

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epidyolex 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 100 mg κανναβιδιόλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ml διαλύματος περιέχει:

79 mg άνυδρης αιθανόλης

736 mg εξευγενισμένου σησαμελαίου

0,0003 mg βενζυλικής αλκοόλης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Epidyolex ενδείκνυται για χρήση ως επικουρική θεραπεία κρίσεων συσχετιζόμενων με το σύνδρομο Lennox-Gastaut (LGS) ή το σύνδρομο Dravet (DS) σε συνδυασμό με κλοβαζάμη για ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

Το Epidyolex ενδείκνυται για χρήση ως επικουρική θεραπεία κρίσεων συσχετιζόμενων με την οζώδη σκλήρυνση (TSC) για ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Epidyolex θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της επιληψίας.

Δοσολογία

Για το LGS και το DS

Η συνιστώμενη αρχική δόση της κανναβιδιόλης είναι 2,5 mg/kg λαμβανόμενα δύο φορές την ημέρα (5 mg/kg/ημέρα) για μία εβδομάδα. Μετά από μία εβδομάδα, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί σε μια δόση συντήρησης 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (10 mg/kg/ημέρα). Με βάση την ατομική κλινική ανταπόκριση και ανοχή, κάθε δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω σε εβδομαδιαία βήματα των 2,5 mg/kg χορηγούμενων δύο φορές την ημέρα (5 mg/kg/ημέρα) έως μια μέγιστη συνιστώμενη δόση 10 mg/kg δύο φορές την ημέρα (20 mg/kg/ημέρα).

Τυχόν αυξήσεις της δόσης πέραν των 10 mg/kg/ημέρα, έως τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 20 mg/kg/ημέρα, θα πρέπει να γίνονται λαμβάνοντας υπόψη το εξατομικευμένο όφελος και κίνδυνο και με προσκόλληση στο πλήρες πρόγραμμα παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για την TSC

Η συνιστώμενη αρχική δόση της κανναβιδιόλης είναι 2,5 mg/kg λαμβανόμενα δύο φορές την ημέρα (5 mg/kg/ημέρα) για μία εβδομάδα. Μετά από μία εβδομάδα, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί σε μια δόση 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (10 mg/kg/ημέρα) και θα πρέπει να αξιολογηθεί η κλινική ανταπόκριση και ανοχή. Με βάση την ατομική κλινική ανταπόκριση και ανοχή, κάθε δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω σε εβδομαδιαία βήματα των 2,5 mg/kg χορηγούμενων δύο φορές την ημέρα (5 mg/kg/ημέρα) έως μια μέγιστη συνιστώμενη δόση 12,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (25 mg/kg/ημέρα).

Τυχόν αυξήσεις της δόσης πέραν των 10 mg/kg/ημέρα, έως τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 25 mg/kg/ημέρα, θα πρέπει να γίνονται λαμβάνοντας υπόψη το εξατομικευμένο όφελος και κίνδυνο και με προσκόλληση στο πλήρες πρόγραμμα παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συστάσεις δοσολογίας για το LGS, το DS και την TSC συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας

	LGS και DS	TSC
Αρχική δόση – πρώτη εβδομάδα	2,5 mg/kg λαμβανόμενα δύο φορές την ημέρα (5 mg/kg/ημέρα)	
Δεύτερη εβδομάδα	Δόση συντήρησης 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (10 mg/kg/ημέρα)	5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (10 mg/kg/ημέρα)
Περαιτέρω τιτλοποίηση ανάλογα με την περίπτωση (βήματα προσάυξης)	εβδομαδιαία βήματα των 2,5 mg/kg χορηγούμενων δύο φορές την ημέρα (5 mg/kg/ημέρα)	
Μέγιστη συνιστώμενη δόση	10 mg/kg δύο φορές την ημέρα (20 mg/kg/ημέρα)	12,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (25 mg/kg/ημέρα)

Κάθε κουτί Epidyolex παρέχεται με:

- Δύο σύριγγες 1 ml διαβαθμισμένες ανά 0,05 ml (κάθε διαβάθμιση 0,05 ml αντιστοιχεί σε 5 mg κανναβιδιόλη)
- Δύο σύριγγες 5 ml διαβαθμισμένες ανά 0,1 ml (κάθε διαβάθμιση 0,1 ml αντιστοιχεί σε 10 mg κανναβιδιόλη)

Εάν η υπολογιζόμενη δόση είναι 100 mg (1 ml) ή μικρότερη, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη σύριγγα του 1 ml για χορήγηση από στόματος.

Εάν η υπολογιζόμενη δόση είναι μεγαλύτερη από 100 mg (1 ml), θα πρέπει να χρησιμοποιείται η μεγαλύτερη σύριγγα των 5 ml για χορήγηση από στόματος.

Η υπολογιζόμενη δόση θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στην πλησιέστερη διαβάθμιση.

Διακοπή

Εάν η κανναβιδιόλη πρέπει να διακοπεί, η δόση θα πρέπει να μειωθεί σταδιακά. Σε κλινικές δοκιμές, η διακοπή της κανναβιδιόλης επιτεύχθηκε μειώνοντας τη δόση κατά περίπου 10% την ημέρα για 10 ημέρες. Πιο αργή ή πιο γρήγορη φθίνουσα τιτλοποίηση ενδέχεται να απαιτείται, όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά την κρίση του συνταγογραφούντος ιατρού.

Παράληψη δόσεων

Σε περίπτωση παράλειψης μίας ή περισσότερων δόσεων, οι δόσεις που παραλείφθηκαν δεν θα πρέπει να αναπληρώνονται. Η δοσολογία θα πρέπει να συνεχίζεται με το υπάρχον θεραπευτικό σχήμα. Σε

περίπτωση παράλειψης δόσεων περισσότερων από 7 ημερών, θα πρέπει να πραγματοποιείται επανατιτλοποίηση έως τη θεραπευτική δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές δοκιμές για την κανναβιδιόλη στη θεραπεία του LGS, του DS και της TSC δεν συμπεριλήφθηκε επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας άνω των 55 ετών ώστε να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς ή όχι.

Γενικά, η επιλογή της δόσης για έναν ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να είναι προσεκτική, αρχίζοντας συνήθως στο κάτω άκρο του δοσολογικού εύρους, λαμβάνοντας έτσι υπόψη την υψηλότερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και συννοσηρότητας ή άλλης ταυτόχρονης θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4, στο τμήμα περί ηπατοκυτταρικής βλάβης, και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κανναβιδιόλη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία, χωρίς προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Δεν είναι γνωστό εάν η κανναβιδιόλη απομακρύνεται με την αιμοδιάλυση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κανναβιδιόλη δεν απαιτεί προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh B) ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται χαμηλότερη αρχική δόση. Η τιτλοποίηση της δόσης θα πρέπει να διεξάγεται όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2: Προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία

Ηπατική δυσλειτουργία	Αρχική δόση Για LGS, DS και TSC	Δόση συντήρησης Για LGS and DS	Δεύτερη εβδομάδα Για TSC	Μέγιστη συνιστώμενη δόση Για LGS και DS	Μέγιστη συνιστώμενη δόση Για TSC
Μέτρια	1,25 mg/kg δύο φορές την ημέρα (2,5 mg/kg/ημέρα)	2,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (5 mg/kg/ημέρα)		5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (10 mg/kg/ημέρα)	6,25 mg/kg δύο φορές την ημέρα (12,5 mg/kg/ημέρα)
Βαριά	0,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (1 mg/kg/ημέρα)	1 mg/kg δύο φορές την ημέρα (2 mg/kg/ημέρα)		2 mg/kg δύο φορές την ημέρα (4 mg/kg/ημέρα)*	2,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (5 mg/kg/ημέρα)*

*Η χορήγηση υψηλότερων δόσεων της κανναβιδιόλης μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία, όταν τα δυνητικά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με LGS και DS

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της κανναβιδιόλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης σε παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Με TSC

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της κανναβιδιόλης σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 μηνός. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας 1 έως 2 ετών περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Προσαρμογές της δόσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων χορηγούμενων σε συνδυασμό με την κανναβιδιόλη

Ένας ιατρός με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φάρμακα (ΑΕΦ) θα πρέπει να αξιολογήσει την ανάγκη για προσαρμογές της δόσης της κανναβιδιόλης ή του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος (ή προϊόντων) για τη διαχείριση δυνητικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Η τροφή ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της κανναβιδιόλης και, συνεπώς, αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται με συνεπή τρόπο είτε με είτε χωρίς τροφή, συμπεριλαμβανομένης μιας κετογονικής διατροφής. Εάν λαμβάνεται με τροφή, θα πρέπει η τροφή αυτή να είναι παρόμοιας σύστασης κάθε φορά, εάν αυτό είναι δυνατόν (βλ. παράγραφο 5.2).

Συνιστάται η χορήγηση από στόματος. Ωστόσο, όταν είναι αναγκαίο, οι ρινογαστρικοί σωλήνες και οι σωλήνες γαστροστομίας ενδέχεται να είναι αποδεκτές οδοί για εντερική χορήγηση.

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σωλήνων σίτισης, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με αυξήσεις των τρανσαμινασών υψηλότερες από το 3πλάσιο του άνω ορίου του φυσιολογικού (ULN) και της χολερυθρίνης υψηλότερες από το 2πλάσιο του ULN (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατοκυτταρική βλάβη

Η κανναβιδιόλη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενες με τη δόση αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών (της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή/και της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού [AST]) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις συνήθως παρουσιάζονται τους πρώτους δύο μήνες της έναρξης της θεραπείας. Ωστόσο, υπήρξαν περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν έως και 18 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα βαλπροϊκό οξύ.

Σε κλινικές δοκιμές, η πλειονότητα των αυξήσεων της ALT παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα βαλπροϊκό οξύ. Η ταυτόχρονη χρήση κλοβαζάμης αύξησε επίσης τη συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων των τρανσαμινασών, αν και σε μικρότερο βαθμό από ό,τι το βαλπροϊκό οξύ. Εάν παρουσιαστούν αυξήσεις των τρανσαμινασών, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης ή διακοπής του βαλπροϊκού οξέος ή προσαρμογής της δόσης της κλοβαζάμης.

Υποχώρηση των αυξήσεων των τρανσαμινασών παρατηρήθηκε με τη διακοπή της κανναβιδιόλης ή τη μείωση της κανναβιδιόλης ή/και του συγχορηγούμενου βαλπροϊκού οξέος στα δύο τρίτα περίπου των περιπτώσεων. Στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων, οι αυξήσεις των τρανσαμινασών υποχώρησαν κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία με την κανναβιδιόλη, χωρίς μείωση της δόσης.

Οι ασθενείς με επίπεδα αναφοράς τρανσαμινασών υψηλότερα του ULN είχαν υψηλότερα ποσοστά αυξήσεων των τρανσαμινασών κατά τη λήψη κανναβιδιόλη. Σε ορισμένους ασθενείς, μια συνεργιστική δράση της συγχορηγούμενης θεραπείας με βαλπροϊκό οξύ, λόγω αυξημένων τρανσαμινασών κατά την εξέταση αναφοράς, είχε ως επακόλουθο υψηλότερη επικινδυνότητα για αυξήσεις των τρανσαμινασών.

Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με διαφορετική ένδειξη που δεν αφορούσε επιληψία, 2 ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης άνω του 2πλασίου του ULN σε συνδυασμό με αυξήσεις των τρανσαμινασών. Οι αυξήσεις υποχώρησαν μετά τη διακοπή της κανναβιδιόλης.

