

1. NAZIV LIJEKA

Epidyolex 100 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 100 mg kanabidiola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži:

79 mg bezvodnog etanola

736 mg rafiniranog sezamovog ulja

0,0003 mg benzilnog alkohola

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna do žuta otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Epidyolex je indiciran kao dodatna terapija napadaja povezanih sa Lennox-Gastautovim sindromom (LGS) ili Dravetovim sindromom (DS) u kombinaciji s klobazamom u bolesnika u dobi od 2 ili više godina.

Epidyolex je indiciran kao dodatna terapija napadaja povezanih s kompleksom tuberozne skleroze (TSC) u bolesnika u dobi od 2 ili više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Epidyolexom trebaju započeti i pratiti liječnici iskusni u liječenju epilepsije.

Doziranje

Za LGS i DS

Preporučena početna doza kanabidiola je 2,5 mg/kg dvaput dnevno (5 mg/kg/dan) tijekom jednog tjedna. Nakon jednog tjedna dozu treba povećati na dozu održavanja od 5 mg/kg dvaput dnevno (10 mg/kg/dan). Na temelju individualnog kliničkog odgovora i podnošljivosti, doza se u tjednim intervalima može dodatno povećavati za 2,5 mg/kg dvaput dnevno (5 mg/kg/dan), do najviše preporučene doze od 10 mg/kg dvaput dnevno (20 mg/kg/dan).

Svako povećanje doze iznad 10 mg/kg/dan, do maksimalne preporučene doze od 20 mg/kg/dan, trebalo bi se uvesti uzimajući u obzir individualne koristi i rizike i u skladu s punim rasporedom praćenja (vidjeti dio 4.4).

Za TSC

Preporučena početna doza kanabidiola je 2,5 mg/kg dvaput dnevno (5 mg/kg/dan) tijekom jednog tjedna. Nakon jednog tjedna, dozu treba povećati na dozu od 5 mg/kg dvaput dnevno (10 mg/kg/dan) i treba se ocijeniti klinički odgovor i podnošljivost. Na temelju individualnog kliničkog odgovora i podnošljivosti, svaka doza se u tjednim intervalima može dodatno povećavati za 2,5 mg/kg dvaput dnevno (5 mg/kg/dan), do najviše preporučene doze od 12,5 mg/kg dvaput dnevno (25 mg/kg/dan).

Svako povećanje doze iznad 10 mg/kg/dan, do maksimalne preporučene doze od 25 mg/kg/dan, trebalo bi se uvesti uzimajući u obzir individualne koristi i rizike i u skladu s punim rasporedom praćenja (vidjeti dio 4.4).

Preporučene doze za LGS, DS i TSC prikazane su u sljedećoj tablici:

Tablica 1: Preporučene doze

	LGS i DS	TSC
Početna doza – prvi tjedan	2,5 mg/kg dvaput dnevno (5 mg/kg/dan)	
Drugi tjedan	Doza održavanja 5 mg/kg dvaput dnevno (10 mg/kg/dan)	5 mg/kg dvaput dnevno (10 mg/kg/dan)
Daljnja titracija prema potrebi (postupno povećanje)	tjedno povećanje od 2,5 mg/kg dvaput dnevno (5 mg/kg/dan)	
Najviša preporučena doza	10 mg/kg dvaput dnevno (20 mg/kg/dan)	12,5 mg/kg dvaput dnevno (25 mg/kg/dan)

Svako se kartonsko pakiranje Epidyolexa isporučuje s:

- dvjema štrcaljkama od 1 ml s oznakama na svakih 0,05 ml (svakih 0,05 ml odgovara količini od 5 mg kanabidiola)
- dvjema štrcaljkama od 5 ml s oznakama na svakih 0,1 ml (svakih 0,1 ml odgovara količini od 10 mg kanabidiola)

Ako je izračunata doza 100 mg (1 ml) ili manje, treba upotrebljavati manju štrcaljku za usta od 1 ml. Ako je izračunata doza veća od 100 mg (1 ml), treba upotrebljavati veću štrcaljku za usta od 5 ml.

Izračunatu dozu treba zaokružiti na najbližu oznaku na štrcaljki.

Prekid primjene

Ako se primjena kanabidiola mora prekinuti, dozu treba smanjivati postupno. U kliničkim je ispitivanjima prekid primjene kanabidiola ostvaren smanjivanjem doze za oko 10% dnevno tijekom 10 dana. Može biti potrebna sporija ili brža titracija, prema kliničkoj indikaciji i odluci osobe koja propisuje lijek.

Preskočene doze

U slučaju jedne ili više preskočenih doza, preskočenu dozu ne treba nadoknađivati. Doziranje treba nastaviti prema postojećem rasporedu liječenja. U slučaju da se propuste doze za više od 7 dana, treba provesti ponovnu titraciju do terapijske doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Klinička ispitivanja kanabidiola u liječenju LGS-a, DS-a i TSC-a nisu uključivala dostatan broj bolesnika starijih od 55 godina te se zato nije moglo ustanoviti odgovaraju li oni različito od mlađih bolesnika na liječenje.

Općenito, dozu u starijih bolesnika treba birati oprezno, obično s početkom na najnižem kraju raspona doza, pazeći na veću učestalost smanjenja jetrene, bubrežne ili srčane funkcije i pratećih bolesti ili druge istodobne terapije (vidjeti dio 4.4 pod „Hepatocelularno oštećenje“ i dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kanabidiol se može primjenjivati u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega bez prilagođavanja doze (vidjeti dio 5.2). Nema iskustava u bolesnika u završnoj fazi bolesti bubrega. Nije poznato izlučuje li se kanabidiol dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Kanabidiol ne zahtijeva prilagodbe doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A).

Treba biti oprezan kod primjene u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh B) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C). Niža početna doza se preporuča bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Titraciju doze treba obaviti u skladu s podacima u tablici u nastavku.

Tablica 2: Prilagodbe doza u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre	Početna doza	Doza Održavanja	Drugi tjedan	Maksimalna preporučena doza	Maksimalna preporučena doza
	Za LGS, DS i TSC	Za LGS i DS	Za TSC	Za LGS i DS	Za TSC
Umjereno	1,25 mg/kg dvaput dnevno (2,5 mg/kg/dan)	2,5 mg/kg dvaput dnevno (5 mg/kg/dan)		5 mg/kg dvaput dnevno (10 mg/kg/dan)	6,25 mg/kg dvaput dnevno (12,5 mg/kg/dan)
Teško	0,5 mg/kg dvaput dnevno (1 mg/kg/dan)	1 mg/kg dvaput dnevno (2 mg/kg/dan)		2 mg/kg dvaput dnevno (4 mg/kg/dan)*	2,5 mg/kg dvaput dnevno (5 mg/kg/dan)*

*Veće se doze kanabidiola mogu razmotriti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre kad moguće koristi nadilaze rizike.

Pedijatrijska populacija

Sa LGS-om i DS-om

Nema relevantne primjene kanabidiola u djece mlađe od 6 mjeseci. Sigurnost i djelotvornost kanabidiola u djece u dobi od 6 mjeseci do 2 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sa TSC-om

Nema relevantne primjene kanabidiola u djece mlađe od 1 mjesec. Sigurnost i djelotvornost kanabidiola u djece u dobi od navršenog 1 mjeseca do 2 godine nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za bolesnike u dobi od navršene 1 do 2 godine opisani su u dijelu 5.1, ali nije moguće dati preporuke za doziranje.

Prilagodbe doza drugih lijekova koji se primjenjuju u kombinaciji s kanabidiolom

Liječnik iskusan u liječenju bolesnika koji istodobno primaju antiepileptike mora procijeniti potrebu za prilagodbom doze kanabidiola ili istodobno primjenjivanog lijeka (lijekova) kako bi pazio na potencijalne interakcije lijekova (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Hrana može povisiti razinu kanabidiola, pa se lijek treba primjenjivati dosljedno sa ili bez hrane, uključujući ketogenu prehranu. Kada se uzima s hranom, treba se razmotriti sličan sastav hrane, ako je moguće (vidjeti dio 5.2).

Preporučuje se peroralna primjena; međutim, kada je nužno, prihvatljiv put za enteralnu primjenu mogu biti nazogastrične i gastrostomske sonde.

Za dodatne informacije o korištenju sonde za hranjenje vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s povišenjem transaminaza većim od 3 puta gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) i bilirubinom višim od 2 puta GGN (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hepatocelularno oštećenje

Kanabidiol može uzrokovati povišenje jetrenih transaminaza povezano s dozom (alanin aminotransferaza [ALT] i/ili aspartat aminotransferaza [AST]) (vidjeti dio 4.8). Povišenja se obično pojavljuju u prva dva mjeseca nakon početka liječenja; no bilo je slučajeva u kojima su uočena do 18 mjeseci nakon početka liječenja, osobito kod bolesnika koji istodobno primaju valproat.

U kliničkim se ispitivanjima većina povećanja ALT-a pojavila kod bolesnika koji su istodobno primali valproat. Istodobna primjena klobazama je također povećala incidenciju povišenih transaminaza, iako u manjoj mjeri nego valproat. U slučaju povišenja transaminaza, treba razmisliti o prilagodbi doze ili prekidu uzimanja valproata ili prilagodbi doze klobazama.

S prekidom primjene kanabidiola ili smanjenjem doze kanabidiola i/ili istodobno primijenjenog valproata riješen je problem povišenih transaminaza u otprilike dvije trećine slučajeva. U otprilike jednoj trećini slučajeva povišenja transaminaza povukla su se tijekom nastavka liječenja kanabidiolom, bez smanjenja doze.

Bolesnici čije su početne vrijednosti razine transaminaza bile iznad GGN imali su više stope povišenja razina transaminaza dok su primali kanabidiol. U nekih je bolesnika sinergijski učinak istodobnog liječenja valproatom nakon povišene početne razine transaminaza rezultirao većim rizikom za povišenje transaminaza.

