

1. HEITI LYFS

Epidyolex 100 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 100 mg af kannabídíóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur:

79 mg vatnsfrítt etanól

736 mg hreinsuð sesamolía

0,0003 mg bensýlalkóhól

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn

Tær, litlaus til gul lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Epidyolex er ætlað til notkunar sem viðbótarmeðferð við flogum í tengslum við Lennox-Gastaut heilkenni eða Dravet heilkenni ásamt klóbazami hjá sjúklingum 2 ára og eldri.

Epidyolex er ætlað til notkunar sem viðbótarmeðferð við flogum í tengslum við hnjóskahersli (tuberous sclerosis complex) hjá sjúklingum 2 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð flogaveiki skal hefja og hafa yfirumsjón með meðferð með Epidyolex.

Skammtar

Fyrir Lennox-Gastaut heilkenni og Dravet heilkenni

Ráðlagður upphafsskammtur af kannabídíóli er 2,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (5 mg/kg/sólarhring) í eina viku. Eftir eina viku skal auka skammtinn í viðhaldsskammt sem er 5 mg/kg tvisvar á sólarhring (10 mg/kg/sólarhring). Með hliðsjón af klínískri svörun og þöli einstaklingsins má auka hvern skammt með vikulegu millibili í skrefum sem nema 2,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (5 mg/kg/sólarhring) upp að ráðlögðum hámarksskammti sem er 10 mg/kg tvisvar á sólarhring (20 mg/kg/sólarhring).

Aukning á skammtastærðum fram yfir 10 mg/kg/sólarhring, upp að ráðlagða hámarksskammtinum 20 mg/kg/sólarhring, skal fara fram með ávinning og áhættu fyrir einstaklinginn í huga, og fylgja skal ítarlegri eftirlitsáætlun (sjá kafla 4.4).

Fyrir hnjóskahersli

Ráðlagður upphafsskammtur af kannabídíóli er 2,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (5 mg/kg/sólarhring) í eina viku. Eftir eina viku skal auka skammtinn í 5 mg/kg tvisvar á sólarhring (10 mg/kg/sólarhring) og meta klíniska svörun og þol. Með hliðsjón af klínískri svörun og þoli einstaklingsins má auka hvern skammt með vikulegu millibili í skrefum sem nema 2,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (5 mg/kg/sólarhring) upp að ráðlögðum hámarksskammti sem er 12,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (25 mg/kg/sólarhring).

Aukning á skammtastærðum fram yfir 10 mg/kg/sólarhring, upp að ráðlagða hámarksskammtinum 25 mg/kg/sólarhring, skal fara fram með ávinning og áhættu fyrir einstaklinginn í huga, og fylgja skal ítarlegri eftirlitsáætlun (sjá kafla 4.4).

Yfirlit yfir ráðlagða skammta fyrir Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni og hnjóskahersli er að finna í eftirfarandi töflu:

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar

	Lennox-Gastaut heilkenni og Dravet heilkenni	Hnjóskahersli
Upphafsskammtur – fyrsta vika	2,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (5 mg/kg/sólarhring)	
Önnur vika	Viðhaldsskammtur 5 mg/kg tvisvar á sólarhring (10 mg/kg/sólarhring)	5 mg/kg tvisvar á sólarhring (10 mg/kg/sólarhring)
Frekari títrun eftir því sem við á (stigvaxandi skref)	vikuleg aukning um 2,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (5 mg/kg/sólarhring)	
Ráðlagður hámarksskammtur	10 mg/kg tvisvar á sólarhring (20 mg/kg/sólarhring)	12,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (25 mg/kg/sólarhring)

Hverri Epidyolex-öskju fylgja:

- Tvær 1 ml sprautur sem kvarðaðar eru með 0,05 ml þrepum (hvert 0,05 ml þrep samsvarar 5 mg af kannabídíóli)
- Tvær 5 ml sprautur sem kvarðaðar eru með 0,1 ml þrepum (hvert 0,1 ml þrep samsvarar 10 mg af kannabídíóli)

Ef reiknaður skammtur er 100 mg (1 ml) eða minni skal nota minni 1 ml munngjafarsprautuna. Ef reiknaður skammtur er stærri en 100 mg (1 ml) skal nota stærri 5 ml munngjafarsprautuna.

Reiknaðan skammt skal jafna að næsta þrepi á kvarðanum.

Meðferð hætt

Ef hætta þarf gjöf kannabídíóls skal minnka skammtinn smám saman. Í klínískum rannsóknum var gjöf kannabídíóls hætt með því að minnka skammtinn um u.þ.b. 10 % á dag í 10 daga. Hugsanlega þarf að títra skammtinn niður hægar eða hraðar, eins og klínískar ábendingar gefa tilefni til, og samkvæmt mati þess læknis sem ávísar lyfinu.