Παρακολούθηση

Γενικά, αυξήσεις των τρανσαμινασών μεγαλύτερες του 3πλασίου του ULN παρουσία αυξημένης χολερυθρίνης χωρίς εναλλακτική εξήγηση είναι σημαντικός δείκτης πρόβλεψης βαριάς ηπατικής βλάβης. Η πρόωμη ανίχνευση αυξημένων τρανσαμινασών ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο σοβαρής έκβασης. Οι ασθενείς που κατά την αξιολόγηση αναφοράς έχουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών άνω του 3πλασίου του ULN ή αυξήσεις της χολερυθρίνης άνω του 2πλασίου του ULN θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την εκκίνηση της θεραπείας με την κανναβιδιόλη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με την κανναβιδιόλη, προσδιορίστε τα επίπεδα τρανσαμινασών (ALT και AST) και ολικής χολερυθρίνης στον ορό.

Τακτική παρακολούθηση:

Τα επίπεδα τρανσαμινασών και ολικής χολερυθρίνης στον ορό θα πρέπει να προσδιορίζονται στον 1 μήνα, στους 3 μήνες και στους 6 μήνες μετά την εκκίνηση της θεραπείας με την κανναβιδιόλη και περιοδικά στη συνέχεια ή όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μετά από αλλαγές της δόσης της κανναβιδιόλης άνω των 10 mg/kg/ημέρα ή αλλαγές (αλλαγή της δόσης ή προσθήκες) σε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν επίπτωση στο ήπαρ, αυτό το σχήμα παρακολούθησης θα πρέπει να αρχίζει από την αρχή.

Εντατικοποιημένη παρακολούθηση:

Σε ασθενείς με αναγνωρισμένες αυξήσεις της ALT ή της AST κατά την εξέταση αναφοράς και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν βαλπροϊκό οξύ θα πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα τρανσαμινασών του ορού και ολικής χολερυθρίνης στις 2 εβδομάδες, στον 1 μήνα, στους 2 μήνες, στους 3 μήνες και στους 6 μήνες μετά την εκκίνηση της θεραπείας με την κανναβιδιόλη, και στη συνέχεια περιοδικά ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Μετά από αλλαγές της δόσης της κανναβιδιόλης άνω των 10 mg/kg/ημέρα ή αλλαγές (αλλαγή της δόσης ή προσθήκες) σε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν επίπτωση στο ήπαρ, αυτό το σχήμα παρακολούθησης θα πρέπει να αρχίζει από την αρχή.

Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημεία ή συμπτώματα που υποδεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να μετρώνται άμεσα οι τρανσαμινασές και η ολική χολερυθρίνη του ορού και η θεραπεία με την κανναβιδιόλη να διακόπτεται προσωρινά ή μόνιμα, κατά περίπτωση. Η κανναβιδιόλη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών μεγαλύτερες του 3πλασίου του ULN και των επιπέδων της χολερυθρίνης μεγαλύτερες του 2πλασίου του ULN. Σε ασθενείς με διατηρούμενες αυξήσεις των τρανσαμινασών μεγαλύτερες του 5πλασίου του ULN, η θεραπεία θα πρέπει επίσης να διακόπτεται. Οι ασθενείς με παρατεταμένες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού θα πρέπει να αξιολογούνται για άλλες δυνατές αιτίες. Θα πρέπει να αξιολογείται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης τυχόν συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το ήπαρ (π.χ. βαλπροϊκό οξύ και κλοβαζάμη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπνηλία και καταστολή

Η κανναβιδιόλη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και καταστολή, οι οποίες εμφανίζονται συνηθέστερα νωρίς στη θεραπεία και ενδέχεται να μειωθούν με συνεχιζόμενη θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης

ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα κλοβαζάμη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της αλκοόλης, μπορούν να ενισχύσουν την υπνηλία και την καταστολή.

Αυξημένη συχνότητα κρίσεων

Όπως και με άλλα ΑΕΦ, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την κανναβιδιόλη ενδέχεται να παρατηρηθεί μια κλινικά συναφής αύξηση της συχνότητας των κρίσεων, η οποία ενδέχεται να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης της κανναβιδιόλης ή/και τυχόν συγχωρηγούμενων ΑΕΦ, ή διακοπή της κανναβιδιόλης, εάν η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική. Στις κλινικές δοκιμές φάσης 3 που διερευνούν το LGS, το DS και την TSC, η παρατηρηθείσα συχνότητα επιληπτικής κατάστασης ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων της κανναβιδιόλης και του εικονικού φαρμάκου.

Αυτοκτονική συμπεριφορά και ιδεασμός

Αυτοκτονική συμπεριφορά και ιδεασμός έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ΑΕΦ σε αρκετές ενδείξεις. Μια μετά - ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών με ΑΕΦ κατέδειξε μικρή αύξηση της επικινδυνότητας για αυτοκτονική συμπεριφορά και ιδεασμό. Ο μηχανισμός του κινδύνου αυτού δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν τη δυνατότητα αυξημένης επικινδυνότητας για την κανναβιδιόλη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικής συμπεριφοράς και ιδεασμού και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας. Οι ασθενείς και οι φροντιστές ασθενών θα πρέπει να συμβουλευονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης οποιωνδήποτε σημείων αυτοκτονικής συμπεριφοράς και ιδεασμού.

Μειωμένο σωματικό βάρος

Η κανναβιδιόλη μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους ή μειωμένη αύξηση του βάρους (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με LGS, DS και TSC, αυτό φάνηκε να σχετίζεται με τη δόση. Σε μερικές περιπτώσεις, το μειωμένο σωματικό βάρος αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. Πίνακα 3). Η μειωμένη όρεξη και η απώλεια βάρους ενδέχεται να οδηγήσουν σε ελαφρά μειωμένη αύξηση του ύψους. Τυχόν συνεχής απώλεια βάρους/απουσία αύξησης του βάρους θα πρέπει να ελέγχεται περιοδικά, ώστε να αξιολογηθεί εάν η θεραπεία με την κανναβιδιόλη θα πρέπει να συνεχιστεί.

Σησαμέλαιο στο σκεύασμα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει εξευγενισμένο σησαμέλαιο το οποίο μπορεί σπάνια να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

Βενζυλική αλκοόλη στο σκεύασμα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,0003 mg/ml βενζυλικής αλκοόλης που αντιστοιχούν σε 0,0026 mg ανά μέγιστη δόση του Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg ανά δόση (TSC) για έναν ενήλικα σωματικού βάρους 70 kg).

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Πληθυσμοί που δεν έχουν μελετηθεί

Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης για την TSC δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή δυσλειτουργία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επαγωγείς του CYP3A4 ή του CYP2C19

Ο ισχυρός επαγωγικός των CYP3A4/2C19 παράγοντας ριφαμικίνη (600 mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα) μείωσε τις συγκεντρώσεις πλάσματος της κανναβιδιόλης και της 7-υδροξυ-κανναβιδιόλης (7-OH-CBD, ενός ενεργού μεταβολίτη της κανναβιδιόλης) κατά περίπου 30% και 60% αντίστοιχα. Άλλοι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 ή/και του CYP2C19, όπως η καρβαμαζεπίνη, η ενζαλουταμίδα, η μιτοτάνη, το υπερικό, όταν συγχωρηγούνται με την κανναβιδιόλη, ενδέχεται επίσης να προκαλέσουν μείωση των συγκεντρώσεων της κανναβιδιόλης και της 7-OH-CBD στο πλάσμα κατά παρόμοιο ποσοστό. Αυτές οι αλλαγές ενδέχεται να έχουν ως αποτέλεσμα μείωση της αποτελεσματικότητας της κανναβιδιόλης. Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Αναστολείς των UGT

Η κανναβιδιόλη αποτελεί υπόστρωμα για τα UGT1A7, UGT1A9 και UGT2B7. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με την κανναβιδιόλη σε συνδυασμό με αναστολείς των UGT. Συνεπώς, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή, όταν συγχωρηγούνται φάρμακα που είναι γνωστοί αναστολείς αυτών των UGT. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης της κανναβιδιόλης ή/και του αναστολέα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό.

Ταυτόχρονες θεραπείες με ΑΕΦ

Η φαρμακοκινητική της κανναβιδιόλης είναι σύνθετη και ενδέχεται να προκαλεί αλληλεπιδράσεις με τις ταυτόχρονες θεραπείες ΑΕΦ. Η κανναβιδιόλη ή/και η ταυτόχρονη θεραπεία ΑΕΦ θα πρέπει, συνεπώς, να προσαρμόζονται κατά την τακτική ιατρική επίβλεψη και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Το δυναμικό για αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με άλλα συγχωρηγούμενα ΑΕΦ έχει αξιολογηθεί σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με επιληψία για την κλοβαζάμη, το βαλπροϊκό οξύ, τη στιριπεντόλη και το εβερόλιμους. Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων για άλλα ΑΕΦ, η φαινυτοΐνη και η λαμοτριγίνη αντιμετωπίζονται με βάση δεδομένα *in vitro*.

Κλοβαζάμη

Όταν η κανναβιδιόλη συγχωρηγείται με κλοβαζάμη, συμβαίνουν αμφίδρομες ΦΚ αλληλεπιδράσεις. Με βάση μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, όταν η N-απομεθυλιωμένη κλοβαζάμη (ένας ενεργός μεταβολίτης της κλοβαζάμης) συνδυάζεται με την κανναβιδιόλη, μπορούν να εμφανιστούν αυξημένα (3πλάσια έως 4πλάσια) επίπεδα της, πιθανώς μεσολαβούμενα από αναστολή του CYP2C19, χωρίς επίδραση στα επίπεδα της κλοβαζάμης. Επιπλέον, υπήρξε αυξημένη έκθεση στην 7-OH-CBD, για την οποία η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 47% (βλ. παράγραφο 5.2). Αυξημένα συστηματικά επίπεδα αυτών των δραστικών ουσιών ενδέχεται να οδηγήσουν σε αυξημένες φαρμακολογικές δράσεις και σε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Η ταυτόχρονη χρήση της κανναβιδιόλης και κλοβαζάμης αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης υπνηλίας και καταστολής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν παρουσιαστεί υπνηλία ή καταστολή, όταν με την κανναβιδιόλη συγχωρηγείται κλοβαζάμη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της κλοβαζάμης.

Βαλπροϊκό οξύ

Η ταυτόχρονη χρήση της κανναβιδιόλης και βαλπροϊκού οξέος αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων των ενζύμων τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.4). Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης παραμένει άγνωστος. Εάν παρουσιαστούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις των τρανσαμινασών, η κανναβιδιόλη ή/και το συγχωρηγούμενο βαλπροϊκό οξύ θα πρέπει να μειωθούν ή να διακοπούν σε όλους τους ασθενείς, έως ότου παρατηρηθεί αποκατάσταση των αυξήσεων των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση του

κινδύνου της συγχορήγησης άλλων ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και της κανναβιδιόλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση της κανναβιδιόλης και βαλπροϊκού οξέος αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας και τα συμβάντα μειωμένης όρεξης. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης είναι άγνωστος.

Στιριπεντόλη

Όταν η κανναβιδιόλη συνδυάστηκε με στιριπεντόλη σε μια δοκιμή σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε αύξηση των επιπέδων της στιριπεντόλης κατά 28% για τη μέγιστη μετρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και 55% για την AUC. Σε ασθενείς, ωστόσο, η επίδραση ήταν μικρότερη, με αύξηση των επιπέδων στιριπεντόλης κατά 17% στη C_{max} και κατά 30% στην AUC. Η κλινική σημαντικότητα αυτών των αποτελεσμάτων δεν έχει μελετηθεί. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

Φαινυτοΐνη

Η έκθεση στην φαινυτοΐνη ενδέχεται να είναι αυξημένη, όταν συγχορηγείται με την κανναβιδιόλη, καθώς η φαινυτοΐνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό μέσω του CYP2C9, το οποίο αναστέλλεται από την κανναβιδιόλη *in vitro*. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες που διερευνούν αυτήν την αλληλεπίδραση. Η φαινυτοΐνη έχει στενό θεραπευτικό δείκτη. Έτσι, ο συνδυασμός της κανναβιδιόλης με φαινυτοΐνη θα πρέπει να ξεκινά με προσοχή και εάν προκύψουν ζητήματα ανοχής, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της φαινυτοΐνης.