U nekontroliranom ispitivanju u bolesnika u drugačijoj ne-epileptičnoj indikaciji 2 su starija bolesnika imala povišene razine alkalne fosfataze za oko 2 puta više od GGN u kombinaciji s povišenim razinama transaminaza. Povećanja su nestala nakon prekida primjene kanabidiola.

Praćenje

Općenito, povišenja razina transaminaza više od 3 puta GGN uz prisustvo povišenog bilirubina bez alternativnog objašnjenja važan su pokazatelj teškog oštećenja jetre. Rana identifikacija povišenih transaminaza može smanjiti rizik od ozbiljnog ishoda. Bolesnike čije su početne vrijednosti razine transaminaza bile više od 3 puta GGN ili sa povišenjem bilirubina višim od 2 puta GGN treba procijeniti prije početka liječenja kanabidiolom.

Prije početka liječenja kanabidiolom provjerite razine serumskih transaminaza (ALT i AST) i ukupnog bilirubina.

Rutinsko praćenje:

Razine serumskih transaminaza i ukupnog bilirubina treba izmjeriti 1 mjesec, 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon početka liječenja kanabidiolom, te kasnije povremeno, odnosno kako je klinički indicirano.

Nakon promjene doze kanabidiola iznad 10 mg/kg/dan ili promjene u lijekovima (promjena doze ili dodaci) za koje je poznato da utječu na jetru, ovaj raspored praćenja treba krenuti ispočetka.

Intenzivirano praćenje:

Za bolesnike s identificiranim povišenjem početne razine ALT-a ili AST-a i bolesnike u kojih se primjenjuje valproat bi trebalo dobiti razine serumskih transaminaza i ukupnog bilirubina 2 tjedna, 1 mjesec, 2 mjeseca, 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon početka liječenja kanabidiolom, te kasnije povremeno ili prema kliničkoj indikaciji. Nakon promjene doze kanabidiola iznad 10 mg/kg/dan ili promjene u lijekovima (promjena doze ili dodaci) za koje je poznato da utječu na jetru, ovaj raspored praćenja treba krenuti ispočetka.

Ako bolesnik razvije kliničke znakove ili simptome koji sugeriraju disfunkciju jetre, treba hitno izmjeriti serumске transaminaze i ukupni bilirubin, a liječenje kanabidiolom treba privremeno ili trajno prekinuti, kako je primjereno. Primjenu kanabidiola bi trebalo prekinuti kod bolesnika s povišenjem razina transaminaza većim od 3 puta GGN i razinom bilirubina većom od 2 puta GGN. Bolesnici s neprekidno povišenim transaminazama većim od 5 puta GGN također trebaju prestati s primjenom kanabidiola. Bolesnike s dugotrajno povišenim serumskim transaminazama treba procijeniti glede drugih mogućih uzroka. Treba razmotriti i prilagođavanje doze svih istodobno primijenjenih lijekova za koje je poznato da utječu na jetru (npr. valproat i klobazam) (vidjeti dio 4.5).

Somnolencija i sedacija

Kanabidiol može uzrokovati somnolenciju i sedaciju, što se češće događa na početku liječenja i može nestati s njegovim nastavkom. Incidencija je bila veća u bolesnika koji su istodobno liječeni klobazamom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Drugi depresori CNS-a, uključujući alkohol, mogu pojačati učinak somnolencije i sedacije.

Povećana učestalost napadaja

Kao i kod drugih antiepileptika, tijekom liječenja kanabidiolom može doći do klinički relevantnog povećanja učestalosti napadaja, što može zahtijevati prilagodbu doze kanabidiola i/ili istodobno korištenog antiepileptika, odnosno prekid primjene kanabidiola, ako bi omjer koristi i rizika bio negativan. U kliničkim ispitivanjima faze 3 u kojima su se ispitivali LGS, DS i TCS, primijećena učestalost epileptičnog statusa bila je slična u skupinama s kanabidiolom i placebo.

Suicidalno ponašanje i suicidalne primisli

Suicidalno ponašanje i suicidalne primisli su prijavljeni u bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih ispitivanja kontroliranih placebo s antiepileptičnim lijekovima je pokazala malo povećani rizik od suicidalnog ponašanja i suicidalnih primisli. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za kanabidiol.

Kod bolesnika treba pratiti znakove suicidalnog ponašanja i suicidalnih primisli, te razmisliti o odgovarajućem liječenju. Bolesnicima i njihovim njegovateljima treba savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave bilo kakvi znakovi suicidalnog ponašanja i suicidalnih primisli.

Smanjena tjelesna težina

Kanabidiol može uzrokovati gubitak tjelesne težine ili smanjeno dobivanje na težini (vidjeti dio 4.8). U bolesnika sa LGS-om, DS-om i TSC je to vezano za dozu. U nekim slučajevima, smanjena tjelesna težina prijavljena je kao nuspojava (vidjeti Tablicu 3). Umanjeni tek i gubitak tjelesne težine mogu rezultirati neznatnim smanjenjem dobivanja na visini. Neprekidni gubitak tjelesne težine/nedobivanje na težini treba se povremeno provjeravati kako bi se procijenilo treba li se nastaviti s liječenjem kanabidiolom.

Sezamovo ulje u formulaciji

Ovaj lijek sadrži rafinirano sezamovo ulje koje rijetko može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol u formulaciji

Ovaj lijek sadrži 0,0003 mg/ml benzilnog alkohola, što odgovara 0,0026 mg po maksimalnoj dozi lijeka Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg po dozi (TSC) za odraslu osobu težine 70 kg). Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Populacije koje nisu ispitivane

Bolesnici s klinički značajnim kardiovaskularnim oštećenjem nisu bili uključeni u program kliničkog razvoja za liječenje TSC-a.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Induktori CYP3A4 ili CYP2C19

Snažan induktor CYP3A4/2C19 rifampicin (600 mg jednom dnevno) smanjio je plazmatske koncentracije kanabidiola i 7-hidroksi-kanabidiola (7-OH-CBD, aktivni metabolit kanabidiola) za približno 30%, odnosno 60%. Drugi snažni induktori CYP3A4 i/ili CYP2C19, poput karbamazepina, enzalutamida, mitotana, gospine trave, kada se primjenjuju istodobno s kanabidiolom, također mogu uzrokovati smanjenje plazmatskih koncentracija kanabidiola i 7-OH-CBD u sličnom omjeru. Te promjene mogu rezultirati smanjenjem učinkovitosti kanabidiola. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Inhibitori UGT

Kanabidiol je supstrat za UGT1A7, UGT1A9 i UGT2B7. Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija među lijekovima za kanabidiol u kombinaciji s inhibitorima UGT-a, pa je potreban oprez kod istodobne primjene lijekova za koje se zna da inhibiraju UGT-ove. Može biti potrebno smanjenje doze kanabidiola i/ili inhibitora ako se primjenjuju istodobno.

Istodobno liječenje antiepilepticima

Farmakokinetika kanabidiola je složena i može uzrokovati interakcije u bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju antiepileptici. Zato se za vrijeme redovitog medicinskog nadzora mora prilagoditi doza kanabidiola i/ili istodobno korištenog antiepileptika, a bolesnici se moraju pomno pratiti zbog mogućih nuspojava. Pored toga, treba se razmotriti praćenje koncentracija u plazmi.

Potencijalne interakcije s drugim istodobno primijenjenim antiepilepticima procijenjene su u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s epilepsijom koji su primali klobazam, valproat, stiripentol i everolimus. Iako nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim antiepilepticima, fenitoin i lamotrigin opisani su na temelju podataka dobivenih *in vitro*.

Klobazam

Kad se kanabidiol i klobazam primjenjuju istodobno, dolazi do dvosmjernih PK interakcija. Na temelju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, kod istodobne primjene klobazama i kanabidiola može doći do povišene (3-struko do 4-struko) razine N-desmetilklobazama (aktivnog metabolita klobazama), što je vjerojatno posredovano inhibicijom CYP2C19, bez učinka na razine klobazama. Osim toga, pojavila se i povećana izloženost 7-hidroksi-kanabidiolu (7-OH-CBD), za koju se područje ispod krivulje (AUC) povećalo za 47% (vidjeti dio 5.2). Povećane sistemske razine ovih djelatnih tvari mogu dovesti do pojačanih farmakoloških učinaka i povećanja broja nuspojava. Istodobna primjena kanabidiola i klobazama povećava incidenciju somnolencije i sedacije u usporedbi s placebom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Treba razmotriti smanjenje doze klobazama ako dođe do pojave somnolencije ili sedacije kad se klobazam primjenjuje istodobno s kanabidiolom.

Valproat

Istodobna primjena kanabidiola i valproata povećava incidenciju povišenja enzima transaminaza (vidjeti dio 4.4). Mehanizam interakcije ostaje nepoznat. Ako dođe do klinički značajnog porasta

transaminaza, kanabidiol i/ili valproat koji se primjenjuje istodobno treba smanjiti ili prekinuti kod svih bolesnika dok se ne primijeti normalizacija povišenih transaminaza (vidjeti dio 4.4). Dostupni podaci su nedovoljni za procjenu rizika kod istodobne primjene drugih hepatotoksičnih lijekova i kanabidiola (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena kanabidiola i valproata povećava incidenciju proljeva i smanjenog teka. Mehanizam ove interakcije ostaje nepoznat.

Stiripentol

Kad se kanabidiol primjenjivao u kombinaciji sa stiripentolom u ispitivanju u zdravih dobrovoljaca došlo je do povećanja maksimalne plazmatske koncentracije (C_{max}) stiripentola od 28% te povećanja AUC-a stiripentola od 55%. U bolesnika je pak taj učinak bio slabiji te se očitovao povećanjem C_{max} stiripentola od 17% i povećanjem AUC-a stiripentola od 30%. Klinički značaj ovih nalaza nije ispitan. Bolesnika je potrebno pomno pratiti zbog nuspojava.

