni lumehoittoon verrattuna kunkin tutkimuksen hoitovaiheen aikana; muutos vastasi 2,7 päivää 28 päivän jaksolla (10 mg/kg/vrk) ja 1,3-2,2 päivää 28 päivän jaksolla (20 mg/kg/vrk).

Aikuispotilaat

GWPCARE2- ja GWPCARE1-tutkimusten DS-populaatio koostui lähinnä lapsipotilaista, ja mukana oli vain 5 aikuista, 18 vuoden ikäistä potilasta (1,6 %). Aikuisista DS-potilaista saatiin siis vain niukasti teho- ja turvallisuustietoa.

Annosvaste

LGS- ja DS-tutkimuksissa annostusten 10 mg/kg/vrk ja 20 mg/kg/vrk välillä ei ollut johdonmukaista annosvastetta, joten kannabidioli on titrattava alkuvaiheessa suositeltuun ylläpitoannokseen 10 mg/kg/vrk (ks. kohta 4.2). Yksittäisillä potilailla voidaan harkita titrausta enintään enimmäisannokseen 20 mg/kg/vrk hyöty-riskisuhteen perusteella (ks. kohta 4.2).

Tiedot avoimista tutkimuksista

Molemmista satunnaistetuista LGS-tutkimuksista 99,5 % tutkimuksen loppuun suorittaneista potilaista (N = 366) otettiin pitkäaikaiseen, avoimeen jatkotutkimukseen (GWPCARE5). Samanaikaista klobatsaamihoitoa 37-48 viikon ajan saaneiden LGS-potilaiden alaryhmässä (N = 168) kaatumiseen johtaneiden kohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanipienenemä lähtötilanteesta oli 71 % viikoilla 1-12 (N = 168) ja tulos säilyi viikkojen 37-48 ajan, jolloin kaatumiseen johtaneiden kohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanipienenemä lähtötilanteesta oli 62 %.

Molemmista satunnaistetuista DS-tutkimuksista 97,7 % tutkimuksen loppuun suorittaneista potilaista (N = 315) otettiin GWPCARE5-tutkimukseen. Samanaikaista klobatsaamihoitoa 37-48 viikon ajan saaneiden DS-potilaiden alaryhmässä (N = 148) kouristuskohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanipienenemä lähtötilanteesta oli 64 % viikoilla 1-12 (N = 148) ja tulos säilyi viikkojen 37-48 ajan, jolloin kouristuskohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanipienenemä lähtötilanteesta oli 58 %.

Lisälääkkeenä potilailla, joilla on tuberoosiskleroosi (TSC)

Kannabidiolivalmisteen (25 ja 50 mg/kg/vrk) tehoa lisälääkkeenä tuberoosiskleroosiin liittyvien epilepsia-kohtausten hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (GWPCARE6). Tutkimukseen kuului 4-viikkoinen lähtötasovaihe, 4-viikkoinen titrausvaihe ja 12-viikkoinen ylläpitovaihe (16 viikon hoito- ja ensisijainen arviointivaihe).

Tutkimuspopulaation ikäkeskiarvo oli 14 vuotta, ja kaikilla potilailla yhtä lukuun ottamatta oli tutkimuksen aikana samanaikaisesti käytössä vähintään yksi muu epilepsialääke. Yleisimmin käytettyjä samanaikaisia epilepsialääkkeitä (> 25 %:lla potilaista) olivat valproaatti (45 %), vigabatriini (33 %), levetirasetami (29 %) ja klobatsaami (27 %).

Ensisijainen päätapahtuma oli tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten määrän muutos hoitovaiheen aikana (ylläpitohoito ja titraus) verrattuna lähtötilanteeseen kannabidioliryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen. Tuberoosiskleroosiin liittyviksi kouristuskohtauksiksi määriteltiin motoriset fokaalikohtaukset ilman tajunnan tai tietoisuuden heikkenemistä; fokaalikohtaukset, joihin liittyi tajunnan tai tietoisuuden heikkenemistä; fokaalikohtaukset, jotka etenivät molemminpuolisiksi

yleistyneiksi kouristuskohtauksiksi sekä yleistyneet kohtaukset (toonis-klooniset, tooniset, klooniset tai atoniset kohtaukset). Tärkeitä toissijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, joilla tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %, tutkittavan / hoitavan henkilön yleisarvio muutoksesta (Subject/Caregiver Global Impression of Change) viimeisellä käynnillä sekä kohtausten kokonaisu esiintymistiheyden muutos prosentteina lähtötilanteesta.