Λαμοτριγίνη

Η λαμοτριγίνη αποτελεί υπόστρωμα για τα ένζυμα UGT, συμπεριλαμβανομένου του UGT2B7 που αναστέλλεται από την κανναβιδιόλη *in vitro*. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες που διερευνούν αυτή την αλληλεπίδραση. Τα επίπεδα λαμοτριγίνης ενδέχεται να είναι αυξημένα, όταν συγχορηγείται με την κανναβιδιόλη.

Εβερόλιμους

Η συγχορήγηση της κανναβιδιόλης (12,5 mg/kg δύο φορές ημερησίως) με το εβερόλιμους (5 mg), ένα υπόστρωμα της P-gp και του CYP3A4, σε μια μελέτη υγιών εθελοντών, οδήγησε σε μια αύξηση στην έκθεση στο εβερόλιμους περίπου 2,5 φορές, τόσο για τη C_{max} όσο και για την AUC. Ο μηχανισμός για αυτήν την αλληλεπίδραση πιστεύεται ότι είναι η αναστολή της εκροής από την εντερική P-gp, που οδηγεί σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του εβερόλιμους, καθώς σε άλλη μελέτη αλληλεπιδράσεων η κανναβιδιόλη δεν επηρέασε την έκθεση στη μιδαζολάμη. Ο χρόνος ημιζωής του εβερόλιμους δεν επηρεάστηκε, επιβεβαιώνοντας την έλλειψη συστηματικών ανασταλτικών επιδράσεων της κανναβιδιόλης στη δραστηριότητα της P-gp και του CYP3A4. Όταν ξεκινάτε την κανναβιδιόλη σε ασθενείς που λαμβάνουν εβερόλιμους, παρακολουθήστε τα θεραπευτικά επίπεδα του εβερόλιμους και προσαρμόστε τη δοσολογία αντίστοιχα. Όταν ξεκινάτε το εβερόλιμους σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δοσολογία κανναβιδιόλης, συνιστάται μια χαμηλότερη δόση έναρξης του εβερόλιμους, με παρακολούθηση θεραπευτικής ουσίας.

Δυναμικό επίδρασης της κανναβιδιόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 και UGT2B7

Δεδομένα *in vivo* από χορήγηση κανναβιδιόλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (750 mg δύο φορές την ημέρα), όταν συγχορηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση καφεΐνης (200 mg), ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP1A2, κατέδειξαν αυξημένη έκθεση στην καφεΐνη κατά 15% για τη C_{max} και κατά 95% για την AUC σε σύγκριση με όταν η καφεΐνη χορηγήθηκε μόνη της. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κανναβιδιόλη αποτελεί ασθενή αναστολέα του CYP1A2. Παρόμοιες περιορισμένες αυξήσεις της έκθεσης ενδέχεται να παρατηρηθούν με άλλα ευαίσθητα υποστρώματα του CYP1A2 (π.χ. θεοφυλλίνη ή τιζανιδίνη). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν έχει μελετηθεί. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

Δεδομένα *in vitro* προβλέπουν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τα υποστρώματα του CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη, εφαβιρένζη), της γλυκουρονικής μεταφοράς της 5'-διφωσφοουριδίνης 1A9 (UGT1A9) (π.χ. διφλουνιζάλη, προποφόλη, φαινοφιβράτη) και της UGT2B7 (π.χ. γεμφιβροζίλη, μορφίνη, λοραζεπάμη), όταν συγχωρηγούνται με την κανναβιδιόλη. Προβλέπεται επίσης ότι η συγχωρήγηση της κανναβιδιόλης προκαλεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τα υποστρώματα του CYP2C8 (ρεπαγλινίδη) και του CYP2C9 (π.χ. βαρφαρίνη).

Δεδομένα *in vitro* κατέδειξαν ότι η κανναβιδιόλη αναστέλλει το CYP2C19, γεγονός το οποίο μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτό το ισόενζυμο, όπως της κλοβαζάμης και της ομεπραζόλης. Για συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2C19 ή έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης.

Λόγω της πιθανής αναστολής της ενζυματικής δραστηριότητας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των υποστρωμάτων των UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 και CYP2C9, όπως ενδείκνυται κλινικά, εάν εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, όταν συγχωρηγούνται με την κανναβιδιόλη. Λόγω του δυναμικού τόσο επαγωγής όσο και αναστολής της ενζυματικής δραστηριότητας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης των υποστρωμάτων των CYP1A2 και CYP2B6, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Αξιολόγηση in vitro της αλληλεπίδρασης με ένζυμα UGT

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η κανναβιδιόλη αποτελεί αναστρέψιμο αναστολέα της δραστηριότητας των UGT1A9 και UGT2B7 σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις. Ο μεταβολίτης 7-καρβοξυ-κανναβιδιόλη (7-COOH-CBD) αποτελεί επίσης αναστολέα της δραστηριότητας που μεσολαβείται από τα UGT1A1, UGT1A4 και UGT1A6 *in vitro*. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης των υποστρωμάτων, όταν η κανναβιδιόλη συγχωρηγείται με υποστρώματα αυτών των UGT.

Ευαίσθητα υποστρώματα της P-gp χορηγούμενα από στόματος

Η συγχωρήγηση της κανναβιδιόλης με από στόματος χορηγούμενο εβερόλιμους, ένα υπόστρομα της P-gp και του CYP3A4, έχει αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα του εβερόλιμους, πιθανώς λόγω της αναστολής της εκροής του εβερόλιμους από την εντερική P-gp. Κατά τη συγχωρήγηση με κανναβιδιόλη, ενδέχεται να προκύψουν αυξήσεις στην έκθεση σε άλλα από στόματος χορηγούμενα ευαίσθητα υποστρώματα της P-gp (π.χ. σιρόλιμους, τακρόλιμους, διγοξίνη). Κατά την από στόματος χορήγηση και συγχωρήγηση με κανναβιδιόλη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης θεραπευτικής ουσίας και μείωσης της δόσης άλλων υποστρωμάτων της P-gp.

Αιθανόλη στο σκεύασμα

Κάθε ml του Epidyolex περιέχει 79 mg αιθανόλης, που είναι ισοδύναμη με 10% v/v άνδρης αιθανόλης, δηλαδή έως 691,3 mg αιθανόλης ανά μέγιστη εφάπαξ δόση του Epidyolex (12,5 mg/kg) για έναν ενήλικα σωματικού βάρους 70 kg (9,9 mg αιθανόλης/kg). Για έναν ενήλικα σωματικού βάρους 70 kg, αυτό είναι ισοδύναμο με 17 ml μύρας ή 7 ml κρασιού ανά δόση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Διατίθενται μόνο περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της κανναβιδιόλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, η κανναβιδιόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν το δυνητικό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί σαφώς τον δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για την παρουσία της κανναβιδιόλης ή των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στο θηλάζον βρέφος ή τις επιπτώσεις στην παραγωγή γάλακτος.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικολογικές μεταβολές σε θηλάζοντα ζώα, όταν στην μητέρα χορηγήθηκε κανναβιδιόλη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν υπάρχουν μελέτες στον άνθρωπο σχετικά με την απέκκριση της κανναβιδιόλης στο ανθρώπινο γάλα. Δεδομένου ότι η κανναβιδιόλη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες και μάλλον περνάει ελεύθερα από το πλάσμα στο γάλα, ως μέτρο προφύλαξης, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σε σχέση με την επίδραση της κανναβιδιόλης στη γονιμότητα.

Με από στόματος δόση έως 150 mg/kg/ημέρα κανναβιδιόλης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών επιμύων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η κανναβιδιόλη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, διότι μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και καταστολή (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα, έως ότου αποκτήσουν επαρκή εμπειρία, ώστε να εκτιμήσουν εάν επηρεάζει δυσμενώς τις ικανότητές τους (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την κανναβιδιόλη στο συνιστώμενο εύρος δόσεων 10 έως 25 mg/kg/ημέρα παρατίθενται παρακάτω.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι υπνηλία, μειωμένη όρεξη, διάρροια, πυρεξία, κόπωση και έμετος.

Η πιο συχνή αιτία διακοπής της θεραπείας ήταν αύξηση των τρανσαμινασών.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την κανναβιδιόλη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Πνευμονία ^a , ουρολοίμωξη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Όρεξη μειωμένη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Ευερεθιστότητα, επιθετικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Υπνηλία ^α
	Συχνές	Λήθαργος, κρίση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, έμετος
	Συχνές	Ναυτία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Αυξημένη AST, αυξημένη ALT, αυξημένη GGT
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία, κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο

^α Ομαδοποιημένοι όροι: **Πνευμονία:** Πνευμονία, πνευμονία RSV, μυκοπλασματική πνευμονία, αδενοϊκή πνευμονία, ιική πνευμονία, πνευμονία από αναρρόφηση· **Υπνηλία:** Υπνηλία, καταστολή.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ηπατοκυτταρική βλάβη

Η κανναβιδιόλη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενες με τη δόση αυξήσεις των ALT και AST (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ελεγχόμενες μελέτες για το LGS, το DS (όπου λαμβάνονταν 10 ή 20 mg/kg/ημέρα) και την TSC (όπου λαμβάνονταν 25 mg/kg/ημέρα), η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων της ALT άνω του 3πλάσιου του ULN ήταν 12% στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με την κανναβιδιόλη, συγκρινόμενο με < 1% σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Λιγότεροι από το 1% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με την κανναβιδιόλη είχαν επίπεδα ALT ή AST υψηλότερα του 20πλάσιου του ULN. Έχουν υπάρξει περιπτώσεις στις οποίες οι αυξήσεις των τρανσαμινασών συσχετίστηκαν με νοσηλεία σε ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη.

Παράγοντες κινδύνου για ηπατοκυτταρική βλάβη

Συγχορήγηση βαλπροϊκού οξέος και κλοβαζάμης, δόση της κανναβιδιόλης και αυξημένες τρανσαμινάσες κατά την εξέταση αναφοράς

Συγχορήγηση βαλπροϊκού οξέος και κλοβαζάμης

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με την κανναβιδιόλη και λάμβαναν δόσεις 10, 20 και 25 mg/kg/ημέρα, η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων της ALT μεγαλύτερων του 3πλάσιου του ULN ήταν 23% σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα τόσο βαλπροϊκό οξύ όσο και κλοβαζάμη, 19% σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα βαλπροϊκό οξύ (χωρίς κλοβαζάμη), 3% σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα κλοβαζάμη (χωρίς βαλπροϊκό οξύ) και 3% σε ασθενείς που δεν λάμβαναν κανένα από τα δύο φάρμακα.

Δόση

Αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες του 3πλάσιου του ULN αναφέρθηκαν στο 15% των ασθενών που λάμβαναν κανναβιδιόλη 20 ή 25 mg/kg/ημέρα συγκρινόμενο με το 3% στους ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη 10 mg/kg/ημέρα.

Στην ελεγχόμενη μελέτη για την TSC, ο κίνδυνος αυξήσεων της ALT ήταν υψηλότερος σε δόσεις υψηλότερες των 25 mg/kg/ημέρα.