Fenitoin

Izloženost fenitoinu može se povećati kad se primjenjuje istodobno s kanabidiolom jer se fenitoin značajno metabolizira putem CYP2C9, kojeg kanabidiol inhibira *in vitro*. Nisu provedena formalna klinička ispitivanja koja bi ispitala ovu interakciju. Fenitoin ima uski terapijski indeks, pa bi kombiniranje kanabidiola s fenitoinom trebalo započeti s oprezom te, u slučaju pojave problema s podnošljivošću, razmotriti smanjenje doze fenitoina.

Lamotrigin

Lamotrigin je supstrat enzima UGT, uključujući UGT2B7, kojeg kanabidiol inhibira *in vitro*. Nisu provedena formalna klinička ispitivanja koja bi ispitala ovu interakciju. Razine lamotrigina mogu porasti ako se primjenjuje istodobno s kanabidiolom.

Everolimus

Istodobna primjena kanabidiola (12,5 mg/kg dvaput dnevno) s everolimusom (5 mg), supstratom P-glikoproteina i CYP3A4, u ispitivanju na zdravim dobrovoljcima dovela je do povećanja izloženosti everolimusu od približno 2,5 puta za C_{max} i AUC. Vjeruje se da je mehanizam za ovu interakciju inhibicija izbacivanja posredovanog P-glikoproteinom u crijevima, što dovodi do povećane bioraspoloživosti everolimusa, jer kanabidiol nije utjecao na izloženost midazolamu u drugom ispitivanju interakcija. Nije bilo utjecaja na poluvijek everolimusa, što potvrđuje izostanak sistemskih inhibicijskih učinaka kanabidiola na aktivnost P-glikoproteina i CYP3A4. Prilikom započinjanja primjene kanabidiola u bolesnika koji uzimaju everolimus pratite terapijske razine everolimusa i sukladno tome prilagodite dozu. Prilikom uvođenja everolimusa u bolesnika koji uzimaju stabilnu dozu kanabidiola, preporučuje se niža početna doza everolimusa uz terapijsko praćenje koncentracije lijeka.

Mogućnost utjecaja kanabidiola na druge lijekove:

Supstrati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 i UGT2B7

In vivo podaci dobiveni primjenom kanabidiola u stanju dinamičke ravnoteže (u dozi od 750 mg dvaput dnevno) istodobno s jednostrukom dozom kofeina (200 mg), osjetljivog supstrata CYP1A2, pokazali su povećanu izloženost kofeinu (15%-tno povećanje C_{max} i 9,5%-tno povećanje AUC-a) u usporedbi s monoterapijom kofeinom. Ti podaci pokazuju da je kanabidiol slab inhibitor CYP1A2. Slična blaga povećanja izloženosti mogu se opaziti kod drugih osjetljivih supstrata CYP1A2 (npr. teofilina ili tizanidina). Klinički značaj ovih nalaza nije ispitan. Bolesnika je potrebno pomno pratiti zbog nuspojava.

In vitro podaci predviđaju interakcije sa supstratima CYP2B6 (npr. bupropion, efavirenz), uridin-5'-difosfoglukuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9) (npr. diflunisal, propofol, fenofibrat) i UGT2B7 (npr. gemfibrozil, morfin, lorazepam) kad se primjenjuju istodobno s kanabidiolom. Također se predviđa kako će istodobna primjena kanabidiola uzrokovati klinički značajne interakcije sa supstratima CYP2C8 (repaglinid) i CYP2C9 (npr. varfarin).

In vitro podaci su pokazali kako kanabidiol inhibira CYP2C19, što može uzrokovati povišene plazmatske koncentracije lijekova koje ovaj izoenzim metabolizira, poput klobazama i omeprazola. Treba razmotriti smanjenje doze za istodobno primijenjene lijekove koji su osjetljivi supstrati CYP2C19 ili koji imaju uski terapijski indeks.

Zbog moguće inhibicije aktivnosti enzima, treba razmotriti i smanjenje doze supstrata UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 i CYP2C9 prema kliničkoj situaciji, u slučaju nuspojava kod istodobne primjene kanabidiola. Zbog postojanja mogućnosti indukcije i inhibicije aktivnosti enzima treba razmotriti i prilagođavanje doze supstrata CYP1A2 i CYP2B6 prema kliničkoj situaciji.

In vitro procjena interakcije s UGT enzimima

In vitro podaci sugeriraju kako je kanabidiol reverzibilni inhibitor aktivnosti UGT1A9 i UGT2B7 u klinički značajnim koncentracijama. Metabolit 7-karboksikanabidiol (7-COOH-CBD) je također inhibitor aktivnosti posredovane putem UGT1A1, UGT1A4 i UGT1A6 *in vitro*. Može biti potrebno smanjenje doze supstrata ako se kanabidiol primjenjuje istodobno sa supstratima ovih UGT-ova.

Osjetljivi supstrati P-glikoproteina primijenjeni oralno

Istodobna primjena kanabidiola s oralno primijenjenim everolimusom, supstratom P-glikoproteina i CYP3A4, povećala je bioraspoloživost everolimusa, vjerojatno zbog inhibicije izbacivanja everolimusa posredovanog P-glikoproteinom u crijevima. Povećanje izloženosti drugim oralno primijenjenim osjetljivim supstratima P-glikoproteina (npr. sirolimus, takrolimus, digoksin) može se pojaviti pri istodobnoj primjeni s kanabidiolom. Treba razmotriti terapijsko praćenje koncentracije lijekova i smanjenje doze drugih supstrata P-glikoproteina kada se daju oralno i istodobno s kanabidiolom.

Etanol u formulaciji

Jedan ml lijeka Epidyolex sadrži 79 mg etanola, što odgovara 10% v/v bezvodnog etanola, tj. do 691,3 mg etanola / po maksimalnoj pojedinačnoj dozi lijeka Epidyolex (12,5 mg/kg) za odraslu osobu težine 70 kg (9,9 mg etanola/kg). Za odraslu osobu težine 70 kg, to je ekvivalentno 17 ml piva ili 7 ml vina po dozi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje samo ograničeni podaci o primjeni kanabidiola u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjeru opreza, kanabidiol ne bi trebalo primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako moguća korist za majku jasno nadjačava mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nema kliničkih podataka o prisutnosti kanabidiola u majčinom mlijeku, učincima na dojeno dijete ili učincima na proizvodnju mlijeka.

Ispitivanja na životinjama su pokazala toksikološke promjene u životinja u laktaciji, dok je majka liječena kanabidiolom (vidjeti dio 5.3).

Nema ispitivanja na ljudima glede izlučivanja kanabidiola u mlijeko. Uzevši u obzir da se kanabidiol snažno veže na bjelančevine, vjerojatno će lako prelaziti iz plazme u mlijeko, pa tijekom liječenja kao mjeru opreza treba prekinuti dojenje.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku kanabidiola na plodnost u ljudi.

Nije primijećen učinak na reproduktivnu sposobnost mužjaka ili ženki štakora pri oralnoj dozi kanabidiola do 150 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kanabidiol ima veliki utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima jer može uzrokovati somnolenciju i sedaciju (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima treba savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima dok ne steknu dovoljno iskustva kako bi mogli procijeniti ima li to nepovoljne učinke na njihove sposobnosti (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U nastavku su prikazane nuspojave prijavljene kod primjene kanabidiola u preporučenom rasponu doze od 10 do 25 mg/kg/dan.

Najčešće nuspojave su somnolencija, smanjenje teka, proljev, pireksija, umor i povraćanje.

Najčešći uzrok prekida primjene lijeka bilo je povišenje transaminaza.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene s kanabidiolom u kliničkim ispitivanjima kontroliranimi placebom navedene su u donjoj tablici prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Nuspojave su unutar pojedinih skupina učestalosti navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave iz kliničkih ispitivanja
Infekcije i infestacije	Često	Upala pluća ^a , infekcije mokraćnoga sustava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjeni tek
Psihijatrijski poremećaji	Često	Razdražljivost, agresivnost
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Somnolencija ^a
	Često	Letargija, napadaji
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev, povraćanje
	Često	Mučnina
Poremećaji jetre i žuči	Često	Povišen AST, povišen ALT, povišen GGT
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija, umor
Pretrage	Često	Smanjenje tjelesne težine

^a Grupni pojmovi: **Upala pluća:** upala pluća, upala pluća uzrokovana RSV-om, mikoplazmalna upala pluća, adenovirusna upala pluća, virusna upala pluća, aspiracijska upala pluća; **Somnolencija:** somnolencija, sedacija.

Opis odabranih nuspojava

Hepatoceularno oštećenje

Kanabidiol može uzrokovati povišenje ALT-a i AST-a povezano s dozom (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim ispitivanjima za LGS, DS (s primjenom 10 ili 20 mg/kg/dan) i za TSC (s primjenom 25 mg/kg/dan) primijećena je incidencija povišenja ALT-a za više od 3 puta GGN od 12% u bolesnika liječenih kanabidiolom u odnosu na < 1% u bolesnika na placebo.

Manje od 1% bolesnika liječenih kanabidiolom je imalo razine ALT-a ili AST-a više od 20 puta GGN. Bilo je slučajeva povišenja transaminaza povezanih s hospitalizacijom bolesnika koji su primali kanabidiol.

Faktori rizika za hepatoceularno oštećenje

Istodobna primjena valproata i klobazama, doza kanabidiola i povišenja početnih vrijednosti transaminaza

Istodobna primjena valproata i klobazama

U bolesnika liječenih kanabidiolom koji su primali doze od 10, 20 i 25 mg/kg/dan je incidencija povišenja ALT-a većeg od 3 puta GGN bila 23% u bolesnika koji istodobno primaju valproat i klobazam, 19% u bolesnika koji istodobno primaju valproat (bez klobazama), 3% u bolesnika koji istodobno primaju klobazam (bez valproata), te 3% u bolesnika koji ne primaju nijedan od tih lijekova.