Kannabidioliannoksella 50 mg/kg/vrk osoitettiin olevan samantasoisen kohtauksia vähentävä vaikutus kuin annoksella 25 mg/kg/vrk. Tähän annokseen liittyi kuitenkin haittavaikutusten määrän lisääntyminen verrattuna annokseen 25 mg/kg/vrk, minkä takia suositeltu enimmäisannos on 25 mg/kg/vrk.

Taulukossa 6 esitetään yhteenveto ensisijaisesta päätetapahtumasta (tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten prosentuaalinen vähenemä lähtötilanteeseen verrattuna), ja tärkeästä toissijaisesta muuttujasta (niiden potilaiden osuus, joilla tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %) käytettäessä suositeltua enimmäisannosta 25 mg/kg/vrk.

Taulukko 6: TSC-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja ja tärkeä toissijainen ≥ 50 %:n vasteen saavuttaneita koskeva tulosmuuttuja (koko potilaspopulaatio)

	<i>Tutkimus</i> GWPCARE6	
	Kannabidioli 25 mg/kg/vrk (n = 75)	Lumelääke (n = 76)
<i>Ensisijainen päätetapahtuma – tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten prosentuaalinen vähenemä^a</i>		
<i>TSC:hen liittyvät kouristuskohtaukset</i> Prosentuaalinen vähenemä lähtötilanteesta	48,6 %	26,5 %
<i>Prosentuaalinen vähenemä verrattuna lumelääkkeeseen</i>	30,1 %	
95 %:n lv	13,9 %, 43,3 %	
P-arvo	0,0009	
<i>Tärkeä toissijainen päätetapahtuma – ≥ 50 %:n VÄHENEMÄ TSC:hen liittyvissä kouristuskohtauksissa (VASTEANALYYSI)</i>		
Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla oli ≥ 50 %:n vähenemä	36 %	22,4 %
P-arvo ^b	0,0692	

Lv = 95 %:n luottamusväli.

^a GWPCARE6-tutkimuksen tiedot on esitetty prosentuaalisena vähenemänä lähtötilanteesta negatiivisen binomiregressioanalyysin perusteella arvioituna.

^b Kokonais-p-arvo perustuu Cochran–Mantel–Haenszel-testiin.

Alaryhmäanalyysit klobatsaamia käytettäessä ja ilman klobatsaamia

GWPCARE6-tutkimuksessa klobatsaamia käytti samanaikaisesti 22,7 % TSC-potilaista ryhmässä 25 mg/kg/vrk ja 32,9 % lumelääkeryhmässä. Klobatsaamin käytön perusteella tehdyssä alaryhmäanalyysissä todettiin kannabidiolin antikonvulsivisen vaikutuksen lisääntymistä klobatsaamin käytön yhteydessä.

Negatiivisen binomialisen regressioanalyysin perusteella klobatsaamia samanaikaisesti saaneiden potilaiden alaryhmässä kannabidiolia 25 mg/kg/vrk saaneilla tuberoosiskleroosiin liittyvät

kouristuskohtaukset vähenivät 61,1 % lähtötasosta ja lumelääkettä saaneilla 27,1 %. Lumelääkkeeseen verrattuna kannabidioliin liittyi 46,6 %:n vähenemä (nimellinen $p = 0,0025$) tuberoosiskleroosiin liittyvissä kouristuskohtauksissa (95 %:n luottamusväli: 20,0 %, 64,4 %).

Negatiivisen binomiaalisen regressioanalyysin perusteella niiden potilaiden alaryhmässä, jotka eivät saaneet samanaikaista klobatsaamia, kannabidiolia 25 mg/kg/vrk saaneilla tuberoosiskleroosiin liittyvät kouristuskohtaukset vähenivät 44,4 % lähtötasosta ja lumelääkettä saaneilla 26,2 %. Lumelääkkeeseen verrattuna kannabidioliin liittyi 24,7 %:n vähenemä (nimellinen $p = 0,0242$) tuberoosiskleroosiin liittyvissä kouristuskohtauksissa (95 %:n luottamusväli: 3,7 %, 41,1 %).