Αυξημένες τρανσαμινάσες κατά την εξέταση αναφοράς

Σε ελεγχόμενες δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1) σε ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη 20 ή 25 mg/kg/ημέρα, η συχνότητα εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία αυξήσεων της ALT μεγαλύτερων του

3πλασίου του ULN ήταν 29% (80% των ασθενών αυτών λάμβαναν βαλπροϊκό οξύ), όταν η ALT ήταν υψηλότερη του ULN κατά την εξέταση αναφοράς, συγκρινόμενη με 12% (89% των ασθενών αυτών λάμβαναν βαλπροϊκό οξύ), όταν η ALT ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους κατά την εξέταση αναφοράς. Συνολικά το 5% των ασθενών (όλοι αυτοί οι ασθενείς λάμβαναν βαλπροϊκό οξύ) που λάμβαναν κανναβιδιόλη 10 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες του 3πλασίου του ULN, όταν η ALT ήταν υψηλότερη του ULN κατά την εξέταση αναφοράς, συγκρινόμενο με 3% (όλοι αυτοί οι ασθενείς λάμβαναν βαλπροϊκό οξύ), όταν η ALT ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους κατά την εξέταση αναφοράς.

Υπνηλία και καταστολή

Σε ελεγχόμενες δοκιμές με την κανναβιδιόλη στο LGS, το DS και την TSC έχουν παρατηρηθεί συμβάντα υπνηλίας και καταστολής (συμπεριλαμβανομένου του λήθαργου) (βλ. παράγραφο 4.4), συμπεριλαμβανομένου του 29% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με την κανναβιδιόλη (30% των ασθενών που λάμβαναν κανναβιδιόλη 20 ή 25 mg/kg/ημέρα και 27% των ασθενών που λάμβαναν κανναβιδιόλη 10 mg/kg/ημέρα). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε δόσεις άνω των 25 mg/kg/ημέρα στην ελεγχόμενη μελέτη για την TSC. Το ποσοστό υπνηλίας και καταστολής (συμπεριλαμβανομένου του λήθαργου) ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα κλοβαζάμη (43% στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με την κανναβιδιόλη και λάμβαναν κλοβαζάμη, σε σύγκριση με 14% στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με την κανναβιδιόλη και δεν λάμβαναν κλοβαζάμη).

Κρίσεις

Στην ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με TSC, σε δόσεις άνω των 25 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε μια αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων που συσχετίστηκαν με επιδείνωση των κρίσεων. Παρότι δεν τεκμηριώθηκε σαφές μοτίβο, τα ανεπιθύμητα συμβάντα αντικατόπτριζαν αυξημένη συχνότητα ή ένταση των κρίσεων ή νέους τύπους κρίσης. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που συσχετίστηκαν με επιδείνωση των κρίσεων ήταν 11% για τους ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη 25 mg/kg/ημέρα και 18% για τους ασθενείς που λάμβαναν δόσεις κανναβιδιόλης μεγαλύτερες από 25 mg/kg/ημέρα, σε σύγκριση με 9% στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Μειωμένο σωματικό βάρος

Η κανναβιδιόλη μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους ή μειωμένη αύξηση του βάρους (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με LGS, DS και TSC, η μείωση του βάρους φάνηκε να σχετίζεται με τη δόση, με 21% των ασθενών που λάμβαναν κανναβιδιόλη 20 ή 25 mg/kg/ημέρα να εμφανίζουν μείωση του βάρους $\geq 5\%$, συγκρινόμενο με 7% των ασθενών που λάμβαναν κανναβιδιόλη 10 mg/kg/ημέρα. Σε μερικές περιπτώσεις, το μειωμένο σωματικό βάρος αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. Πίνακα 3 παραπάνω). Η μειωμένη όρεξη και η απώλεια βάρους ενδέχεται να έχουν ως επακόλουθο ελαφρά μειωμένη αύξηση του ύψους.

Διάρροια

Η κανναβιδιόλη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενη με τη δόση διάρροια. Σε ελεγχόμενες δοκιμές στο LGS και το DS, η συχνότητα της διάρροιας ήταν 13% στους ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη 10 mg/kg/ημέρα και 21% στους ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη 20 mg/kg/ημέρα, σε σύγκριση με 10% στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε μια ελεγχόμενη δοκιμή στην TSC, η συχνότητα της διάρροιας ήταν 31% στους ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη 25 mg/kg/ημέρα και 56% στους ασθενείς που λάμβαναν δόσεις κανναβιδιόλης μεγαλύτερες από 25 mg/kg/ημέρα, σε σύγκριση με 25% στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στις κλινικές δοκιμές, η πρώτη εκδήλωση της διάρροιας σημειωνόταν κατά κανόνα στις πρώτες 6 εβδομάδες της θεραπείας με κανναβιδιόλη. Η διάμεση διάρκεια της διάρροιας ήταν 8 ημέρες. Η διάρροια οδήγησε σε μείωση της δόσης κανναβιδιόλης στο 10% των ασθενών, σε προσωρινή διακοπή της δόσης στο 1% των ασθενών και σε μόνιμη διακοπή στο 2% των ασθενών.

Αιματολογικές ανωμαλίες

Η κανναβιδιόλη μπορεί να προκαλέσει μειώσεις της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Σε ασθενείς με LGS, DS και TSC, η μέση μείωση της αιμοσφαιρίνης από τη μέτρηση αναφοράς έως το τέλος της

θεραπείας ήταν $-0,36 \text{ g/dl}$ στους ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη 10, 20 ή 25 mg/kg/ημέρα. Παρατηρήθηκε επίσης μια αντίστοιχη μείωση του αιματοκρίτη, με μέση μεταβολή $-1,3\%$ στους ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη.

Είκοσι επτά τοις εκατό (27%) των ασθενών που λάμβαναν κανναβιδιόλη και είχαν LGS και DS και 38% των ασθενών που λάμβαναν κανναβιδιόλη (25 mg/kg/ημέρα) και είχαν TSC ανέπτυξαν νέα εργαστηριακά οριζόμενη αναιμία κατά τη διάρκεια της μελέτης (οριζόμενη ως φυσιολογική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης κατά την αξιολόγηση αναφοράς, με αναφερόμενη τιμή χαμηλότερη του κάτω ορίου του φυσιολογικού σε μεταγενέστερο χρονικό σημείο).

Αυξήσεις της κρεατινίνης

Η κανναβιδιόλη μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού. Ο μηχανισμός δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα. Σε ελεγχόμενες μελέτες σε υγιείς ενήλικες και σε ασθενείς με LGS, DS και TSC, παρατηρήθηκε αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά 10% περίπου εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της λήψης κανναβιδιόλη. Η αύξηση ήταν αναστρέψιμη στους υγιείς ενήλικες. Η αναστρεψιμότητα δεν αξιολογήθηκε σε μελέτες για το LGS, το DS ή την TSC.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης είναι περιορισμένη. Ήπια διάρροια και υπνηλία έχουν αναφερθεί σε υγιείς ενήλικες συμμετέχοντες που έλαβαν μία εφάπαξ δόση 6.000 mg· αυτό ισοδυναμεί με δόση άνω των 85 mg/kg για έναν ενήλικα σωματικού βάρους 70 kg. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν μετά την ολοκλήρωση της μελέτης.

Διαχείριση της υπερδοσολογίας

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και να χορηγείται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX24

Μηχανισμός δράσης

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η κανναβιδιόλη ασκεί τις σπασμολυτικές δράσεις της στον άνθρωπο είναι άγνωστοι. Η κανναβιδιόλη δεν ασκεί την σπασμολυτική δράση της μέσω αλληλεπίδρασης με υποδοχείς κανναβιδιόλης. Η κανναβιδιόλη μειώνει τη νευρωνική υπερδιεγερσιμότητα μέσω ρύθμισης του ενδοκυτταρικού ασβεστίου μέσω των καναλιών συζευγμένου με πρωτεΐνη G υποδοχέα 55 (GPR55) και μεταβατικού δυναμικού υποδοχέα βανιλλοειδών 1 (TRPV-1), καθώς και ρύθμιση της μεσολαβούμενης από την αδενοσίνη σηματοδότησης μέσω αναστολής της κυτταρικής πρόσληψης αδενοσίνης μέσω του εξισορροπητικού μεταφορέα νουκλεοσιδίων 1 (ENT-1).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς, υφίσταται δυνητικά προσθετική σπασμολυτική δράση από την αμφίδρομη φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της κανναβιδιόλης και της κλοβαζάμης, η οποία επιφέρει αυξήσεις των κυκλοφορούντων επιπέδων των αντίστοιχων δραστικών μεταβολιτών τους, 7-OH-CBD (περίπου 1,5πλάσια) και N-CLB (περίπου 3πλάσια) (βλ. παραγράφους 4.5, 5.1 και 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με σύνδρομο Lennox-Gastaut (LGS)

Η αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης για την επικουρική θεραπεία κρίσεων συσχετιζόμενων με το σύνδρομο Lennox-Gastaut (LGS) αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες παράλληλων ομάδων (GWPCARE3 και GWPCARE4). Κάθε μελέτη αποτελούνταν από μια περίοδο αναφοράς 4 εβδομάδων, μια περίοδο τιτλοποίησης 2 εβδομάδων και μια περίοδο συντήρησης 12 εβδομάδων. Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 15 έτη και ποσοστό 94% λάμβανε 2 ή περισσότερα συγχορηγούμενα ΑΕΦ (σΑΕΦ) κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα σΑΕΦ (> 25% των ασθενών) και στις δύο δοκιμές ήταν το βαλπροϊκό οξύ, η κλοβαζάμη, η λαμοτριγίνη, η λεβιτιρακετάμη και η ρουφιναμίδη. Περίπου 50% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα κλοβαζάμη. Η πλειονότητα των ασθενών που δεν λάμβαναν κλοβαζάμη είχε προηγουμένως λάβει και στη συνέχεια διακόψει θεραπεία με κλοβαζάμη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μεταβολή από την τιμή αναφοράς σε αστατικές κρίσεις ανά 28 ημέρες κατά τη διάρκεια τις περιόδου θεραπείας για την ομάδα της κανναβιδιόλης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι αστατικές κρίσεις ορίστηκαν ως ατονικές, τονικές ή τονικοκλονικές κρίσεις που οδήγησαν ή θα μπορούσαν να είχαν οδηγήσει σε πτώση ή τραυματισμό. Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό ασθενών με μείωση της συχνότητας των αστατικών κρίσεων κατά τουλάχιστον 50%, η ποσοστιαία μεταβολή της ολικής συχνότητας κρίσεων από την τιμή αναφοράς και η γενική εντύπωση συμμετέχοντα/φροντιστή για τη μεταβολή από την τελευταία επίσκεψη (ΓΕΜΣ/Φ).

Αναλύσεις υποομάδων διενεργήθηκαν για πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των σΑΕΦ. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποομάδων ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με κλοβαζάμη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία χωρίς κλοβαζάμη, υπέδειξαν ότι υφίσταται εναπομένουσα στατιστική αβεβαιότητα αναφορικά με το θεραπευτικό αποτέλεσμα της κανναβιδιόλης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν κλοβαζάμη. Σε αυτόν τον πληθυσμό, η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ο Πίνακας 4 συνοψίζει το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ποσοστιαίας μείωσης των αστατικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς και το βασικό δευτερεύον μέτρο του ποσοστού των ασθενών με τουλάχιστον 50% μείωση της συχνότητας αστατικών κρίσεων, καθώς και αποτελέσματα της ανάλυσης υποομάδων για αυτά τα μέτρα έκβασης σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση κλοβαζάμης.