Doza

Povišenja ALT-a veća od 3 puta GGN su prijavljena u 15% bolesnika koji primaju kanabidiol u dozi od 20 ili 25 mg/kg/dan u usporedbi s 3% u bolesnika koji primaju kanabidiol u dozi od 10 mg/kg/dan. Rizik od povišenja ALT-a bio je viši pri dozama višim od 25 mg/kg/dan u kontroliranom ispitivanju TSC-a.

Povišenja početnih vrijednosti transaminaza

U kontroliranim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1) u bolesnika koji primaju kanabidiol u dozi od 20 ili 25 mg/kg/dan, učestalost povišenja ALT-a povezanih s liječenjem većih od 3 puta GGN bila je 29% (80% njih je bilo na valproatu) kad je ALT bio iznad gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) na početku, u odnosu na 12% (89% njih je bilo na valproatu) kad je ALT bio unutar normalnih granica na početku. Ukupno 5% bolesnika (svi na valproatu) koji su primali kanabidiol u dozi od 10 mg/kg/dan je imalo povišenje razine ALT-a veće od 3 puta GGN kad je ALT bio iznad vrijednosti GGN na početku, u odnosu na 3% bolesnika (svi na valproatu) kad je ALT bio unutar normalnih granica na početku.

Somnolencija i sedacija

Događaji somnolencije i sedacije (uključujući letargiju) uočeni su u kontroliranim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4) s kanabidiolom u LGS-u, DS-u i TSC-u, uključujući 29% bolesnika liječenih kanabidiolom (30% bolesnika uzimalo je 20 ili 25 mg/kg/dan a 27% bolesnika uzimalo je 10 mg/kg/dan kanabidiola). Te nuspojave primijećene su u višim incidencijama pri dozama većim od 25 mg/kg/dan u kontroliranom ispitivanju TSC-a. Stopa somnolencije i sedacije (uključujući letargiju) bila je viša u bolesnika koji su istodobno uzimali klobazam (43% bolesnika liječenih kanabidiolom koji su uzimali klobazam u usporedbi s 14% bolesnika liječenih kanabidiolom koji nisu uzimali klobazam).

Napadaji

U kontroliranom ispitivanju bolesnika s TSC, primijećena je povećana učestalost štetnih događaja povezanih s pogoršanjem napadaja pri dozama iznad 25 mg/kg/dan. Iako nije utvrđen jasan obrazac, štetni događaji odražavali su povećanu učestalost napadaja ili intenzitet, ili nove tipove napadaja. Učestalost štetnih događaja povezanih s pogoršanjem napadaja bila je 11% u bolesnika koji su uzimali 25 mg/kg/dan kanabidiola i 18% u bolesnika koji su uzimali doze kanabidiola veće od 25 mg/kg/dan, u usporedbi s 9% bolesnika koji su dobivali placebo.

Smanjena tjelesna težina

Kanabidiol može uzrokovati smanjenje tjelesne težine ili smanjeno dobivanje na težini (vidjeti dio 4.4). U bolesnika koji imaju LGS, DS i TSC, čini se kako je smanjenje tjelesne težine povezano s dozom, s 21% bolesnika koji su primali kanabidiol u dozi od 20 ili 25 mg/kg/dan koji su izgubili $\geq 5\%$ tjelesne težine, u usporedbi sa 7% bolesnika koji su primali kanabidiol u dozi od 10 mg/kg/dan. U nekim je slučajevima gubitak tjelesne težine prijavljen kao štetan događaj (vidjeti gornju Tablicu 3). Smanjenje teka i gubitak težine mogu dovesti do blagog smanjenja porasta visine.

Proljev

Kanabidiol može uzrokovati proljev povezan s dozom. U kontroliranim ispitivanjima bolesnika koji imaju LGS i DS, učestalost proljeva bila je 13% u bolesnika koji su primali 10 mg/kg/dan kanabidiola i 21% u bolesnika koji su primali 20 mg/kg/dan kanabidiola, u usporedbi s 10% bolesnika koji su primali placebo. U kontroliranom ispitivanju bolesnika koji imaju TSC, učestalost proljeva bila je 31% u bolesnika koji su primali 25 mg/kg/dan kanabidiola i 56% u bolesnika koji su primali doze veće od 25 mg/kg/dan kanabidiola u usporedbi s 25% bolesnika koji su primali placebo.

U kliničkim ispitivanjima, prvi se proljev obično javljao u prvih 6 tjedana liječenja kanabidiolom. Medijan trajanja proljeva bio je 8 dana. Proljev je doveo do smanjenja doze kanabidiola u 10% bolesnika, privremenog prekida doziranja u 1% bolesnika i trajnog prekida u 2% bolesnika.

Hematološke abnormalnosti

Kanabidiol može uzrokovati pad hemoglobina i hematokrita. U bolesnika koji imaju LGS, DS i TSC, srednja vrijednost smanjenja hemoglobina od početka do završetka liječenja je bila $-0,36$ g/dl u bolesnika koji su primali 10, 20 ili 25 mg/kg/dan kanabidiola. Uočeno je i odgovarajuće smanjenje hematokrita, uz srednju vrijednost promjene od $-1,3\%$ u bolesnika koji su primali kanabidiol.

Dvadeset sedam posto (27%) bolesnika s LGS-om i DS-om koji su primali kanabidiol i 38% bolesnika s TSC-om koji su primali kanabidiol (25 mg/kg/dan) razvilo je novu laboratorijski potvrđenu anemiju tijekom ispitivanja (definirana kao normalna koncentracija hemoglobina na početku, uz prijavljenu vrijednost nižu od donje granice normalne vrijednosti na sljedećoj vremenskoj točki).

Povišenja kreatinina

Kanabidiol može uzrokovati povišenje serumskog kreatinina. Mehanizam još nije utvrđen. U kontroliranim ispitivanjima u zdravih odraslih osoba i bolesnika koji imaju LGS, DS i TSC uočeno je povećanje serumskog kreatinina od oko 10% unutar 2 tjedna od početka primjene kanabidiola. Povećanje je kod zdravih odraslih osoba bilo reverzibilno. Reverzibilnost nije ocijenjena u ispitivanjima za LGS, DS ili TSC.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Iskustvo s dozama većima od preporučene terapijske doze je ograničeno. Prijavljen je blag proljev i somnolencija kod odraslih zdravih ispitanika koji su uzeli jednu dozu od 6000 mg; to odgovara dozi od preko 85 mg/kg za odraslu osobu tjelesne težine 70 kg. Ove su nuspojave nestale do završetka ispitivanja.

Zbrinjavanje predoziranja

U slučaju predoziranja bolesnika treba promatrati i pružiti mu odgovarajuće liječenje simptoma, uključujući praćenje vitalnih znakova.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici; ATK oznaka: N03AX24

Mehanizam djelovanja

Precizni mehanizam prema kojem kanabidiol pokazuje svoj antikonvulzivni učinak u ljudi nije poznat. Kanabidiol ne ispoljava svoj antikonvulzivni učinak kroz interakciju s receptorima kanabinoida. Kanabidiol smanjuje pretjeranu podražljivost neurona putem modulacije unutarstaničnog kalcija preko receptora 55 vezanog na G-protein (GPR55) i kanala vaniloidnog receptora 1 (TRPV1), kao i modulacije signalizacije adenozinom kroz inhibiciju staničnog preuzimanja adenozina putem ekvibrativnog nukleozidnog prijenosnog proteina 1 (ENT1).

Farmakodinamički učinci

U bolesnika postoji potencijalno aditivan antikonvulzivni učinak koji potječe iz dvosmjerne farmakokinetičke interakcije između kanabidiola i klobazama, što vodi do povećanja razina njihovih pripadajućih aktivnih metabolita u cirkulaciji. 7-OH-CBD (oko 1,5-struko) i N-CLB (oko 3-struko) (vidjeti dijelove 4.5, 5.1 i 5.2).

Klinička djelotvornost

Dotatna terapija u bolesnika sa Lennox-Gastautovim sindromom (LGS)

Učinkovitost kanabidiola za dodatnu terapiju napadaja povezanih sa Lennox-Gastautovim sindromom (LGS) je procijenjena u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja s paralelnim skupinama (GWPCARE3 i GWPCARE4). Svako se ispitivanje sastojalo od početnog razdoblja od 4 tjedna, razdoblja titracije od 2 tjedna i razdoblja održavanja od 12 tjedana. Srednja vrijednost dobi populacije u ispitivanju je bila 15 godina, a 94% ispitanika je tijekom ispitivanja istodobno primalo 2 ili više antiepileptika. Najčešće istodobno primjenjivani antiepileptici (> 25% bolesnika) u oba ispitivanja su bili: valproat, klobazam, lamotrigin, levetiracetam i rufinamid. Oko 50% bolesnika istodobno je primalo klobazam. Od bolesnika koji nisu primali klobazam, većina je ranije primala i zatim prestala s liječenjem klobazamom.

Primarna mjera ishoda je bila postotna promjena u odnosu na početnu vrijednost astatskih napadaja u 28 dana tijekom razdoblja liječenja za skupinu na kanabidiolu u odnosu na placebo. Astatski napadaji su definirani kao atonički, tonički ili toničko-klonički napadaji koji su vodili ili mogli dovesti do pada ili ozljede. Ključne sekundarne mjere ishoda su bile udio bolesnika s barem 50%-nim smanjenjem učestalosti astatskih napadaja, postotna promjena u odnosu na početak u ukupnoj učestalosti napadaja, te globalni dojam promjene ispitanika/njegovatelja na zadnjem posjetu.

Analize podskupina provedene su s više faktora, uključujući istodobnu primjenu antiepileptika. Rezultati analiza podskupina bolesnika liječenih klobazamom u usporedbi s bolesnicima liječenim bez klobazama pokazali su da postoji preostala statistička nesigurnost u vezi s učinkom liječenja kanabidiolom u bolesnika u kojih se ne primjenjuje klobazam. U ovoj populaciji, djelotvornost nije utvrđena.