Muut toissijaiset tulomuuttujat kannabidioliannoksella 25 mg/kg/vrk (koko potilaspopulaatio)

Kannabidiolia saaneiden ryhmässä oli prosentuaalisesti enemmän (16,0 %) potilaita, joilla tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni hoitovaiheen aikana vähintään 75 %, kuin lumelääkeryhmässä (0 %).

Kannabidiolia saaneiden ryhmässä oli prosentuaalisesti suurempi vähenemä kouristuskohtausten kokonaismäärässä (48,1 %) kuin plaseboryhmässä (26,9 %).

Hoitavat henkilöt ja potilaat ilmoittivat viimeisellä käynnillä mitatun Global Impression of Change -pistemäärän. Tilan kohentumista tapahtui 68,6 %:lla kannabidioliryhmässä ja 39,5 %:lla lumelääkeryhmässä.

Lumelääkkeeseen verrattuna kannabidiolin käyttöön liittyi sellaisten päivien määrän suureneminen hoitovaiheen aikana, jolloin potilailla ei ollut tuberoosiskleroosiin liittyviä kouristuskohtauksia; kouristusvapaita päiviä oli kannabidioliryhmässä 2,82 päivää enemmän kutakin 28 päivän jaksoa kohden.

Kannabidiolin vaikutusta tuberoosiskleroosiin liittyviin infantilispasmeihin / epileptisiin spasmeihin ei ole selvitetty kokonaan.

Tiedot avoimista tutkimuksista

Niistä 201 potilaasta, jotka olivat mukana GWPCARE6-tutkimuksessa loppuun asti, 99,0 % (199 potilasta) otettiin mukaan avoimeen jatkotutkimukseen. Avoimessa jatkotutkimuksessa tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanivähennemä lähtötalanteesta oli 61 % viikolla 1–12 ($N = 199$), ja tämä vaikutus säilyi viikolle 37–48 asti, jolloin tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanivähennemä lähtötalanteesta oli 68 %.

Väärinkäyttö

Ihmisillä toteutetussa väärinkäyttöpotentiaalia koskevassa tutkimuksessa kannabidiolivalmisteiden lyhytkestoinen anto ei-riippuvaisille aikuisille päihteiden viihdekäyttäjille hoitotasoisilla ja hoitotason ylittävillä annoksilla tuotti vähäisiä tuloksia positiivisilla subjektiivisilla mittareilla kuten Drug Liking- ja Take Drug Again -mittareilla. Dronabinoliin (synteettinen THC) ja alpratsolaamiin verrattuna kannabidiolivalmisteiden väärinkäyttöpotentiaali on pieni.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset kannabidiolivalmisteiden käytöstä DS- ja LGS-oireyhtymiin sekä tuberoosiskleroosiin liittyvien epilepsia-kohtausten hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä. (Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.)

GWPCARE6-tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin TSC-potilaita, oli mukana kaikissa hoitoryhmissä yhteensä 8 iältään 1–2-vuotiasta lasta. Vaikka tiedot ovat rajalliset, havaitut hoidon teho ja

siedettävyyys olivat samankaltaiset kuin mitä havaittiin 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, mutta tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei kuitenkaan ole varmistettu < 2-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kannabidioli kulkeutuu nopeasti plasmiaan, ja plasman maksimipitoisuuksien saavuttamiseen kuluva aika on vakaassa tilassa 2,5–5 tuntia.

Lääkkeen vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 vuorokaudessa, kun valmistetta annetaan kahdesti vuorokaudessa ja pitoisuudet mitataan ennen annosta (C_{trough}). Vakaan tilan nopea saavuttaminen liittyy lääkkeen monivaiheiseen eliminaatioprofiiliin, jossa terminaalinen eliminaatio vastaa vain pientä osaa lääkkeen puhdistumasta.

Tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin terveitä vapaaehtoisia, kannabidiolivalmisteen anto (750 tai 1 500 mg) yhdessä runsasarvasvaisen/runsasenergiaisen aterian kanssa suurensi imeytymisnopeutta ja imeytymisprosenttia (C_{max} suureni 5-kertaisesti ja AUC-arvo 4-kertaisesti) ja pienensi altistuksen kokonaisvaihtelua verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan terveillä vapaaehtoisilla. Vaikka vaikutus on hieman vähäisempi vähärasvaisen/vähäenergiisen aterian yhteydessä, altistuksen suureneminen on silti huomattavaa (C_{max} suureni 4-kertaisesti ja AUC-arvo 3-kertaisesti). Lisäksi kannabidiolin anto yhdessä lehmänmaidon kanssa suurensi C_{max} -arvoa noin 3-kertaisesti ja AUC-arvoa noin 2,5-kertaisesti. Kannabidiolin anto yhdessä alkoholin kanssa suurensi niin ikään altistusta kannabidiolille: AUC-arvo suureni 63 %.

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei rajoitettu kannabidioliannoksen ajoitusta ruoka-aikoihin nähden. Runsaasti rasvaa sisältävän aterian osoitettiin suurentavan kannabidiolin biologista hyötyosuutta potilailla (kolminkertaisesti). Tämä suureneminen oli kohtalainen, kun aterian ajoitus ei ollut täysin tiedossa, eli 2,2-kertainen suhteellisen biologisen hyötyosuuden suureneminen.

Kannabidiolin biologisen hyötyosuuden vaihtelun minimoimiseksi yksittäisellä potilaalla kannabidioli on annettava vakioidusti suhteessa ruokaan; tämä koskee myös ketogeenista ruokavaliota (runsasarvasvaisia aterioita), eli toisin sanoen Epidyolex pitää ottaa johdonmukaisesti joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Kun valmiste otetaan ruoan kanssa, pitäisi ruoan koostumuksen olla samanlainen, jos mahdollista.

Jakautuminen

In vitro > 94 % kannabidiolista ja sen faasin I metaboliiteista sitoutuu plasman proteiineihin, ja ensisijainen sitoutumiskohde on ihmisen seerumialbumiini.

Näennäinen jakautumistilavuus suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen oli terveillä vapaaehtoisilla suuri, 20 963–42 849 l, ja elimistön kokonaisvesimäärää suurempi. Tämä viittaa siihen, että kannabidioli jakautuu laajasti elimistöön.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kannabidiolin puoliintumisaika plasmassa oli 56–61 tuntia, kun valmistetta annettiin kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan terveille vapaaehtoisille.

Metabolia

Kannabidioli metaboloituu laajalti maksassa CYP450-entsyymien ja UGT-entsyymien välityksellä. Tärkeimmät kannabidiolin faasin I metaboliaan osallistuvat CYP450-isoformit ovat CYP2C19 ja CYP3A4. Kannabidiolin faasin II konjugaatioon osallistuvat UGT-isoformit ovat UGT1A7, UGT1A9 ja UGT2B7.

Terveillä henkilöillä toteutetuissa tutkimuksissa ei todettu merkittäviä eroja plasman kannabidiolialtistuksessa, kun keskitasoisia ja ultranopeita CYP2C19-metaboloijia verrattiin nopeisiin metaboloijiin.

Tavanomaisissa *in vitro* -kokeissa tunnistettuja faasin I metaboliitteja olivat 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD ja 6-OH-CBD (vähäinen kiertävä metaboliitti).

Toistuvien kannabidioliannosten jälkeen 7-OH-CBD-metaboliittia (joka on tehokas prekliinisessä epilepsiahoitojen mallissa) kiertää ihmisen plasmassa AUC-arvon perusteella pienempinä pitoisuuksina kuin kanta-aine kannabidiolia (~ 40 % CBD-altistuksesta).

Erittyminen

Kannabidiolin puhdistuma plasmasta on 1 500 mg:n kannabidiolikerta-annoksen jälkeen noin 1 111 l/h. Kannabidioli puhdistuu lähinnä maksassa ja suolessa tapahtuvan metabolian kautta ja erittyy ulosteeseen. Kanta-aineen puhdistuma munuaisteitse on vähäinen eliminaatioreitti.

Kannabidiolilla ei ole sellaisia yhteisvaikutuksia merkittävien munuaisten tai maksan kuljettajaproteiinien kanssa, jotka todennäköisesti johtaisivat merkittäviin lääkeaineinteraktioihin.