Πίνακας 4: Πρωτεύον και βασικό δευτερεύον μέτρο έκβασης ανταποκρινόμενων $\geq 50\%$ και ανάλυση υποομάδων στις μελέτες για το LGS

		Σύνολο	N	Υποομάδα με κλοβαζάμη	N
ΑΣΤΑΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ ΑΝΑ 28 ΗΜΕΡΕΣ					
Ποσοστιαία μείωση από την τιμή αναφοράς^α					
GWPCARE3	Εικ. φάρμακο	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg/ημ.	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg/ημ.	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Εικ. φάρμακο	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg/ημ.	43,9%	86	62,4%	42
Διαφορά ή ποσοστιαία μείωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI), τιμή p^β					
GWPCARE3	10 mg/kg/ημ.	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%, 49,2%) p = 0,0355 ^γ	
	20 mg/kg/ημ.	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%, 66,8%) p < 0,0001 ^γ	
GWPCARE4	20 mg/kg/ημ.	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%, 59,6%) p < 0,0001 ^γ	
$\geq 50\%$ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ (ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΩΝ)					
Ποσοστό ανταποκρινόμενων κατά $\geq 50\%$, τιμή p^δ					
GWPCARE3	Εικ. φάρμακο	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg/ημ.	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 ^γ	37
	20 mg/kg/ημ.	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 ^γ	36
GWPCARE4	Εικ. φάρμακο	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg/ημ.	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 ^γ	42

CI = διάστημα εμπιστοσύνης 95%

^α Τα δεδομένα για τον συνολικό πληθυσμό παρουσιάζονται ως διάμεση ποσοστιαία μείωση από την τιμή αναφοράς. Τα δεδομένα για την υποομάδα με κλοβαζάμη παρουσιάζονται ως ποσοστιαία μείωση από την τιμή αναφοράς υπολογισμένη με ανάλυση αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης.

^β Τα συνολικά δεδομένα παρουσιάζονται ως εκτιμώμενη διάμεση διαφορά και τιμή p από έλεγχο αθροίσματος διατάξεων του Wilcoxon. Τα δεδομένα για την υποομάδα με κλοβαζάμη έχουν υπολογιστεί με ανάλυση αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης.

^γ Ονομαστική τιμή p.

^δ Η συνολική τιμή p βασίζεται σε έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel. Οι ονομαστικές τιμές p για την υποομάδα με κλοβαζάμη βασίζονται σε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης.

Επιπρόσθετα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης στην υποομάδα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με συγχρηγούμενη κλοβαζάμη

Η κανναβιδιόλη συσχετίστηκε με αύξηση του ποσοστού των ασθενών που παρουσίασαν υψηλότερη ή ίση με 75% μείωση της συχνότητας αστατικών κρίσεων κατά την περίοδο της θεραπείας σε κάθε δοκιμή (11% 10 mg/kg/ημέρα κανναβιδιόλη, 31% έως 36% 20 mg/kg/ημέρα κανναβιδιόλη, 3% έως 7% εικονικό φάρμακο).

Σε κάθε δοκιμή, οι ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη παρουσίασαν μεγαλύτερη διάμεση ποσοστιαία μείωση των συνολικών κρίσεων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (53% 10 mg/kg/ημέρα, 64% έως 66% 20 mg/kg/ημέρα, 25% για κάθε ομάδα εικονικού φαρμάκου).

$p = 0,0025$ για τα 10 mg/kg/ημέρα και $p < 0,0001$ για κάθε ομάδα 20 mg/kg/ημέρα έναντι του εικονικού φαρμάκου).

Μεγαλύτερες βελτιώσεις της συνολικής κατάστασης, όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία γενικής εντύπωσης για τη μεταβολή κατά την τελευταία επίσκεψη, αναφέρθηκαν από τους φροντιστές και τους ασθενείς με αμφοτέρως τις δόσεις της κανναβιδιόλης (76% 10 mg/kg/ημέρα, 80% για κάθε ομάδα 20 mg/kg/ημέρα, 31% έως 46% με εικονικό φάρμακο· $p = 0,0005$ για τα 10 mg/kg/ημέρα και $p < 0,0001$ και 0,0003 για τα 20 mg/kg/ημέρα έναντι του εικονικού φαρμάκου).

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η κανναβιδιόλη συσχετίστηκε με αύξηση του αριθμού των ημερών χωρίς αστατική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε κάθε δοκιμή, ισοδύναμη με 3,3 ημέρες ανά 28 ημέρες (10 mg/kg/ημέρα) και 5,5 έως 7,6 ημέρες ανά 28 ημέρες (20 mg/kg/ημέρα).

Επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με σύνδρομο Dravet

Η αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης για την επικουρική θεραπεία κρίσεων συσχετιζόμενων με το σύνδρομο Dravet (DS) αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες παράλληλων ομάδων (GWPCARE2 και GWPCARE1). Κάθε μελέτη αποτελούνταν από μια περίοδο αναφοράς 4 εβδομάδων, μια περίοδο τιτλοποίησης 2 εβδομάδων και μια περίοδο συντήρησης 12 εβδομάδων. Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν τα 9 έτη και ποσοστό 94% λάμβανε 2 ή περισσότερα σΑΕΦ κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα σΑΕΦ (> 25% των ασθενών) και στις δύο δοκιμές ήταν το βαλπροϊκό οξύ, η κλοβαζάμη, η στιριπεντόλη και η λεβετιρακετάμη. Περίπου 65% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα κλοβαζάμη. Η πλειονότητα των ασθενών που δεν λάμβαναν κλοβαζάμη είχε προηγουμένως λάβει και στη συνέχεια διακόψει θεραπεία με κλοβαζάμη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στη συχνότητα σπασμωδικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (από την ημέρα 1 έως το τέλος της αξιολογήσιμης περιόδου) σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς (GWPCARE2) και η ποσοστιαία μεταβολή από την τιμή αναφοράς σπασμωδικών κρίσεων ανά 28 ημέρες κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (GWPCARE1) για τις ομάδες της κανναβιδιόλης σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου. Οι σπασμωδικές κρίσεις ορίστηκαν ως οι ατονικές, τονικές, κλονικές και τονικοκλονικές κρίσεις. Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για την GWPCARE2 ήταν το ποσοστό ασθενών με μείωση της συχνότητας των σπασμωδικών κρίσεων κατά τουλάχιστον 50%, η μεταβολή της ολικής συχνότητας κρίσεων και η γενική εντύπωση του φροντιστή για τη μεταβολή από την τελευταία επίσκεψη (ΓΕΜΦ). Το βασικό δευτερεύον σημείο για την GWPCARE1 ήταν το ποσοστό ασθενών με μείωση της συχνότητας σπασμωδικών κρίσεων κατά τουλάχιστον 50%.

Αναλύσεις υποομάδων διενεργήθηκαν για πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των σΑΕΦ. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποομάδων ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με κλοβαζάμη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία χωρίς κλοβαζάμη, υπέδειξαν ότι υφίσταται εναπομένουσα στατιστική αβεβαιότητα αναφορικά με το θεραπευτικό αποτέλεσμα της κανναβιδιόλης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν κλοβαζάμη. Σε αυτόν τον πληθυσμό, η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ο Πίνακας 5 συνοψίζει το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ποσοστιαίας μείωσης των σπασμωδικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς και το βασικό δευτερεύον μέτρο του ποσοστού των ασθενών με τουλάχιστον 50% μείωση της συχνότητας σπασμωδικών κρίσεων, καθώς και αποτελέσματα της ανάλυσης υποομάδων για αυτά τα μέτρα έκβασης σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση κλοβαζάμης.

Πίνακας 5: Πρωτεύον και βασικό δευτερεύον μέτρο έκβασης ανταποκρινόμενων $\geq 50\%$ και ανάλυση υποομάδων στις μελέτες για το DS

		Σύνολο	N	Υποομάδα με κλοβαζάμη	N
ΣΠΑΣΜΩΔΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ ΑΝΑ 28 ΗΜΕΡΕΣ					
Ποσοστιαία μείωση από την τιμή αναφοράς^α					
GWPCARE2	Εικ. φάρμακο	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg/ημ.	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg/ημ.	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Εικ. φάρμακο	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg/ημ.	38,9%	61	53,6%	40
Διαφορά ή ποσοστιαία μείωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI), τιμή p^β					
GWPCARE2	10 mg/kg/ημ.	29,8% (8,4%, 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%, 54,5%) p = 0,0042 ^γ	
	20 mg/kg/ημ.	25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%, 50,4%) p = 0,0297 ^γ	
GWPCARE1	20 mg/kg/ημ.	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p = 0,0032 ^γ	
$\geq 50\%$ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΣΠΑΣΜΩΔΙΚΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ (ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΩΝ)					
Ποσοστό ανταποκρινόμενων κατά $\geq 50\%$, τιμή p^δ					
GWPCARE2	Εικ. φάρμακο	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg/ημ.	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^γ	45
	20 mg/kg/ημ.	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^γ	40
GWPCARE1	Εικ. φάρμακο	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg/ημ.	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^γ	40

CI = διάστημα εμπιστοσύνης 95%

^α Για τη μελέτη GWPCARE1, τα συνολικά δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεση ποσοστιαία μείωση από την τιμή αναφοράς. Τα δεδομένα για τη μελέτη GWPCARE2 και για την υποομάδα με κλοβαζάμη παρουσιάζονται ως ποσοστιαία μείωση από την τιμή αναφοράς υπολογισμένη με ανάλυση αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης.

^β Για τη μελέτη GWPCARE1, τα συνολικά δεδομένα παρουσιάζονται ως εκτιμώμενη διάμεση διαφορά και τιμή p από έλεγχο αθροίσματος διατάξεων του Wilcoxon. Τα δεδομένα για τη μελέτη GWPCARE2 και για την υποομάδα με κλοβαζάμη έχουν υπολογιστεί με ανάλυση αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης.

^γ Ονομαστική τιμή p.

^δ Η συνολική τιμή p βασίζεται σε έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel. Οι ονομαστικές τιμές p για την υποομάδα με κλοβαζάμη βασίζονται σε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης.

Επιπρόσθετα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης στην υποομάδα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με συγχρηγούμενη κλοβαζάμη

Η κανναβιδιόλη συσχετίστηκε με αύξηση του ποσοστού των ασθενών που παρουσίασαν υψηλότερη ή ίση με 75% μείωση της συχνότητας σπασμωδικών κρίσεων κατά την περίοδο της θεραπείας σε κάθε δοκιμή (36% 10 mg/kg/ημέρα κανναβιδιόλη, 25% για κάθε ομάδα 20 mg/kg/ημέρα κανναβιδιόλης, 10% έως 13% εικονικό φάρμακο).

Σε κάθε δοκιμή, οι ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη παρουσίασαν μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση των συνολικών κρίσεων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (66% 10 mg/kg/ημέρα, 54% έως 58% 20 mg/kg/ημέρα, 27% έως 41% εικονικό φάρμακο· p = 0,0003 για τα 10 mg/kg/ημέρα και p = 0,0341 και 0,0211 για τα 20 mg/kg/ημέρα έναντι του εικονικού φαρμάκου).

Μεγαλύτερες βελτιώσεις της συνολικής κατάστασης, όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία γενικής εντύπωσης για τη μεταβολή κατά την τελευταία επίσκεψη, αναφέρθηκαν από τους φροντιστές και τους ασθενείς με αμφοτέρως τις δόσεις της κανναβιδιόλης (73% 10 mg/kg/ημέρα, 62% έως 77% 20 mg/kg/ημέρα, 30% έως 41% εικονικό φάρμακο· $p = 0,0009$ για τα 10 mg/kg/ημέρα και $p = 0,0018$ και $0,0136$ για τα 20 mg/kg/ημέρα έναντι του εικονικού φαρμάκου).

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η κανναβιδιόλη συσχετίστηκε με αύξηση του αριθμού των ημερών χωρίς σπασμωδική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε κάθε δοκιμή, ισοδύναμη με 2,7 ημέρες ανά 28 ημέρες (10 mg/kg/ημέρα) και 1,3 έως 2,2 ημέρες ανά 28 ημέρες (20 mg/kg/ημέρα).