Tablica 4 prikazuje sažetak primarne mjere ishoda postotnog smanjenja astatskih napadaja u odnosu na početak i ključnu sekundarnu mjeru ishoda, udio bolesnika s najmanje 50% smanjenja učestalosti

astatskih napadaja, kao i rezultate analize podskupina za ove mjere ishoda u bolesnika istodobno liječenih klobazamom.

Tablica 4: Primarne i ključne sekundarne mjere ishoda za bolesnike s $\geq 50\%$ odgovorom i analize podskupina u LGS ispitivanjima

		Ukupno	N	Podskupina s klobazamom	N
ASTATSKI NAPADAJI NA 28 DANA					
Postotno smanjenje u odnosu na Početak^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg/dan	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg/dan	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg/dan	43,9%	86	62,4%	42
Razlika ili postotno smanjenje u usporedbi s placebom (95% CI), p-vrijednost^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/dan	19,2 (7,7; 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%; 49,2%) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/dan	21,6 (6,7; 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%; 66,8%) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/dan	17,2 (4,1; 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%; 59,6%) p < 0,0001 ^c	
$\geq 50\%$ SMANJENJE ASTATSKIH NAPADAJA (ANALIZA BOLESNIKA S ODGOVOROM)					
Postotak bolesnika s $\geq 50\%$ odgovorom, p-vrijednost^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg/dan	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/dan	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg/dan	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 ^c	42

CI = 95% interval pouzdanosti

^a Podaci za ukupnu populaciju prikazani su kao medijan postotnog smanjenja u odnosu na početnu vrijednost. Podaci za podskupine s klobazamom predstavljeni su kao postotno smanjenje u odnosu na početnu vrijednost procijenjeno analizom negativne binomne regresije.

^b Ukupni podaci su prikazani kao procijenjeni medijan razlike i p-vrijednost iz Wilcoxonovog testa sume rangova. Podaci za podskupine sa i bez klobazama procijenjeni su analizom negativne binomne regresije.

^c Nominalna p-vrijednost.

^d Ukupna p-vrijednost se temelji se na testu Cochran-Mantel-Haenszel; nominalne p-vrijednosti za podskupine s klobazamom temelje se na analizi logističke regresije.

Dodatne sekundarne mjere ishoda u podskupinama bolesnika istodobno liječenih klobazamom

Kanabidiol je povezan s povećanjem postotka ispitanika koji su doživjeli smanjenje učestalosti astatskih napadaja do 75% ili više u razdoblju liječenja tijekom oba ispitivanja (11% 10 mg/kg/dan kanabidiola, 31% do 36% 20 mg/kg/dan kanabidiola, 3% do 7% na placebo).

U svakom od ispitivanja, bolesnici koji su dobivali kanabidiol imali su veći medijan postotka smanjenja ukupnih napadaja u usporedbi s placebom (53% 10 mg/kg/dan, 64% do 66% 20 mg/kg/dan,

25% za svaku skupinu na placebo; $p = 0,0025$ za 10 mg/kg/dan i $p < 0,0001$ za svaku skupinu od 20 mg/kg/dan u usporedbi s placebo).

Veća poboljšanja u ukupnom stanju, mjereno rezultatima Globalnog dojma promjene na zadnjem posjetu, prijavljena su i od njegovatelja i bolesnika s obje doze kanabidiola (76% na 10 mg/kg/dan, 80% za svaku skupinu na 20 mg/kg/dan, 31% do 46% na placebo; $p = 0,0005$ za 10 mg/kg/dan i $p < 0,0001$ i $0,0003$ za 20 mg/kg/dan u usporedbi s placebo).

U usporedbi s placebo, kanabidiol je povezan s povećanjem broja dana bez astatskih napadaja tijekom razdoblja liječenja u svakom od ispitivanja; ekvivalentno 3,3 dana na 28 dana (10 mg/kg/dan) odnosno 5,5 do 7,6 na 28 dana (20 mg/kg/dan).

Dodatna terapija u bolesnika sa Dravetovim sindromom

Djelotvornost kanabidiola za dodatnu terapiju napadaja povezanih sa Dravetovim sindromom (DS) je procijenjena u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja s paralelnim skupinama (GWPCARE2 i GWPCARE1). Svako se ispitivanje sastojalo od početnog razdoblja od 4 tjedna, razdoblja titracije od 2 tjedna i razdoblja održavanja od 12 tjedana. Srednja vrijednost dobi populacije u ispitivanju je bila 9 godina, a 94% ispitanika je tijekom ispitivanja istodobno primjenjivalo 2 ili više antiepileptika. Najčešće istodobno primjenjivani antiepileptici ($> 25\%$ bolesnika) u oba ispitivanja su bili valproat, klobazam, stiripentol i levetiracetam. Oko 65% bolesnika istodobno je primalo klobazam. Od bolesnika koji nisu primali klobazam, većina je ranije primala klobazam i zatim prekinula liječenje klobazamom.

Primarna mjera ishoda bila je promjena učestalosti konvulzivnih napadaja tijekom razdoblja liječenja (Dan 1 do kraja razdoblja koje se može procijeniti) u usporedbi s početkom (GWPCARE2), te postotna promjena konvulzivnih napadaja od početka na 28 dana tijekom razdoblja liječenja (GWPCARE1) za skupine liječene kanabidiolom u usporedbi s placebo. Konvulzivni napadaji su definirani kao atonički, tonički, klonički i toničko-klonički napadaji. Ključne sekundarne mjere ishoda za GWPCARE2 su bile udio bolesnika s barem 50%-tnim smanjenjem učestalosti konvulzivnih napadaja, promjena u ukupnoj učestalosti napadaja, te globalni dojam promjene njegovatelja na zadnjem posjetu. Ključna sekundarna mjera ishoda za GWPCARE1 je bio udio bolesnika sa smanjenjem učestalosti konvulzivnih napadaja od najmanje 50%.

Analize podskupina provedene su s više faktora, uključujući istodobnu primjenu antiepileptika. Rezultati analiza podskupina bolesnika liječenih klobazamom u usporedbi s bolesnicima liječenim bez klobazama pokazali su da postoji preostala statistička nesigurnost u vezi s učinkom liječenja kanabidiolom bolesnika u kojih se ne primjenjuje klobazam. U ovoj populaciji, djelotvornost nije utvrđena.

Tablica 5 prikazuje sažetak primarne mjere ishoda postotnog smanjenja konvulzivnih napadaja u odnosu na početnu vrijednost i ključnu sekundarnu mjeru ishoda, udio bolesnika s najmanje 50% smanjenja učestalosti konvulzivnih napadaja, kao i rezultate analize podskupina za ove mjere ishoda u bolesnika istodobno liječenih klobazamom.

Tablica 5: Primarne i ključne sekundarne mjere ishoda za bolesnike s $\geq 50\%$ odgovorom i analize podskupina u DS ispitivanjima

		Ukupno	N	Podskupina s klobazamom	N
KONVULZIVNI NAPADAJI NA 28 DANA					
Postotno smanjenje u odnosu na Početak^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg/dan	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg/dan	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg/dan	38,9%	61	53,6%	40
Razlika ili postotno smanjenje u usporedbi s placebom (95% CI), p-vrijednost^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/dan	29,8% (8,4%; 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%; 54,5%) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/dan	25,7% (2,9%; 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%; 50,4%) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/dan	22,8 (5,4; 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%; 60,4%) p = 0,0032 ^c	
$\geq 50\%$ SMANJENJE KONVULZIVNIH NAPADAJA (ANALIZA BOLESNIKA S ODGOVOROM)					
Postotak bolesnika s $\geq 50\%$ odgovorom, p-vrijednost^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg/dan	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/dan	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg/dan	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^c	40

CI = 95% interval pouzdanosti

^aZa ispitivanje GWPCARE1 ukupni podaci prikazani su kao medijan postotnog smanjenja u odnosu na početak. Podaci za ispitivanje GWPCARE2 i podskupine sa klobazamom predstavljeni su kao postotno smanjenje u odnosu na početak procijenjeno analizom negativne binomne regresije.

^b Za ispitivanje GWPCARE1 ukupni podaci prikazani su kao procijenjeni medijan razlike i p-vrijednost iz Wilcoxonovog testa sume rangova. Podaci za ispitivanje GWPCARE2 i podskupine sa klobazamom procijenjeni su analizom negativne binomne regresije.

^c Nominalna p-vrijednost.

^d Ukupna p-vrijednost temelji se na testu Cochran-Mantel-Haenszel; nominalna p-vrijednost za podskupine s klobazamom temelji se na analizi logističke regresije.

Dodatne sekundarne mjere ishoda u podskupinama bolesnika istodobno liječenih klobazamom

Kanabidiol je povezan s povećanjem postotka ispitanika koji su doživjeli smanjenje učestalosti konvulzivnih napadaja do 75% ili više u razdoblju liječenja tijekom oba ispitivanja (36% 10 mg/kg/dan kanabidiola, 25% za svaku skupinu na kanabidiolu od 20 mg/kg/dan, 10% do 13% na placebo).

U svakom od ispitivanja, bolesnici koji su dobivali kanabidiol imali su veće postotno smanjenje ukupnih napadaja u usporedbi s placebom (66% 10 mg/kg/dan, 54% do 58% 20 mg/kg/dan, 27% do 41% na placebo; p = 0,0003 za 10 mg/kg/dan i p = 0,0341 i 0,0211 za 20 mg/kg/dan u usporedbi s placebom).

Veća poboljšanja u ukupnom stanju, mjereno rezultatima Globalnog dojma promjene na zadnjem posjetu prijavljena su i od njegovatelja i bolesnika s obje doze kanabidiola (73% na 10 mg/kg/dan,

62% do 77% na 20 mg/kg/dan, 30% do 41% na placebo; $p = 0,0009$ za 10 mg/kg/dan i $p = 0,0018$ i $0,0136$ za 20 mg/kg/dan u usporedbi s placebo.