Lineaarisuus

Kannabidiolin C_{max} - ja AUC-arvot ovat terapeuttisella annosalueella (10–25 mg/kg/vrk) lähes suhteessa annokseen. Kerta-annoksen jälkeen altistus suurenee alueella 750–6 000 mg vähemmän kuin annosriippuvaisesti. Tämä viittaa siihen, että kannabidiolin imeytyminen voi olla saturoituvaa. Myös toistettu annostelu TSC-potilailla viittasi siihen, että imeytyminen on saturoituvaa käytettäessä suurempia annoksia kuin annosta 25 mg/kg/vrk.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iän, painon, sukupuolen ja etnisen taustan vaikutus

Populaatiofarmakokinetiikan analyysit osoittivat, että ikä, paino, sukupuoli ja etninen tausta eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi kannabidiolialtistukseen.

Iäkkäät

Kannabidiolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 74-vuotiailla koehenkilöillä.

Pediatriset potilaat

Kannabidiolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu < 2 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla.

Pieni joukko < 2 vuoden ikäisiä, hoitoresistenttiä epilepsiaa (mukaan lukien TSC, LGS ja DS) sairastavia potilaita on altistunut kannabidiolivalmisteelle kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Kannabidiolin C_{max} - ja AUC-arvoissa ei todettu muutoksia 200 mg:n kannabidiolikerta-annoksen annon jälkeen, kun lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tietoja verrattiin potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Kannabidiolin tai metaboliittien altistuksissa ei todettu muutoksia, kun lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville annettiin 200 mg:n kannabidiolikerta-annos.

Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla todettiin suuremmat plasman kannabidiolipitoisuudet (noin 2,5-5,2-kertaisesti suuremmat AUC-arvot kuin terveillä henkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali). Kannabidiolivalmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Pienempää aloitusannosta suositellaan, jos potilaalla on keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Annostitus toteutetaan kohdassa 4.2 kuvattavaan tapaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Lennox–Gastautin oireyhtymän yhteydessä

LGS-potilailla toteutettu populaatiofarmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) mallinnus viittasi siihen, että altistus on suhteessa tehoon tutkitulla kannabidioliannosalueella (0 [lume], 10 ja 20 mg/kg/vrk), kun mittarina on todennäköisyys saada kaatumiseen johtavien kohtausten esiintymistiheys pienemmäksi $\geq 50\%$. Kannabidiolin johdetun AUC-arvon ja $\geq 50\%$:n vasteen todennäköisyyden välillä oli merkitsevä positiivinen korrelaatio. Vasteprosenttianalyyseissä todettiin altistus-vastesuhteen korrelaatio myös kannabidiolin aktiiviselle metaboliitille (7-OH-CBD). PK/PD-analyysi osoitti myös, että systeemiset kannabidiolialtistukset korreloivat joidenkin haittatapahtumien kanssa. Näitä olivat ASAT-arvon nousu, ALAT-arvon nousu, ripuli, uupumus, GGT-arvon nousu, ruokahaluttomuus, ihottuma ja uneliaisuus (ks. kohta 4.8). Klobatsaami (erillinen analyysi) oli merkitsevä kovariaatti, joka lisäsi GGT-arvon nousun todennäköisyyttä, vähensi ruokahaluttomuuden todennäköisyyttä ja lisäsi uneliaisuuden todennäköisyyttä.

Tuberoosiskleroosin yhteydessä

TSC-potilailla ei ole tehon päätetapahtumiin perustuvaa altistus-vastesuhdetta, sillä arvioidut annokset ovat annosvasteisen annosalueen- yläpäässä. Altistus-vastesuhde havaittiin kuitenkin 7-OH-CBD-metaboliitille suhteessa ASAT-arvon suurenemiseen. Muita farmakokineettis/farmakodynaamisia suhteita turvallisuuden päätetapahtumiin ei tunnistettu kannabidiolille tai sen metaboliiteille.

Lääkeaineinteraktiotutkimukset

Lääkeaineinteraktioiden arviointi in vitro

Kannabidioli on CYP3A4-, CYP2C19-, UGT1A7-, UGT1A9- ja UGT2B7-entsyymien substraatti. *In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että kannabidioli estää CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, UGT1A9:n ja UGT2B7:n toimintaa kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina. Sen metaboliitti 7-karboksikannabidioli (7-COOH-CBD) estää myös UGT1A1-, UGT1A4- ja UGT1A6-välitteistä toimintaa kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina *in vitro* (ks. myös kohta 4.5).