Ενήλικος πληθυσμός

Ο πληθυσμός ασθενών με DS στις μελέτες GWPCARE2 και GWPCARE1 αποτελούνταν κατά κύριο λόγο από παιδιατρικούς ασθενείς με μόνο 5 ενήλικους ασθενείς, οι οποίοι ήταν ηλικίας 18 ετών (1,6%) και, συνεπώς, συλλέχθηκαν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα στον ενήλικο πληθυσμό με DS.

Ανταπόκριση στη δόση

Δεδομένου ότι δεν υπήρξε συνεπής ανταπόκριση μεταξύ των 10 mg/kg/ημέρα και των 20 mg/kg/ημέρα στις μελέτες για τα LGS και DS, η κανναβιδιόλη θα πρέπει να τιτλοποιείται αρχικά στη συνιστώμενη δόση συντήρησης των 10 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.2). Σε μεμονωμένους ασθενείς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο τιτλοποίησης έως μια μέγιστη δόση 20 mg/kg/ημέρα με βάση τη σχέση οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεδομένα ανοικτής επισήμανσης

Συνολικά στις δύο τυχαιοποιημένες μελέτες για το LGS, το 99,5% των ασθενών (N = 366) που ολοκλήρωσαν τις μελέτες εντάχθηκαν στη μακροχρόνια συμπληρωματική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, (GWPCARE5). Στην υποομάδα των ασθενών με LGS που έλαβαν θεραπεία με συγχωρηγούμενη κλοβαζάμη για 37 έως 48 εβδομάδες (N = 168), η διάμεση ποσοστιαία μείωση της συχνότητας αστατικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς ήταν 71% κατά τις εβδομάδες 1-12 (N = 168), που διατηρήθηκε έως τις εβδομάδες 37-48, με διάμεση ποσοστιαία μείωση της συχνότητας αστατικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς 62%.

Συνολικά στις δύο τυχαιοποιημένες μελέτες για το DS, το 97,7% των ασθενών (N = 315) που ολοκλήρωσαν τις μελέτες εντάχθηκαν στην GWPCARE5. Στην υποομάδα των ασθενών με DS που έλαβαν θεραπεία με συγχωρηγούμενη κλοβαζάμη για 37 έως 48 εβδομάδες (N = 148), η διάμεση ποσοστιαία μείωση της συχνότητας σπασμωδικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς ήταν 64% κατά τις εβδομάδες 1-12 (N = 148), που διατηρήθηκε έως τις εβδομάδες 37-48, με διάμεση ποσοστιαία μείωση της συχνότητας σπασμωδικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς 58%.

Επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με οζώδη σκλήρυνση (TSC)

Η αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης (25 και 50 mg/kg/ημέρα) για την επικουρική θεραπεία κρίσεων συσχετιζόμενων με την TSC αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων (GWPCARE6). Η μελέτη αποτελούνταν από μια περίοδο αναφοράς 4 εβδομάδων, μια περίοδο τιτλοποίησης 4 εβδομάδων και μια περίοδο συντήρησης 12 εβδομάδων (περίοδος θεραπείας και κύριας αξιολόγησης 16 εβδομάδων).

Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 14 έτη και όλοι οι ασθενείς πλην ενός λάμβαναν ένα ή περισσότερα συγχωρηγούμενα ΑΕΦ (σΑΕΦ) κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα σΑΕΦ (> 25% των ασθενών) ήταν το βαλπροϊκό οξύ (45%), η βιγαμπατρίνη (33%), η λεβετιρακετάμη (29%) και η κλοβαζάμη (27%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στον αριθμό των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (συντήρηση και τιτλοποίηση) σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς για την ομάδα της κανναβιδιόλης σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου. Ως συσχετιζόμενες με την TSC κρίσεις ορίστηκαν οι εστιακές κινητικές κρίσεις χωρίς έκπτωση της συνείδησης ή των αισθήσεων, οι εστιακές κρίσεις με έκπτωση της συνείδησης ή των αισθήσεων, οι

εστιακές κρίσεις που εξελίσσονται σε αμφοτερόπλευρες γενικευμένες σπασμωδικές κρίσεις και οι γενικευμένες κρίσεις (τονικοκλονικές, τονικές, κλονικές ή ατονικές κρίσεις). Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό ασθενών με μείωση της συχνότητας των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων κατά τουλάχιστον 50%, η γενική εντύπωση συμμετέχοντα/φροντιστή για τη μεταβολή στην τελευταία επίσκεψη και η ποσοστιαία μεταβολή της ολικής συχνότητας κρίσεων από την τιμή αναφοράς.

Καταδείχθηκε ότι η κανναβιδιόλη των 50 mg/kg/ημέρα έχει παρόμοιο επίπεδο μείωσης των κρίσεων με τα 25 mg/kg/ημέρα. Ωστόσο, αυτή η δόση συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τα 25 mg/kg/ημέρα και κατά συνέπεια η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 25 mg/kg/ημέρα.

Ο Πίνακας 6 συνοψίζει το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ποσοστιαίας μείωσης των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων από την τιμή αναφοράς και το βασικό δευτερεύον μέτρο του ποσοστού των ασθενών με τουλάχιστον 50% μείωση της συχνότητας των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων για τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 25 mg/kg/ημέρα.

Πίνακας 6: Πρωτεύον και βασικό δευτερεύον μέτρο έκβασης ανταποκρινόμενων $\geq 50\%$ στη μελέτη TSC (συνολικός πληθυσμός ασθενών)

	<i>Μελέτη GWPCARE6</i>	
	Κανναβιδιόλη 25 mg/kg/ημέρα (n = 75)	Εικονικό φάρμακο (n = 76)
<i>Πρωτεύον καταληκτικό σημείο – Ποσοστιαία μείωση στη συχνότητα των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων^α</i>		
<i>Κρίσεις συσχετιζόμενες με την TSC % μείωσης από την τιμή αναφοράς</i>	48,6%	26,5%
<i>Ποσοστιαία μείωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο</i>		
	30,1%	
95% CI	13,9%, 43,3%	
Τιμή p	0,0009	
<i>Βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο – $\geq 50\%$ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων (ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΩΝ)</i>		
Ποσοστό ασθενών με μείωση $\geq 50\%$	36%	22,4%
Τιμή p ^β	0,0692	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

^α Τα δεδομένα για τη μελέτη GWPCARE6 παρουσιάζονται ως ποσοστιαία μείωση από την τιμή αναφοράς υπολογισμένη με ανάλυση αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης.

^β Η συνολική τιμή p βασίζεται σε έλεγχο Cochran Mantel Haenszel.

Αναλύσεις υποομάδων με και χωρίς θεραπεία με κλοβαζάμη

Στη μελέτη GWPCARE6, το 22,7% των ασθενών με TSC στην ομάδα των 25 mg/kg/ημέρα και το 32,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου λάμβαναν ταυτόχρονα κλοβαζάμη. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποομάδων αναφορικά με τη χρήση κλοβαζάμης κατέδειξαν προσθετικές σπασμολυτικές δράσεις της κανναβιδιόλης παρουσία κλοβαζάμης.

Στην υποομάδα των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με συγχρηγούμενη κλοβαζάμη, οι ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη 25 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν μείωση κατά 61,1% από την τιμή αναφοράς στη συχνότητα των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων σε σύγκριση με μείωση κατά 27,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με βάση ανάλυση αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η κανναβιδιόλη συσχετίστηκε με μείωση κατά

46,6% (ονομαστική τιμή $p = 0,0025$) των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων (95% CI: 20,0%, 64,4%).

Στην υποομάδα των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία χωρίς συγχορηγούμενη κλοβαζάμη, οι ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη 25 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν μείωση κατά 44,4% από την τιμή αναφοράς στη συχνότητα των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων σε σύγκριση με μείωση κατά 26,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με βάση ανάλυση αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η κανναβιδιόλη συσχετίστηκε με μείωση κατά 24,7% (ονομαστική τιμή $p = 0,0242$) των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων (95% CI: 3,7%, 41,1%).

Επιπρόσθετα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης για την κανναβιδιόλη 25 mg/kg/ημέρα (συνολικός πληθυσμός ασθενών)

Η κανναβιδιόλη συσχετίστηκε με αύξηση του ποσοστού των συμμετεχόντων (16,0%) που παρουσίασαν υψηλότερη ή ίση με μείωση κατά 75% της συχνότητας των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων κατά την περίοδο της θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0%).

Οι ασθενείς που λάμβαναν κανναβιδιόλη παρουσίασαν μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση των συνολικών κρίσεων (48,1%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (26,9%).

Από τους φροντιστές και τους ασθενείς αναφέρθηκαν βαθμολογίες γενικής εντύπωσης για τη μεταβολή κατά την τελευταία επίσκεψη. Το 68,6% των ασθενών στην ομάδα της κανναβιδιόλης έναντι του 39,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασε βελτίωση.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η κανναβιδιόλη συσχετίστηκε με αύξηση του αριθμού των ημερών χωρίς συσχετιζόμενη με την TSC κρίση κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, ισοδύναμη με 2,82 ημέρες ανά 28 ημέρες.

Η επίδραση της κανναβιδιόλης στους βρεφικούς/επιληπτικούς σπασμούς που συσχετίζονται με την TSC δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως.

Δεδομένα ανοικτής επισήμανσης

Από τους 201 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη GWPCARE6, το 99,0% (199 ασθενείς) εντάχθηκαν στη συμπληρωματική μελέτη ανοικτής επισήμανσης. Στη συμπληρωματική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, η διάμεση ποσοστιαία μείωση της συχνότητας των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων από την τιμή αναφοράς ήταν 61% κατά τις εβδομάδες 1–12 ($N = 199$), που διατηρήθηκε έως τις εβδομάδες 37–48, με διάμεση ποσοστιαία μείωση της συχνότητας των συσχετιζόμενων με την TSC κρίσεων 68% από την τιμή αναφοράς.

Κατάχρηση

Σε μια μελέτη του δυναμικού κατάχρησης στον άνθρωπο, οξεία χορήγηση της κανναβιδιόλης σε μη εξαρτημένους, ενήλικους χρήστες ουσιών αναψυχής σε θεραπευτικές και υπερθεραπευτικές δόσεις επήγγε μικρές αποκρίσεις σε θετικά υποκειμενικά μέτρα όπως η «αρέσκεια προς την ουσία» (Drug Liking) και η «επανάληψη λήψης ουσίας» (Take Drug Again). Σε σύγκριση με τη δροναβινόλη (συνθετική THC) και την αλπραζολάμη, η κανναβιδιόλη έχει χαμηλό δυναμικό κατάχρησης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την κανναβιδιόλη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία κρίσεων που συσχετίζονται με το DS, το LGS και την TSC. (Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η μελέτη GWPCARE6, που διεξήχθη σε ασθενείς με TSC, περιλάμβανε 8 παιδιά ηλικίας μεταξύ 1 και 2 ετών από όλες τις ομάδες θεραπείας. Παρότι τα δεδομένα είναι περιορισμένα, το θεραπευτικό αποτέλεσμα και η ανοχή που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, ωστόσο, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική σε παιδιά ηλικίας < 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η κανναβιδιόλη εμφανίζεται ταχέως στο πλάσμα με χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 2,5–5 ώρες σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 2-4 ημερών χορήγησης δύο φορές την ημέρα με βάση τις συγκεντρώσεις προ της χορήγησης (C_{trough}). Η ταχεία επίτευξη της σταθεροποιημένης κατάστασης σχετίζεται με το πολυφασικό προφίλ αποβολής του φαρμάκου, στο οποίο η τελική αποβολή αντιπροσωπεύει ένα μικρό μόνο κλάσμα της κάθαρσης του φαρμάκου.