U usporedbi s placebo, kanabidiol je povezan s povećanjem broja dana bez konvulzivnih napadaja tijekom razdoblja liječenja u svakom od ispitivanja; ekvivalentno 2,7 dana na 28 dana (10 mg/kg/dan) odnosno 1,3 do 2,2 dana na 28 dana (20 mg/kg/dan).

Odrasla populacija

DS populacija u ispitivanjima GWPCARE2 i GWPCARE1 su bili uglavnom pedijatrijski bolesnici, uz samo 5 odraslih bolesnika koji su imali 18 godina (1,6%), pa su tako podaci o djelotvornosti i sigurnosti dobiveni od odrasle DS populacije ograničeni.

Odgovor na dozu

S obzirom da nije bilo dosljednog odgovora na doze između 10 mg/kg/dan i 20 mg/kg/dan u ispitivanjima sa stanjima LGS i DS, kanabidiol na početku treba titrirati na preporučenu dozu održavanja od 10 mg/kg/dan (vidjeti dio 4.2). Kod pojedinih bolesnika može se razmotriti titracija do maksimalne doze od 20 mg/kg/dan na temelju omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2).

Podaci iz ispitivanja otvorenog tipa

U oba randomizirana LGS ispitivanja, 99,5% bolesnika ($N = 366$) koji su dovršili ispitivanja uključeno je u dugotrajni produžetak ispitivanja otvorenog tipa (GWPCARE5). U podskupini bolesnika s LGS-om istodobno liječenih klobazamom tijekom 37 do 48 tjedana ($N = 168$), medijan postotnog smanjenja učestalosti astatskih napadaja u odnosu na početnu vrijednost bio je 71% tijekom 1. do 12. tjedna ($N = 168$), što se održalo do 37. do 48. tjedna uz medijan postotnog smanjenja učestalosti astatskih napadaja od 62% u odnosu na početnu vrijednost.

U oba randomizirana DS ispitivanja, 97,7% bolesnika ($N = 315$) koji su dovršili ispitivanja uključeno je u GWPCARE5. U podskupini bolesnika koji imaju DS istodobno liječenih klobazamom tijekom 37 do 48 tjedana ($N = 148$), medijan postotnog smanjenja učestalosti konvulzivnih napadaja u odnosu na početnu vrijednost bio je 64% tijekom 1. do 12. tjedna ($N = 148$), što se održalo do 37. – 48. tjedna uz medijan postotnog smanjenja učestalosti konvulzivnih napadaja od 58% u odnosu na početnu vrijednost.

Dodatna terapija za bolesnike s kompleksom tuberozne skleroze (TSC)

Djelotvornost kanabidiola (25 i 50 mg/kg/dan) za dodatnu terapiju napadaja povezanih s TSC-om procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju paralelnih skupina (GWPCARE6). Ispitivanje se sastojalo od 4-tjednog početnog razdoblja, 4-tjednog razdoblja titracije i 12-tjednog razdoblja održavanja (16-tjedno liječenje i razdoblje primarne procjene).

Prosječna dob populacije u ispitivanju bila je 14 godina i svi osim jednoga bolesnika istodobno su uzimali su jedan ili više antiepileptika tijekom ispitivanja. Najčešći istodobno primjenjivani antiepileptici (> 25% bolesnika) bili su valproat (45%), vigabatrin (33%), levetiracetam (29%) i klobazam (27%).

Primarna mjera ishoda bila je promjena u broju napadaja povezanih s TSC-om tijekom razdoblja liječenja (održavanje i titracija) u usporedbi s početnim vrijednostima za skupinu s kanabidiolom u usporedbi s placebo. Napadi povezani s TSC-om definirani su kao žarišni motorički napadi bez poremećaja svijesti ili svjesnosti; žarišni napadaji s poremećajem svijesti ili svjesnosti; žarišni napadaji koji se razvijaju u bilateralne generalizirane konvulzivne napadaje i generalizirane napadaje (toničko-klonički, tonički, klonički ili atonički napadaji). Ključne sekundarne mjere ishoda bili su udio bolesnika s najmanje 50% smanjenja učestalosti napadaja povezanih s TSC-om, ocjena prema globalnom dojmu promjene kod ispitanika/njegovatelja (engl. *Subject/Caregiver Global Impression of Change*) tijekom zadnjeg posjeta i postotak promjene ukupne učestalosti napadaja od početne vrijednosti.

Pokazalo se da kanabidiol od 50 mg/kg/dan ima sličnu razinu smanjenja napadaja kao i od 25 mg/kg/dan. Međutim, ova je doza bila povezana s povećanom stopom nuspojava u usporedbi s 25 mg/kg/dan, pa stoga maksimalna preporučena doza iznosi 25 mg/kg/dan.

Tablica 6 prikazuje sažetak primarne mjere ishoda postotnog smanjenja napadaja povezanih s TSC-om u odnosu na početno stanje i ključnu sekundarnu mjeru ishoda, udjela bolesnika s najmanje 50%-tnim smanjenjem učestalosti napadaja povezanih s TSC-om za maksimalno preporučenu dozu 25 mg/kg/dan.

Tablica 6: Primarne i ključne sekundarne mjere ishoda za bolesnike s $\geq 50\%$ odgovorom u ispitivanju TSC-a (ukupna populacija bolesnika)

	<i>Ispitivanje GWPCARE6</i>	
	Kanabidiol 25 mg/kg/dan (n = 75)	Placebo (n = 76)
<i>Primarna mjera ishoda – Postotno smanjenje učestalosti napadaja povezanih s TSC-om^a</i>		
<i>Napadaji povezani s TSC-om</i>	48,6%	26,5%
<i>% smanjenja u odnosu na početno stanje</i>		
<i>Postotno smanjenje u usporedbi s placebom</i>	30,1%	
<i>95% CI</i>	13,9%, 43,3%	
<i>P-vrijednost</i>	0,0009	
<i>Ključna sekundarna mjera ishoda - $\geq 50\%$ SMANJENJE napadaja povezanih s TSC-om (ANALIZA BOLESNIKA S ODGOVOROM)</i>		
<i>Postotak bolesnika s $\geq 50\%$ smanjenjem</i>	36%	22,4%
<i>P-value^b</i>	0,0692	

CI = 95% interval pouzdanosti

^a Za ispitivanje GWPCARE6 podaci su prikazani kao postotno smanjenje u odnosu na početak, procijenjeno negativnom binomnom regresijskom analizom.

^b Ukupna p-vrijednost temelji se na testu Cochran-Mantel-Haenszel.

Analize podskupina sa i bez liječenja klobazamom

U ispitivanju GWPCARE6, 22,7% bolesnika s TSC-om u skupini koja je primala 25 mg/kg/dan i 32,9% u skupini koja je primala placebo, istodobno su uzimali klobazam. Rezultati analize podskupina s obzirom na primjenu klobazama pokazali su dodatne antikonvulzivne učinke kanabidiola u prisutnosti klobazama.

U podskupini bolesnika liječenih istodobno klobazamom, bolesnici koji su primali 25 mg/kg/dan kanabidiola imali su 61,1% smanjenje učestalosti napadaja povezanih s TSC-om u odnosu na početak, u usporedbi s 27,1% smanjenjem u skupini koja je dobivala placebo; na temelju negativne binomne regresijske analize. U usporedbi s placebom, kanabidiol je bio povezan s 46,6% smanjenjem (nominalno $p = 0,0025$) u napadajima povezanim s TSC-om (95% CI: 20,0%, 64,4%).

U podskupini bolesnika koji nisu liječeni istodobno klobazamom, bolesnici koji su primali 25 mg/kg/dan kanabidiola imali su 44,4% smanjenje učestalosti napadaja povezanih s TSC-om u odnosu na početno stanje u odnosu na 26,2% smanjenje u skupini koja je dobivala placebo; na temelju negativne binomne regresijske analize. U usporedbi s placebom, kanabidiol je bio povezan s 24,7% smanjenjem (nominalno $p = 0,0242$) u napadajima povezanim s TSC-om (95% CI: 3,7%, 41,1%).

Dodatne sekundarne mjere ishoda za 25 mg/kg/dan kanabidiola (ukupna populacija bolesnika)

Kanabidiol je bio povezan s povećanjem postotka ispitanika (16,0%) koji su imali smanjenje učestalosti napadaja povezanih s TSC-om za vrijeme liječenja veće od ili jednako 75% u usporedbi sa skupinom na placebo (0%).

Bolesnici koji su primali kanabidiol imali su veći postotak smanjenja ukupnih napadaja (48,1%) u usporedbi s placebom (26,9%).

Rezultati Globalnog dojma promjene na zadnjem posjetu prijavljeni su od njegovatelja i bolesnika, te je 68,6% bolesnika u skupini na kanabidiolu nasuprot 39,5% u skupini na placebo imalo poboljšanje.

U usporedbi s placebom, kanabidiol je bio povezan s povećanjem broja dana bez napadaja povezanih s TSC-om tijekom razdoblja liječenja, što je ekvivalentno 2,82 dana u 28 dana.

Učinak kanabidiola na infantilne/epileptičke spazme povezane s TSC-om nije u potpunosti procijenjen.

Podaci iz ispitivanja otvorenog tipa

Od 201 bolesnika koji je završio ispitivanje GWPCARE6 99,0% (199 bolesnika) bilo je uključeno u nastavak otvorenog kliničkog ispitivanja. U nastavku otvorenog kliničkog ispitivanja, medijan postotka smanjenja početne vrijednosti učestalosti napadaja povezanih s TSC-om bio je 61% tijekom 1. do 12. tjedna (N = 199), što se održavalo do 37. – 48. tjedna, s medijanom postotnog smanjenja početne vrijednosti učestalosti napadaja povezanih s TSC-om od 68%.