Kannabidioli indusoi CYP1A2:n ja CYP2B6:n mRNA:n ilmentymistä *in vitro* kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina. Kofeiinilla toteutetussa *in vivo* -tutkimuksessa kannabidioli ei indusoinut CYP1A2:n toimintaa *in vivo*.

Kannabidiolilla ja sen 7-OH-CBD-metaboliitilla ei ole yhteisvaikutuksia munuaisten ja maksan merkittävien soluunoton kuljettajaproteiinien OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 ja OATP1B3 kanssa, joten oleellisia lääkeaineinteraktioita ei todennäköisesti esiinny. Kannabidioli ei ole aivojen soluunoton kuljettajaproteiinien OATP1A2 ja OATP2B1 substraatti eikä estäjä. Kannabidioli ja 7-OH-CBD eivät ole ulosvirtauskuljettajaproteiinien P-gp/MDR1, BCRP ja BSEP substraatteja eivätkä estäjiä *in vitro*. Everolimuusia koskevat *in vivo* -tiedot osoittavat, että kannabidioli voi vaikuttaa P-gp:n substraattien P-gp-välitteiseen ulosvirtaukseen suolessa (ks. kohta 4.5), mutta kannabidioli ei estänyt eikä indusoinut CYP3A4:n toimintaa midatsolaamilla toteutetussa *in vivo* -tutkimuksessa. 7-COOH-CBD-metaboliitti on P-gp/MDR1-substraatti ja voi estää BCRP-, OATP1B3- ja OAT3-toimintaa.

Lääkeaineinteraktioiden arviointi in vivo

Lääkeaineinteraktiotutkimukset epilepsialääkkeiden kanssa

Mahdollisia interaktioita kannabidiolivalmisteeseen (750 mg kahdesti vuorokaudessa terveillä vapaaehtoisilla ja 20 mg/kg/vrk potilailla) ja muiden epilepsialääkkeiden välillä arvioitiin lääkeaineinteraktiotutkimuksissa, jotka toteutettiin terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, sekä populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä, joka perustui LGS-potilaiden hoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa mitattuihin plasman lääkepitoisuuksiin.

Kannabidiolivalmisteeseen ja klobatsaamin yhdistelmä johti aktiivisen metaboliitin, N-desmetyyliklobatsaamin, altistuksen suurenemiseen ilman että sillä oli vaikutusta klobatsaamipitoisuuksiin. Klobatsaamin käyttö ei vaikuttanut merkittävästi kannabidiolialtistukseen, mutta yhdistelmän käyttö suurensi aktiivisen 7-OH-CBD-metaboliitin pitoisuuksia. Kannabidioliannoksen tai klobatsaamiannoksen muuttaminen voi siis olla tarpeen.

Kannabidiolin samanaikainen käyttö everolimuusin kanssa suurensi everolimuusialtistusta. Everolimuusin ja kannabidiolin samanaikaisessa käytössä voikin olla tarpeen muuttaa everolimuusin annosta ja seurata sen terapeuttisia pitoisuuksia.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto lääkeaineinteraktioista samanaikaisessa käytössä klobatsaamin, everolimuusin ja muiden epilepsialäkkeiden kanssa *in vivo*.

Taulukko 7: Lääkeaineinteraktiot kannabidiolivalmisteeseen ja samanaikaisesti käytettävien epilepsialäkkeiden välillä