Σε μελέτες με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση της κανναβιδιόλης (750 ή 1.500 mg) με γεύμα υψηλών λιπαρών/θερμιδικού περιεχομένου αύξησε τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης (5πλάσιασε τη C_{max} και 4πλάσιασε την AUC) και μείωσε τη συνολική μεταβλητότητα της έκθεσης σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας σε υγιείς εθελοντές. Παρόλο που η επίδραση είναι ελαφρώς μικρότερη για γεύμα χαμηλών λιπαρών/θερμιδικού περιεχομένου, η αύξηση της έκθεσης εξακολουθεί να είναι σημαντική (4-πλάσια για τη C_{max} , 3-πλάσια για την AUC). Επιπλέον, η λήψη κανναβιδιόλης με αγελαδινό γάλα αύξησε την έκθεση κατά περίπου 3 φορές για τη C_{max} και 2,5 φορές για την AUC. Η λήψη κανναβιδιόλης με οινόπνευμα επίσης αύξησε την έκθεση στην κανναβιδιόλη, με την AUC αυξημένη κατά 63%.

Στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, δεν υπήρχε περιορισμός για τη χρονική σύμπτωση της δόσης κανναβιδιόλης σε σχέση με τις ώρες των γευμάτων. Καταδείχθηκε επίσης σε ασθενείς ότι ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κανναβιδιόλης (3πλάσια). Αυτή η αύξηση ήταν μέτρια όταν η γευματική κατάσταση δεν ήταν πλήρως γνωστή, δηλαδή αύξηση της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας κατά 2,2 φορές.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας της κανναβιδιόλης σε κάθε ασθενή, η χορήγηση της κανναβιδιόλης θα πρέπει να τυποποιείται αναφορικά με τη λήψη τροφής, συμπεριλαμβανομένης μιας κετογονικής διατροφής (γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά), δηλαδή το Epidyolex θα πρέπει να λαμβάνεται με συνεπή τρόπο, είτε αυτός περιλαμβάνει τροφή είτε όχι. Εάν λαμβάνεται με τροφή, θα πρέπει η τροφή αυτή να είναι παρόμοιας σύστασης κάθε φορά, εάν αυτό είναι δυνατόν.

Κατανομή

In vitro, > 94% της κανναβιδιόλης και των μεταβολιτών της φάσης I ήταν δεσμευμένο σε πρωτεΐνες του πλάσματος, με προτιμησιακή δέσμευση στην ανθρώπινη λευκωματίνη του ορού.

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής μετά τη χορήγηση από στόματος ήταν υψηλός σε υγιείς εθελοντές στα 20.963 l έως 42.849 l και υψηλότερος από το συνολικό νερό του σώματος, υποδεικνύοντας ευρεία κατανομή της κανναβιδιόλης.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της κανναβιδιόλης στο πλάσμα ήταν 56–61 ώρες μετά από χορήγηση δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες σε υγιείς εθελοντές.

Μεταβολισμός

Η κανναβιδιόλη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ μέσω των ενζύμων CYP450 και UGT. Οι κύριες ισομορφές CYP450 που είναι υπεύθυνες για τον μεταβολισμό φάσης I της κανναβιδιόλης είναι οι CYP2C19 και CYP3A4. Οι ισομορφές UGT που είναι υπεύθυνες για την σύζευξη φάσης II της κανναβιδιόλης είναι οι UGT1A7, UGT1A9 και UGT2B7.

Μελέτες σε υγιείς συμμετέχοντες κατέδειξαν ότι δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση πλάσματος στην κανναβιδιόλη στους ενδιάμεσους και υπερταχείς μεταβολιστές CYP2C19 σε σύγκριση με τους εκτενείς μεταβολιστές.

Οι μεταβολίτες φάσης I που προσδιορίστηκαν σε δοκιμασίες in vitro ήταν οι 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD και 6-OH-CBD (ένας ελάσσων κυκλοφορών μεταβολίτης).

Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων με την κανναβιδιόλη, ο μεταβολίτης 7-OH-CBD (που είναι ενεργός σε ένα προκλινικό μοντέλο κρίσης) κυκλοφορεί στο ανθρώπινο πλάσμα σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες αυτών του μητρικού φαρμάκου, κανναβιδιόλης, (~ 40% της έκθεσης στην CBD) με βάση την AUC.

Απέκκριση

Η πλάσματική κάθαρση της κανναβιδιόλης μετά από μια εφάπαξ δόση 1.500 mg κανναβιδιόλης είναι περίπου 1.111 l/ώρα. Η κανναβιδιόλη καθαιρείται κυρίως μέσω μεταβολισμού στο ήπαρ και στη χολή και απεκκρίνεται στα κόπρανα, με τη νεφρική κάθαρση του μητρικού φαρμάκου να αποτελεί έλασσον μονοπάτι.

Η κανναβιδιόλη δεν αλληλεπιδρά με τους κύριους νεφρικούς και ηπατικούς μεταφορείς με τρόπο που είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα συναφείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων.

Γραμμικότητα

Η C_{max} και η AUC της κανναβιδιόλης είναι σχεδόν ανάλογες της δόσης στο θεραπευτικό εύρος δόσης (10-25 mg/kg/ημέρα). Μετά από εφάπαξ δόση, η έκθεση στο εύρος 750-6.000 mg αυξάνεται με τρόπο λιγότερο από αναλογικό προς τη δόση, υποδεικνύοντας ότι η απορρόφηση της κανναβιδιόλης ενδέχεται να είναι κορέσιμη. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με TSC υπέδειξε επίσης ότι η απορρόφηση είναι κορέσιμη σε δόσεις άνω των 25 mg/kg/ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Επίδραση της ηλικίας, του βάρους, του φύλου, της φυλής

Πληθυσμιακές αναλύσεις φαρμακοκινητικής κατέδειξαν ότι δεν υπάρχουν κλινικά συναφείς επιδράσεις της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου ή της φυλής στην έκθεση στην κανναβιδιόλη.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της κανναβιδιόλης δεν έχει μελετηθεί σε άτομα ηλικίας > 74 ετών.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της κανναβιδιόλης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 2 ετών.

Ένας μικρός αριθμός ασθενών ηλικίας < 2 ετών, με ανθεκτική στη θεραπεία επιληψία (καθώς και με TSC, LGS και DS), εκτέθηκαν στην κανναβιδιόλη σε κλινικές δοκιμές και σε ένα πρόγραμμα διευρυμένης πρόσβασης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης της κανναβιδιόλης 200 mg σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη C_{max} ή στην AUC της κανναβιδιόλης σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν μελετήθηκαν ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης της κανναβιδιόλης 200 mg σε συμμετέχοντες με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στις εκθέσεις στην κανναβιδιόλη ή στους μεταβολίτες της.

Οι συμμετέχοντες με μέτρια και βαριά ηπατική δυσλειτουργία εμφάνισαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος της κανναβιδιόλης (περίπου 2,5-5,2 φορές υψηλότερη AUC σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία). Η κανναβιδιόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται χαμηλότερη αρχική δόση. Η τιτλοποίηση της δόσης θα πρέπει να διεξάγεται όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στην παράγραφο 4.2.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Στο LGS

Σε ασθενείς με LGS, η πληθυσμιακή μοντελοποίηση φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (ΦΚ/ΦΔ) υπέδειξε την παρουσία μιας σχέσης έκθεσης-αποτελεσματικότητας για την πιθανότητα επίτευξης μείωσης της συχνότητας αστατικών κρίσεων $\geq 50\%$ στο εύρος δόσεων Η κανναβιδιόλη που δοκιμάστηκε (0 [εικονικό φάρμακο], 10 και 20 mg/kg/ημέρα). Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της εξαγόμενης AUC της κανναβιδιόλης και της πιθανότητας απόκρισης $\geq 50\%$. Η ανάλυση του ποσοστού ανταποκρινόμενων κατέδειξε συσχέτιση στη σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης για τον ενεργό μεταβολίτη της κανναβιδιόλης (7-OH-CBD). Η ανάλυση ΦΚ/ΦΔ κατέδειξε επίσης ότι οι συστηματικές εκθέσεις στην κανναβιδιόλη συσχετίστηκαν με ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα και συγκεκριμένα αυξημένη ALT, AST, διάρροια, κόπωση, GGT, ανορεξία, εξάνθημα και υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8). Η κλοβαζάμη (χωριστή ανάλυση) ήταν σημαντική συμμεταβλητή, η οποία προκάλεσε την αύξηση της πιθανότητας για GGT, μείωση της πιθανότητας για ανορεξία και αύξηση της πιθανότητας για υπνηλία.

Στην TSC

Σε ασθενείς με TSC, δεν υπάρχει σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης με βάση τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας, καθώς οι δόσεις που αξιολογήθηκαν βρίσκονται στο υψηλό σημείο της σχέσης δόσης-ανταπόκρισης. Ωστόσο, διαπιστώθηκε μια σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης για τον μεταβολίτη 7-OH CBD σε σχέση με την αύξηση της AST. Δεν προσδιορίστηκαν άλλες σχέσεις ΦΚ/ΦΔ με τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας για την CBD ή τους μεταβολίτες της.

Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων

Αξιολόγηση in vitro των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων

Η κανναβιδιόλη αποτελεί υπόστρωμα για τα CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 και UGT2B7. Δεδομένα in vitro υποδεικνύουν ότι η κανναβιδιόλη αποτελεί αναστολέα της δραστηριότητας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 και UGT2B7 σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις. Ο μεταβολίτης 7-καρβοξυ-κανναβιδιόλη (7-COOH-CBD) αποτελεί αναστολέα της δραστηριότητας που μεσολαβείται από τα UGT1A1, UGT1A4 και UGT1A6 in vitro σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κανναβιδιόλη επάγει την έκφραση mRNA των CYP1A2 και CYP2B6 in vitro σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις. Μια μελέτη in vivo με καφεΐνη έδειξε ότι η κανναβιδιόλη δεν προκάλεσε επαγωγή του CYP1A2 in vivo.

Η κανναβιδιόλη και ο μεταβολίτης 7-OH-CBD δεν αλληλεπιδρούν με τους κύριους μεταφορείς νεφρικής ή ηπατικής πρόσληψης και, συνεπώς, δεν είναι πιθανό να οδηγούν σε συναφείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 και OATP1B3. Η κανναβιδιόλη δεν αποτελεί υπόστρωμα ή αναστολέα των μεταφορέων εγκεφαλικής πρόσληψης OATP1A2 και OATP2B1. In vitro, η κανναβιδιόλη και η 7-OH-CBD δεν αποτελούν υποστρώματα ή αναστολείς των μεταφορέων εκροής P-gp/MDR1, BCRP ή BSEP. Δεδομένα in vivo

με το εβερόλιμους δείχνουν ότι η κανναβιδιόλη μπορεί να επηρεάσει τη μεσολαβούμενη από την P-gp εκροή ενός υποστρώματος της P-gp στο έντερο (βλ. παράγραφο 4.5), αλλά, βάσει μιας in vivo μελέτης με τη μιδαζολάμη, η κανναβιδιόλη δεν προκάλεσε αναστολή ή επαγωγή του CYP3A4. Ο μεταβολίτης 7-COOH-CBD αποτελεί υπόστρωμα του P-gp/MDR1 και διαθέτει δυναμικό αναστολής των BCRP, OATP1B3 και OAT3.

Αξιολόγηση in vivo των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων

Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με ΑΕΦ

Οι δυνατές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της κανναβιδιόλης (750 mg δύο φορές την ημέρα σε υγιείς εθελοντές και 20 mg/kg/ημέρα σε ασθενείς) και άλλων ΑΕΦ μελετήθηκαν σε μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς και σε μια πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες της θεραπείας ασθενών με LGS.