Zlorababa

U ispitivanju s mogućom zlorabom kod ljudi, akutna je primjena kanabidiola na neovisnim odraslim rekreativnim korisnicima lijeka u terapijskim i suprat terapijskim dozama stvorila male odgovore na pozitivne subjektivne mjere, poput zadovoljstva lijekom i ponovne primjene lijeka. U usporedbi s dronabinolom (sintetički THC) i alprazolamom, kanabidiol ima nizak potencijal za zlorabu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s kanabidiolom na jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju napadaja povezanih sa stanjima DS, LGS i TSC. (Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ispitivanje GWPCARE6 provedeno na bolesnicima koji imaju TSC, obuhvatilo je 8 djece između 1 i 2 godine starosti u svim skupinama liječenja. Iako su podaci ograničeni, opaženi učinak liječenja i podnošljivost slični su onima koji su uočeni u bolesnika u dobi od 2 godine i više, međutim, djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika u djece u dobi < 2 godine nisu utvrđeni (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kanabidiol se brzo pojavljuje u plazmi, uz vrijeme dostizanja maksimalne koncentracije u plazmi od 2,5-5 sati u stanju dinamičke ravnoteže.

Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su dostignute unutar 2-4 dana uz doziranje od dva puta dnevno, na temelju koncentracije (C_{trough}) prije doziranja. Brzo dostizanje stanja dinamičke ravnoteže je povezano s profilom višefazne eliminacije lijeka u kojem terminalna eliminacija predstavlja samo mali dio klirensa lijeka.

U ispitivanjima zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena kanabidiola (750 ili 1500 mg) i obroka bogatog mastima/povećanim brojem kalorija povećala je brzinu i intenzitet apsorpcije (5-struko povećanje C_{max} i 4-struko povećanje AUC-a) a smanjila ukupnu varijabilnost izloženosti u usporedbi sa stanjem gladovanja u zdravih dobrovoljaca. Iako je ovaj učinak nešto slabiji kod primjene kanabidiola s obrokom s niskom razinom masti/smanjenim brojem kalorija, i dalje je zabilježeno povećanje izloženosti (4-struko povećanje C_{max} , 3-struko povećanje AUC-a). Osim toga, izloženost je povećala i primjena kanabidiola s kravljim mlijekom (približno 3-struko povećanje C_{max} i 2,5-struko povećanje AUC-a). Primjena kanabidiola s alkoholom također je povećala izloženost kanabidiolu 63%-tnim povećanjem AUC-a.

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima, vrijeme doziranja kanabidiola s obzirom na vrijeme obroka nije bilo ograničeno. U bolesnika se također pokazalo da obrok bogat mastima povećava bioraspoloživost kanabidiola (trostruko). Ovaj porast bio je umjeren kada prandijalno stanje nije bilo potpuno poznato, tj. relativna bioraspoloživost se povećala 2,2 puta.

Kako bi se varijabilnost u biodostupnosti kanabidiola u pojedinog bolesnika svela na minimum, primjenu kanabidiola treba standardizirati u odnosu na unos hrane, uključujući ketogenu prehranu (obroci bogati mastima), tj. Epidyolex se treba uzimati dosljedno, sa ili bez hrane. Kada se uzima s hranom, ako je moguće, treba se razmotriti sličan sastav hrane.

Distribucija

In vitro, > 94% kanabidiola i njegovih metabolita faze I se vezalo za proteine plazme s preferencijalnim vezivanjem na humani serumski albumin. Prividni volumen distribucije nakon peroralne doze je bio visok u zdravih dobrovoljaca pri 20 963 l do 42 849 l i veći od ukupne vode u tijelu, što sugerira široku distribuciju kanabidiola.

Biotransformacija i eliminacija

U zdravih dobrovoljaca, poluvijek kanabidiola u plazmi je bio 56–61 sati nakon doziranja dvaput dnevno tijekom 7 dana.

Metabolizam

Kanabidiol se ekstenzivno metabolizira u jetri putem enzima CYP450 i UGT. Glavne izoforme CYP450 odgovorne za metabolizam kanabidiola faze I su CYP2C19 i CYP3A4. Izoforme UGT odgovorne za metabolizam kanabidiola faze II su UGT1A7, UGT1A9 i UGT2B7. Ispitivanja na zdravim ispitanicima su pokazala kako nema većih razlika u izloženosti kanabidiolu u plazmi u CYP2C19 srednje brzom i ultra brzom metabolizatoru u usporedbi s brzim metabolizatorima. Metaboliti faze I identificirani u standardnim *in vitro* testovima su bili 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD i 6-OH-CBD (slabije zastupljen cirkulirajući metabolit). Nakon više doza kanabidiola, metabolit 7-OH-CBD (aktivan u pretkliničkom modelu napadaja) cirkulira u ljudskoj plazmi u nižim koncentracijama nego ishodišni lijek kanabidiol (~ 40% izloženosti CBD-u) na temelju AUC-a.

Izlučivanje

Klirens kanabidiola iz plazme nakon jedne doze od 1500 mg kanabidiola je oko 1111 l/h. Kanabidiol se uglavnom uklanja kroz metabolizam u jetri i crijevima, te izlučuje u stolici, uz manje izlučivanje ishodišnog lijeka putem bubrega. Kanabidiol nema interakcija s glavnim bubrežnim i jetrenim prijenosnicima na način koji bi vjerojatno doveo do relevantnih interakcija među lijekovima.

Linearnost

Vrijednosti C_{max} i AUC kanabidiola su blizu proporcionalnih dozi u terapijskom rasponu doza (10-25 mg/kg/dan). Nakon jedne doze, izloženost se iznad raspona 750-6000 mg povećava manje nego proporcionalno dozi, što ukazuje da može doći do zasićenja apsorpcije kanabidiola. Višestruko

doziranje u bolesnika s TSC također je ukazalo da dolazi do zasićenja apsorpcije pri dozama iznad 25 mg/kg/dan.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Učinak dobi, tjelesne težine, spola, etničke pripadnosti

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala kako nema klinički značajnih učinaka dobi, tjelesne težine, spola i etničke pripadnosti na izloženost kanabidiolu.

Stariji

Farmakokinetika kanabidiola nije proučavana u ispitanika starijih od 74 godine.

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetika kanabidiola nije proučavana u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine.

Mali broj bolesnika mlađih od 2 godine s epilepsijom otpornom na liječenje (uključujući TSC, LGS i DS) je izložen kanabidiolu u kliničkim ispitivanjima i u programu s proširenim pristupom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu uočeni učinci na C_{max} ili AUC kanabidiola nakon primjene jedne doze kanabidiola od 200 mg u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Bolesnici sa završnom fazom bolesti bubrega nisu proučavani.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu uočeni učinci na izloženost kanabidiolu ili metabolitima nakon primjene jedne doze kanabidiola od 200 mg u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre.

Ispitanici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre su imali veće koncentracije kanabidiola u plazmi (oko 2,5-5,2-struko viši AUC u usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom). Kanabidiol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Niža početna doza se preporuča bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Titraciju doze treba obaviti kako je navedeno u dijelu 4.2.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U LGS-u

U bolesnika koji imaju LGS, populacijsko farmakokinetičko/farmakodinamičko (PK/PD) modeliranje ukazalo je na postojanje odnosa djelotvornosti i izloženosti za vjerojatnost postizanja $\geq 50\%$ smanjenja učestalosti astatskih napadaja unutar testiranog raspona doza kanabidiola (0 [placebo], 10 i 20 mg/kg/dan). Postojala je značajna pozitivna korelacija između deriviranog AUC kanabidiola i vjerojatnosti odgovora od $\geq 50\%$. Analiza stope odgovora je također pokazala korelaciju u odnosu izloženost-odgovor za aktivni metabolit kanabidiola (7-OH-CBD). PK/PD analiza također je pokazala da je sistemska izloženost kanabidiolu povezana s nekim štetnim događajima, odnosno povišeni ALT, AST, dijareja, umor, povišeni GGT, gubitak teka, osip i somnolencija (vidjeti dio 4.8). Klobazam (odvojena analiza) predstavljao je značajnu kovarijatu koja je uzrokovala mogućnost povećanja GGT-a, smanjenje gubitka teka i povećanje somnolencije.

U TSC-u

U bolesnika koji imaju TSC, nema odnosa između izloženosti i odgovora na temelju ishoda za djelotvornost, jer su procijenjene doze na krajnjoj točki odnosa doze i odgovora. Međutim, odnos između izloženosti i odgovora utvrđen je za metabolit 7-OH-CBD u vezi s povišenjem ALT-a. Za CBD ili njegove metabolite nisu identificirani drugi PK/PD odnosi povezani sa sigurnosnim mjerama ishoda.

Ispitivanja interakcija lijekova

In vitro procjena interakcija lijekova

Kanabidiol je supstrat za CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 i UGT2B7.

In vitro podaci sugeriraju da je kanabidiol inhibitor aktivnosti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 i UGT2B7 u klinički značajnim koncentracijama. Metabolit 7-karboksikanabidiol (7-COOH-CBD) je inhibitor aktivnosti posredovane putem UGT1A1, UGT1A4 i UGT1A6, *in vitro* u klinički značajnim koncentracijama (vidjeti i dio 4.5).

Kanabidiol inducira ekspresiju CYP1A2 i CYP2B6 mRNA *in vitro* u klinički značajnim koncentracijama. *In vivo* ispitivanje s kofeinom pokazalo je da kanabidiol nije inducirao CYP1A2 *in vivo*.

Kanabidiol i metabolit 7-OH-CBD nemaju interakcija s glavnim prijenosnicima unosa u bubrege i jetru, pa stoga nije vjerojatno da će doći do relevantne interakcije među lijekovima: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, OATP1B1 i OATP1B3. Kanabidiol nije supstrat niti inhibitor za prijenosnike unosa u mozak OATP1A2 i OATP2B1. *In vitro*, kanabidiol i 7-OH-CBD nisu supstrati niti inhibitori prijenosnika izbacivanja P-glikoproteina/MDR1, BCRP ili BSEP. Podaci *in vivo* s everolimusom pokazuju da kanabidiol može utjecati na izbacivanje supstrata P-glikoproteina u crijevima posredovano P-glikoproteinom (vidjeti dio 4.5), ali, na temelju *in vivo* ispitivanja midazolama, kanabidiol nije inhibirao niti inducirao CYP3A4. Metabolit 7-COOH-CBD je supstrat P-glikoproteina/MDR1 i ima potencijal inhibicije BCRP, OATP1B3 i OAT3.