Samanaikainen epilepsialäke	Epilepsialäkkeen vaikutus kannabidiolivalmisteeseen	Kannabidiolivalmisteeseen vaikutus epilepsialäkkeeseen
Klobatsaami	Ei vaikutusta kannabidiolipitoisuuksiin. Yhteisvaikutus johti aktiivisen 7-OH-CBD-metaboliitin altistuksen suurenemiseen terveillä vapaaehtoisilla toteutetuissa tutkimuksissa. ^a	Ei vaikutusta klobatsaamipitoisuuksiin. Yhteisvaikutus johti metaboliitti N-desmetyyliklobatsaamin altistuksen suurenemiseen noin 3-kertaiseksi. ^b
Valproaatti	Ei vaikutusta CBD:hen tai sen metaboliitteihin.	Ei vaikutusta valproiinihapon altistukseen tai oletetusti maksatoksisen metaboliitin, 2-propyyli-4-pentenoinihapon (4-ene-VPA), altistukseen.
Stiripentoli	Ei vaikutusta kannabidiolipitoisuuksiin. Yhteisvaikutus johti aktiivisen 7-OH-CBD-metaboliitin C _{max} - ja AUC-arvojen pienenemiseen (noin 30 %) terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiapotilailla toteutetuissa tutkimuksissa.	Yhteisvaikutus johti C _{max} -arvon suurenemiseen noin 28 % ja AUC-arvon suurenemiseen noin 55 % terveillä vapaaehtoisilla toteutetuissa tutkimuksissa ja C _{max} -arvon suurenemiseen 17 % ja AUC-arvon suurenemiseen 30 % potilailla toteutetuissa tutkimuksissa.
Everolimuusi	Everolimuusin vaikutusta kannabidioliin ei ole arvioitu.	Kannabidiolin (12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) ja everolimuusin (5 mg) samanaikainen käyttö suurensi everolimuusialtistusta noin 2,5-kertaisesti sekä C _{max} -arvon että AUC-arvon osalta terveillä vapaaehtoisilla toteutetuissa tutkimuksissa.

^a AUC-arvon suureneman keskiarvo 47 % ja C_{max}-arvon suureneman keskiarvo 73 %.

^b C_{max}- ja AUC-arvojen perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutagenisuus ja karsinogeenisuus

Hiirillä toteutetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa Epidyolex-valmisteeseen (0 [vesi], 0 [vehikkeli], 30, 100 tai 300 mg/kg/vrk) anto suun kautta 2 vuoden ajan suurensi hyvänlaatuisten maksasoluadenoomien ilmaantuvuutta uroshiirillä kaikilla tutkituilla annoksilla ja naarashiirillä suurimmalla tutkitulla annoksella. Hiirillä suurimmalla arvioidulla annoksella havaitut altistukset

plasmassa (AUC) olivat noin 7 kertaa suuremmat kuin ihmisen oletettu altistus annoksella 25 mg/kg/vrk.

Kannabidiolin karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole toteutettu rotilla.

Geenitoksisuustutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ei havaittu urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun annostaso oli enimmillään 250 mg/kg/vrk (noin 34-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan suositusannokseen [25 mg/kg/vrk]).

Alkion- ja sikiönkehitystä koskevassa tutkimuksessa kaniineilla arvioitiin annoksia 50, 80 ja 125 mg/kg/vrk. Annostaso 125 mg/kg/vrk indusoi sikiöiden painon laskua, sikiöiden rakenteellisten variaatioiden lisääntymistä ja emoihin kohdistuvaa toksisuutta. Alkio- ja sikiötoksisuutta aiheuttamattomalla no observed adverse effect -annostasolla (NOAEL) kaniiniemion plasman kannabidiolialtistus oli pienempi kuin ihmisen altistus annoksella 25 mg/kg/vrk.

Rotilla alkion- ja sikiönkehitystutkimuksessa arvioitiin annoksia 75, 150 tai 250 mg/kg/vrk. Suurilla annoksilla todettiin alkio- ja sikiökuolleisuutta; pienillä ja keskisuurilla annoksilla hoito ei vaikuttanut implantoituneiden alkioiden kuolemiin. NOAEL-annoksella emon plasman altistus (AUC) oli noin 9 kertaa suurempi kuin ihmisen oletettu altistus annoksella 25 mg/kg/vrk.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeva tutkimus toteutettiin rotilla annoksilla 75, 150 tai 250 mg/kg/vrk. Poikasilla todettiin kasvun vähenemistä, sukukypsyyden saavuttamisen hidastumista, käyttäytymisen muutoksia (vähentynyt aktiivisuus) ja urosten lisääntymiselinten kehitykseen (poikasten pienet kivekset aikuisiällä) ja hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia annostasolla \geq 150 mg/kg/vrk. NOAEL-annoksella emon plasman kannabidiolialtistukset olivat noin 5-kertaiset verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 25 mg/kg/vrk.