Ο συνδυασμός της κανναβιδιόλης με κλοβαζάμη προκάλεσε αύξηση της έκθεσης στον ενεργό μεταβολίτη N-απομεθυλιωμένη κλοβαζάμη, χωρίς επίδραση στα επίπεδα της κλοβαζάμης. Παρόλο που η έκθεση στην κανναβιδιόλη δεν επηρεάστηκε ιδιαίτερα από τη χρήση της κλοβαζάμης, τα επίπεδα ενός ενεργού μεταβολίτη, της 7-OH-CBD, αυξήθηκαν από αυτόν τον συνδυασμό. Συνεπώς, ενδέχεται να απαιτούνται προσαρμογές της δόσης της κανναβιδιόλης ή της κλοβαζάμης.

Συγχορήγηση κανναβιδιόλης και εβερόλιμους οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης σε εβερόλιμους. Συνεπώς, σε περίπτωση συγχορήγησης εβερόλιμους και κανναβιδιόλης ενδέχεται να απαιτούνται προσαρμογές της δόσης και φαρμακευτική παρακολούθηση του εβερόλιμους.

Οι in vivo αλληλεπιδράσεις για την κλοβαζάμη, το εβερόλιμους και άλλα συγχορηγούμενα ΑΕΦ συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 7: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της κανναβιδιόλης και συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων

Συγχορηγούμενο ΑΕΦ	Επίδραση του ΑΕΦ στην κανναβιδιόλη	Επίδραση της κανναβιδιόλης στο ΑΕΦ
Κλοβαζάμη	Καμία επίδραση στα επίπεδα κανναβιδιόλης. Αλληλεπίδραση με αποτέλεσμα αύξηση της έκθεσης στον ενεργό μεταβολίτη 7-OH-CBD σε μελέτες σε ΥΕ ^{α,*} .	Καμία επίδραση στα επίπεδα της κλοβαζάμης. Αλληλεπίδραση με αποτέλεσμα αύξηση της έκθεσης στην N-απομεθυλιωμένη κλοβαζάμη κατά περίπου 3 φορές. ^β
Βαλπροϊκό οξύ	Καμία επίδραση στην CBD ή στους μεταβολίτες της.	Καμία επίδραση στην έκθεση σε βαλπροϊκό οξύ ή στην έκθεση στον φερόμενο ως ηπατοτοξικό μεταβολίτη 2-προπυλο-4-πεντανικό οξύ (4-εν-VPA).
Στριπεντόλη	Καμία επίδραση στα επίπεδα κανναβιδιόλης. Αλληλεπίδραση με αποτέλεσμα μείωση (κατά 30% περίπου) των C _{max} και AUC του ενεργού μεταβολίτη 7-OH-CBD σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε ΥΕ* και σε ασθενείς με επιληψία.	Αλληλεπίδραση με αποτέλεσμα αύξηση κατά 28% περίπου της C _{max} και αύξηση 55% της AUC σε μια μελέτη σε ΥΕ* και αυξήσεις 17% στη C _{max} και 30% στην AUC σε ασθενείς.
Εβερόλιμους	Η επίδραση του εβερόλιμους στην κανναβιδιόλη δεν έχει αξιολογηθεί.	Συγχορήγηση κανναβιδιόλης (12,5 mg/kg δις ημερησίως) με εβερόλιμους (5 mg) με αποτέλεσμα αύξηση κατά 2,5 φορές περίπου της έκθεσης σε εβερόλιμους τόσο για τη C _{max} όσο και για τη AUC σε μια μελέτη σε ΥΕ*.

^α μέσες αυξήσεις 47% της AUC και 73% της C_{max}.

^β με βάση τις C_{max} και AUC.

* ΥΕ=υγιείς εθελοντές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μεταλλαξιγένεση και καρκινογένεση

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς, η από στόματος χορήγηση του Epidyolex (0 [νερό], 0 [όχημα], 30, 100 ή 300 mg/kg/ημέρα) για 2 χρόνια αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων σε αρσενικούς ποντικούς σε όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν και σε θηλυκούς ποντικούς στην ανώτατη δόση που δοκιμάστηκε. Στην ανώτατη δόση που αξιολογήθηκε, οι εκθέσεις πλάσματος (AUC) στους ποντικούς ήταν περίπου 7 φορές μεγαλύτερες από την αναμενόμενη έκθεση στον άνθρωπο σε δοσολογία 25 mg/kg/ημέρα.

Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη για το δυναμικό καρκινογένεσης της κανναβιδιόλης στους επίμυες.

Οι μελέτες γονοτοξικότητας δεν ανίχνευσαν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών επιμύων σε δόσεις έως 250 mg/kg/ημέρα (περίπου 34πλάσια της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (maximum recommended human dose, MRHD), 25 mg/kg/ημέρα).

Η μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης (embryo-foetal development, EFD) που πραγματοποιήθηκε σε κουνέλια αξιολόγησε δόσεις 50, 80 ή 125 mg/kg/ημέρα. Το επίπεδο δόσης 125 mg/kg/ημέρα επήγε

μειωμένα εμβρυϊκά σωματικά βάρη και αυξημένες εμβρυϊκές δομικές διαφοροποιήσεις συσχετιζόμενες με τοξικότητα για τη μητέρα. Οι εκθέσεις πλάσματος της μητέρας σε κανναβιδιόλη στο επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (no observed adverse effect level, NOAEL) για την εμβρυϊκή τοξικότητα για την ανάπτυξη στα κουνέλια ήταν χαμηλότερες από αυτές του ανθρώπου σε δοσολογία 25 mg/kg/ημέρα.

Σε επίμυες, η μελέτη EFD αξιολόγησε δόσεις 0, 75, 150 ή 250 mg/kg/ημέρα. Εμβρυϊκή θνησιμότητα παρατηρήθηκε στην υψηλή δόση, χωρίς σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιπτώσεις στην απώλεια εμφύτευσης στη χαμηλή ή στη μεσαία δόση. Το NOAEL συσχετίστηκε με εκθέσεις (AUC) πλάσματος της μητέρας περίπου 9πλάσιες της προβλεπόμενης έκθεσης στον άνθρωπο σε δοσολογία 25 mg/kg/ημέρα.

Μια προ- και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης πραγματοποιήθηκε σε επίμυες σε δόσεις (75, 150 ή 250 mg/kg/ημέρα. Στους απογόνους παρατηρήθηκε, σε δόσεις \geq 150 mg/kg/ημέρα, μειωμένη ανάπτυξη, καθυστερημένη γενετήσια ωρίμανση, συμπεριφορικές μεταβολές (μειωμένη δραστηριότητα) και ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων των αρσενικών (μικροί όρχεις στους ενήλικες απογόνους) και στη γονιμότητα. Το NOAEL συσχετίστηκε με εκθέσεις πλάσματος της μητέρας σε κανναβιδιόλη περίπου 5πλάσιες αυτής στον άνθρωπο σε δοσολογία 25 mg/kg/ημέρα.

Τοξικότητα για τα νεαρά

Σε νεαρούς επίμυες, χορήγηση κανναβιδιόλης για 10 εβδομάδες (υποδόριες δόσεις 0 ή 15 mg/kg κατά τις μεταγεννητικές ημέρες [ΜΓΗ] 4-6 ακολουθούμενη από χορήγηση από στόματος 0, 100, 150 ή 250 mg/kg κατά τις ΜΓΗ 7-77) επέφερε αυξημένο σωματικό βάρος, καθυστερημένη γενετήσια ωρίμανση των αρσενικών, νευροσυμπεριφορικές επιδράσεις, αυξημένη οστική πυκνότητα και κενοτοποίηση των ηπατοκυττάρων. Δεν τεκμηριώθηκε δόση χωρίς επίδραση. Η χαμηλότερη δόση που προκάλεσε τοξικότητα για την ανάπτυξη σε νεαρούς επίμυες (15 mg/kg υποδορίως/100 mg/kg από στόματος) συσχετίστηκε με εκθέσεις (AUC) σε κανναβιδιόλη περίπου 8πλάσιες της έκθεσης σε ανθρώπους στα 25 mg/kg/ημέρα.

Σε μια άλλη μελέτη, χορηγήθηκε κανναβιδιόλη σε νεαρούς επίμυες κατά τις ΜΓΗ 4-21 (ως υποδόρια ένεση) και κατά τις ΜΓΗ 22-50 (ως ενδοφλέβια ένεση). Τεκμηριώθηκε NOAEL 15 mg/kg/ημέρα.

Κατάχρηση

Μελέτες σε ζώα σχετιζόμενες με την κατάχρηση, καταδεικνύουν ότι η κανναβιδιόλη δεν προκαλεί συμπεριφορικές αποκρίσεις παρόμοιες των κανναβινοειδών, συμπεριλαμβανομένης της γενίκευσης σε Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη (THC) σε μια μελέτη διάκρισης φαρμάκων. Η κανναβιδιόλη επίσης δεν οδηγεί σε αυτοχορήγηση στα ζώα, υποδεικνύοντας ότι δεν έχει επιβραβευστικές δράσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Εξευγενισμένο σησαμέλαιο
Άνδρη αιθανόλη
Σουκραλόζη (E955)
Βελτιωτικό γεύσης χαιμαϊκέρασο (φράουλα) (περιέχον βενζυλική αλκοόλη)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Χρήση εντός 12 εβδομάδων από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη (τύπου III) με πάμα ασφαλείας για παιδιά και δηλωτικό παραβίασης (πολυπροπυλένιο). Η φιάλη είναι συσκευασμένη σε κουτί με δύο βαθμονομημένες σύριγγες 5 ml και δύο 1 ml για χορήγηση από στόματος (έμβολο από HDPE και κύλινδρος από πολυπροπυλένιο) και δύο προσαρμογείς φιάλης (LDPE). Οι σύριγγες 5 ml είναι διαβαθμισμένες ανά 0,1 ml και οι σύριγγες 1 ml ανά 0,05 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ρινογαστρικοί σωλήνες κατασκευασμένοι από σιλικόνη, με μήκος μεγαλύτερο των 50 cm και κατά το μέγιστο 125 cm και διάμετρο μεγαλύτερη από 5 FR και κατά το μέγιστο 12 FR. Ρινογαστρικοί σωλήνες κατασκευασμένοι από σιλικόνη μήκους 50 cm ή βραχύτεροι και διαμέτρου 5 FR ή μικρότερης θα πρέπει να αποφεύγονται. Γαστρικοί σωλήνες κατασκευασμένοι από σιλικόνη, με μήκος μεγαλύτερο των 0,8 έως 4 cm και διάμετρο μεγαλύτερη από 12 FR και κατά το μέγιστο 24 FR. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σωλήνες κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυουρεθάνη.

Μετά από τη χορήγηση, ο εντερικός σωλήνας σίτισης θα πρέπει να εκπλένεται τουλάχιστον μία φορά με νερό σε θερμοκρασία δωματίου. Εάν χορηγούνται περισσότερα από ένα φάρμακα, ο σωλήνας θα πρέπει να εκπλένεται μεταξύ των φαρμάκων. Συνιστάται ο όγκος έκπλυσης να είναι περίπου 5πλάσιο του όγκου πλήρωσης του σωλήνα (με ελάχιστο 3 ml για τους βραχύτερους/στενότερους σωλήνες έως το μέγιστο 20 ml για τους μακρύτερους/μεγαλύτερους σωλήνες). Ο όγκος έκπλυσης ενδέχεται να χρειαστεί να τροποποιηθεί σε ασθενείς με περιορισμούς υγρών.

Οι εντερικοί σωλήνες με συνδέσεις ENFit® απαιτούν τη χρήση συριγγών και προσαρμογέων φιαλών συμβατών με ENFit. Για τη μεγιστοποίηση της ακρίβειας της δόσης θα πρέπει για δόσεις ≤ 1 ml να χρησιμοποιούνται σύριγγες 1 ml.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1389/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.