In vivo procjena interakcija lijekova

Ispitivanja interakcija s antiepilepticima

Moguće interakcije između kanabidiola (750 mg dva puta dnevno u zdravih dobrovoljaca i 20 mg/kg/dan u bolesnika) i drugih antiepileptika su istraživane u ispitivanjima interakcija među lijekovima na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima, te u analizi populacijske farmakokinetike za koncentracije lijeka u plazmi iz ispitivanja kontroliranih placebom u liječenju bolesnika koji imaju LGS.

Kombinacija kanabidiola i klobazama uzrokovala je povišenje izloženosti aktivnom metabolitu N-desmetilklobazamu, bez učinka na razine klobazama. Iako primjena klobazama nije značajno utjecala na izloženost kanabidiolu, razine aktivnog metabolita, 7-OH-CBD, su porasle u ovoj kombinaciji. Stoga može biti potrebna prilagodba doze kanabidiola ili klobazama.

Istodobna primjena kanabidiola i everolimusa vodila je do povećanja izloženosti everolimusu. Zbog toga pri istodobnoj primjeni everolimusa i kanabidiola može biti potrebno prilagođavanje doze i terapijsko praćenje koncentracije everolimusa.

In vivo interakcije klobazama, everolimusa i drugih istodobno primjenjivanih antiepileptika sažeto su prikazane u tablici ispod.

Tablica 7: Interakcije između kanabidiola i istodobno primijenjenih antiepileptika

Istodobno primijenjen antiepileptik	Utjecaj antiepileptika na kanabidiol	Utjecaj kanabidiola na antiepileptik
Klobazam	Nema učinka na razine kanabidiola. Interakcija koja dovodi do porasta izloženosti aktivnom metabolitu 7-OH-CBD u ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima. ^a	Nema učinka na razine klobazama. Interakcija koja dovodi do približno 3-strukog porasta izloženosti metabolitu N-desmetilklobazama. ^b
Valproat	Nema učinka na razine kanabidiola ili njegovih metabolita.	Nema učinka na izloženost valproatnoj kiselini ili izloženost pretpostavljenom hepatotoksičnom metabolitu 2-propil-4-pentenoatnoj kiselini (4-ene-VPA).
Stiripentol	Nema učinka na razine kanabidiola. Interakcija koja je dovela do smanjenja (oko 30%) C_{max} i AUC aktivnog metabolita 7-OH-CBD u ispitivanjima provedenima u zdravim dobrovoljaca i bolesnika s epilepsijom.	Interakcija koja je dovela do povećanja C_{max} od 28% i povećanja AUC-a od 55% u ispitivanju u zdravih dobrovoljaca te do povećanja C_{max} od 17% i povećanja AUC-a od 30% u bolesnika.
Everolimus	Učinak everolimusa na kanabidiol nije procijenjen.	Istodobna primjena kanabidiola (12,5 mg/kg dvaput dnevno) s everolimusom (5 mg) za rezultat ima povećanje izloženosti everolimusu od približno 2,5 puta i za C_{max} i AUC u ispitivanju na zdravim dobrovoljcima.

^a prosječni porast 47% za AUC i 73% za C_{max}

^b na temelju C_{max} i AUC-a

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost i kancerogenost

U ispitivanju kancerogenosti na miševima, oralna primjena lijeka Epidyolex (0 [voda], 0 [vehikulum], 30, 100 ili 300 mg/kg/dan) tijekom 2 godine povećala je učestalost benignih hepatocelularnih adenoma u mužjaka miševa u svim ispitivanim dozama i u ženki miševa u najvišoj ispitivanoj dozi. Pri najvišoj procijenjenoj dozi, izloženost u plazmi (AUC) u miševa bila je približno 7 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi pri dozi od 25 mg/kg/dan.

Ispitivanje kancerogenog potencijala kanabidiola u štakora nije provedeno.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila mutagenu niti klastogenu aktivnost.

Reproduktivna toksičnost

Nisu uočene nuspojave vezane uz plodnost muških ili ženskih štakora, kao ni na reproduktivnu sposobnost pri dozama do 250 mg/kg/dan (oko 34 puta više nego u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 25 mg/kg/dan).

Ispitivanje embriofetalnog razvoja provedeno na zečevima procjenjivalo je doze od 50, 80 ili 125 mg/kg/dan. Doza od 125 mg/kg/dan dovela je do smanjenja tjelesne težine fetusa i povećanja strukturnih varijacija fetusa povezanih s maternalnom toksičnošću. Izloženosti kanabidiolu u plazmi majke pri razini bez uočenih štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za embriofetalnu razvojnu toksičnost u zečeva bila je manja od one u ljudi pri dozi od 25 mg/kg/dan.

Kod štakora je ispitivanje embriofetalnog razvoja procjenjivalo doze od 75, 150 ili 250 mg/kg/dan. Embriofetalni mortalitet je uočen pri visokim dozama, bez s liječenjem povezanih učinaka na gubitak implantata pri niskim i srednjim dozama. NOAEL je povezan s izloženostima u plazmi majke (AUC) oko 9 puta većima od očekivane izloženosti u ljudi pri dozi od 25 mg/kg/dan.

Ispitivanje prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti u štakora provedeno je pri dozama od 75, 150 ili 250 mg/kg/dan. Smanjen rast, kasnije spolno dozrijevanje, promjene ponašanja (smanjena aktivnost) i štetni učinci na razvoj muških reproduktivnih organa (mali testisi u odraslih potomaka) i plodnost kod potomaka uočeni su pri dozi od ≥ 150 mg/kg/dan. NOAEL je povezan s izloženostima kanabidiolu u plazmi majke oko 5 puta većima od one u ljudi pri dozi od 25 mg/kg/dan.

Juvenilna toksičnost

U mladih štakora, primjena kanabidiola tijekom 10 tjedana (supkutana doza od 0 ili 15 mg/kg u dane nakon poroda [engl. *postnatal days*, PND] 4-6 praćena oralnom primjenom 0, 100, 150 ili 250 mg/kg na dane nakon poroda 7-77), dovela je do porasta tjelesne težine, kasnijeg spolnog dozrijevanja mužjaka, neurološko-bihevioralnih učinaka, smanjene mineralne gustoće kostiju i vakuolizacije jetrenih hepatocita. Doza bez učinka nije utvrđena. Najmanja doza koja je uzrokovala razvojnu toksičnost u mladih štakora (15 mg/kg supkutano/ 100 mg/kg peroralno) je povezana s izloženostima kanabidiolu (AUC) oko 8 puta većima od one u ljudi pri dozi od 25 mg/kg/dan.

U drugom je ispitivanju kanabidiol doziran mladim štakorima od PND 4-21 (kao supkutana injekcija) i od PND 22-50 (kao intravenska injekcija). Utvrđena je razina bez uočenih štetnih učinaka (NOAEL) od 15 mg/kg/dan.

Zlouporaba

Ispitivanja povezana sa zluporabom kod životinja pokazuju kako kanabidiol ne uzrokuje reakcije u ponašanju karakteristične za kanabinoide, uključujući generaliziranje na delta-9-tetrahidrokanabinolu (THC) u ispitivanju s diskriminacijom lijekova. Kanabidiol također ne uzrokuje samostalnu primjenu kod životinja, što znači da ne stvara učinke nagrade.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Rafinirano sezamovo ulje
Bezvodni etanol
Sukraloza (E955)
Okus jagode (uključujući benzilni alkohol)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Primijeniti u roku od 12 tjedana od prvog otvaranja bočice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica (tip III) sa zaštitnim zatvaračem s navojem sigurnim za djecu (polipropilen). Bočica je zapakirana u kartonsku ambalažu u kojoj se nalaze dvije dozirne štrcaljke za usta kalibrirane na 5 ml i dvije dozirne štrcaljke za usta kalibrirane na 1 ml (klip štrcaljke od polietilena visoke gustoće (HDPE) i cilindar štrcaljke od polipropilena), te dva adaptera za bočicu (LDPE). Štrcaljke od 5 ml imaju oznake na svakih 0,1 ml, a štrcaljke od 1 ml na svakih 0,05 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mogu se koristiti nazogastrične sonde izrađene od silikona, duljine veće od 50 cm do najviše 125 cm i promjera većeg od 5 FR do najviše 12 FR. Treba izbjegavati nazogastrične sonde izrađene od silikona duljine 50 cm ili kraće i promjera 5 FR ili manje. Mogu se koristiti želučane sonde izrađene od silikona duljine od 0,8 do 4 cm i promjera od 12 FR do 24 FR. Ne smiju se koristiti sonde izrađene od polivinilklorida i poliuretana.

Nakon primjene, sondu za enteralnu prehranu treba barem jednom isprati vodom sobne temperature. Ako se daje više lijekova, sondu treba isprati između primjena svakog lijeka. Preporučuje se da volumen ispiranja bude približno 5 puta veći od osnovnog (*priming*) volumena sonde (najmanje 3 ml za najkraće/najuže sonde do najviše 20 ml za najdulje/najveće sonde). Možda će trebati prilagoditi volumen ispiranja u bolesnika kojima je ograničen unos tekućine. Sonde za enteralnu prehranu s priključcima ENFit® zahtijevaju korištenje ENFit kompatibilnih štrcaljki i adaptera za bočice. Kako bi se maksimalizirala točnost doze, za doze ≤ 1 ml treba koristiti štrcaljke od 1 ml.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1389/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01/2022

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.