Toksisuus nuorilla eläimillä

Nuorilla rotilla kannabidiolin anto 10 viikon ajan (ihon alle 0 tai 15 mg/kg annoksina päivinä 4-6 syntymän jälkeen, minkä jälkeen suun kautta 0, 100, 150 tai 250 mg/kg päivinä 7-77 syntymän jälkeen) johti painon suurenemiseen, hidasti urosten sukukypsyyden saavuttamista, aiheutti neurobehavoraalaisia vaikutuksia, lisäsi luun mineraalitiheyttä ja aiheutti maksan hepatosyyttien vakuolaatiota. Vaikuttamaton no effect -annosta ei määritetty. Pienimmällä annoksella, joka aiheutti kehitystoksisuutta nuorille rotille (15 mg/kg ihon alle / 100 mg/kg suun kautta), kannabidiolialtistus (AUC) oli noin 8-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen annoksella 25 mg/kg/vrk. Toisessa tutkimuksessa kannabidioli annettiin nuorille rotille päivinä 4-21 syntymän jälkeen (injektiona ihon alle) ja päivinä 22-50 syntymän jälkeen (injektiona laskimoon). NOAEL-annostaso oli 15 mg/kg/vrk.

Väärinkäyttö

Väärinkäyttöä koskevissa eläintutkimuksissa on todettu, että kannabidioli ei aiheuta kannabinoidien kaltaisia käyttäytymisvasteita eikä yleistymistä delta-9-tetrahydrokannabinoliin (THC) lääke-erottelututkimuksessa. Eläimet eivät myöskään annostele kannabidiolia omatoimisesti, mikä viittaa siihen, että kannabidiolilla ei ole palkitsevia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu seesamiöljy
Vedetön etanoli
Sukraloosi (E955)
Mansikka-aromi (sisältää bentsyylialkoholia)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käytä 12 viikon kuluessa pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kellertävä lasipullo (tyyppi III), jossa peukaloinnin paljastava kierrekorkkiturvasuljin (polypropeeni). Pullo on pakattu koteloon, jossa on kaksi 5 ml:n ja kaksi 1 ml:n kalibroitua mittaruiskua (mäntä: HDPE, runko-osa: polypropeeni) ja kaksi pullon sovitinta (LDPE). 5 ml:n ruiskuihin on merkitty mitta-asteikko 0,1 ml:n asteikkovälein ja 1 ml:n ruiskuihin on merkitty mitta-asteikko 0,05 ml:n asteikkovälein.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Silikonista valmistettuja nenä-mahaletkuja, joiden pituus on yli 50 cm ja enintään 125 cm ja joiden halkaisija on yli 5 FR ja enintään 12 FR, voidaan käyttää. Silikonista valmistettuja nenä-mahaletkuja, joiden pituus on enintään 50 cm tai halkaisija enintään 5 FR, on vältettävä. Silikonista valmistettuja gastrostomialetkuja, joiden pituus on 0,8–4 cm ja halkaisija 12–24 FR, voidaan käyttää.

Polyvinyylidikloridista tai polyuretaanista valmistettuja letkuja ei pidä käyttää.

Annon jälkeen enteraalinen ruokintaletku on huuhdeltava huoneenlämpöisellä vedellä vähintään kerran. Jos potilaalle annetaan useampaa kuin yhtä lääkettä, letku on huuhdeltava kunkin lääkkeen annon jälkeen. Huuhtelutilavuuden on suositeltavaa olla noin viisinkertainen letkun esitäyttöttilavuuteen verrattuna (vähimmäistilavuus lyhyimpien/kapeimpien letkujen osalta on 3 ml ja enimmäistilavuus pisimpien/paksuimpien letkujen osalta 20 ml). Huuhtelutilavuutta saattaa olla tarpeen muuttaa, jos potilaalla on nesterajoituksia.

ENFit[®]-liitännällä varustettujen enteraalisten letkujen kanssa on käytettävä ENFit-yhteensopivia ruiskuja ja pullon sovittimia. Oikean annoksen varmistamiseksi ≤ 1 ml:n annosten kohdalla on käytettävä 1 ml:n ruiskua.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1389/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01/2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.