Skammtar sem gleymast

Ef einn eða fleiri skammtar hafa gleymst skal ekki bæta þá upp. Halda skal skömmtun áfram samkvæmt fyrirliggjandi skammtaáætlun. Ef skammtar hafa gleymst í fleiri en 7 dagar skal títra meðferðarskammtinn upp að nýju.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum með kannabídíóli sem meðferð við Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni og hnjóskahersli voru ekki nægilega margir sjúklingar 55 ára og eldri til að fá úr því skorið hvort þeir svari öðruvísi en yngri sjúklingar.

Almennt skal gæta varúðar við val á skömmtum fyrir aldraða sjúklinga og byrja með lægstu skammtastærðir m.t.t. aukinnar tíðni minnkaðrar lifrar-, nýrna- og hjartastarfsemi og sjúkdóma sem til staðar eru eða annarrar meðferðar (sjá kafla 4.4 þar sem fjallað er um skaða á lifrarfrumum og kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Kannabídíól má gefa sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi án þess að þörf sé á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2). Engin reynsla er af lyfinu hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja kannabídíól með skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta kannabídíóls hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh A).

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með miðlungsmikla (Child-Pugh B) eða verulega (Child-Pugh C) skerðingu á lifrarstarfsemi. Minni upphafsskammtar eru ráðlagðir hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Títtra skal skammta eins og lýst er í töflunni hér fyrir neðan.

Tafla 2: Skammtaaðlögun hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi

Skert lifrarstarfsemi	Upphafsskammtur Fyrir Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni og hnjóskahersli	Viðhaldsskammtur Fyrir Lennox-Gastaut heilkenni og Dravet heilkenni	Önnur vika Fyrir hnjóskahersli	Ráðlagður hámarks-skammtur Fyrir Lennox-Gastaut heilkenni og Dravet heilkenni	Ráðlagður hámarks-skammtur Fyrir hnjóskahersli
Miðlungsmikil	1,25 mg/kg tvisvar á sólarhring (2,5 mg/kg/sólarhring)	2,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (5 mg/kg/sólarhring)		5 mg/kg tvisvar á sólarhring (10 mg/kg/sólarhring)	6,25 mg/kg tvisvar á sólarhring (12,5 mg/kg/sólarhring)
Veruleg	0,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (1 mg/kg/sólarhring)	1 mg/kg tvisvar á sólarhring (2 mg/kg/sólarhring)		2 mg/kg tvisvar á sólarhring (4 mg/kg/sólarhring)*	2,5 mg/kg tvisvar á sólarhring (5 mg/kg/sólarhring)*

*Íhuga má hærri skammta af kannabídíóli hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi þegar hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Börn

Með Lennox-Gastaut heilkenni og Dravet heilkenni

Notkun kannabídíóls á ekki við hjá börnum yngri en 6 mánaða. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun kannabídíóls hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Með hnjóskahersli

Notkun kannabíolíls á ekki við hjá börnum yngri en 1 mánaðar. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun kannabíolíls hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til 2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar um börn á aldrinum 1 til 2 ára eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Skammtaaðlögun annarra lyfja sem notuð eru samhliða kannabíolíli

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga sem taka flogaveikilyf samhliða ætti að meta þörfina á skammtaaðlögun kannabíolíls eða lyfsins eða lyfjanna sem gefið er/gefin eru samhliða til að stjórna hugsanlegum lyfjamilliverkunum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Lyfjagjöf

Til inntöku

Matur getur hækkað gildi kannabíolíls og því skal annað hvort taka lyfið ávallt með mat eða ávallt á fastandi maga, þetta á einnig við um ketógenískt mataræði (ketogenic diet). Þegar lyfið er tekið með mat skal íhuga að hafa matinn af svipaðri samsetningu ef hægt er (sjá kafla 5.2).

Mælt er með inntöku en ef þörf krefur er í lagi að nota slöngu um nef í maga eða magaslöngu um kviðvegg til gjafar í meltingarveg.

Frekari upplýsingar um notkun magaslangna eru í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með hækkaða transamínasa sem er meiri en þreföld eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN) og bílírúbin sem er meira en tvöföld eðlileg efri viðmiðunarmörk (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lifrarfrumuskemmd

Kannabíólí getur valdið skammtaháðri hækkun lifrartransamínasa (alanínamínótransferasa [ALAT] og/eða aspartatamínótransferasa [ASAT]) (sjá kafla 4.8). Hækkunin kemur venjulega fram á fyrstu tveimur mánuðum meðferðar; samt sem áður komu fram tilvik allt að 18 mánuðum eftir að meðferð var hafin, einkum hjá sjúklingum sem tóku valpróat samhliða.

Í klínískum rannsóknum kom meirihluti hækkunar á ALAT fram hjá sjúklingum sem tóku valpróat samhliða. Samhliða notkun klóbazams jók einnig tíðni hækkunar transamínasa, þó í minna mæli en valpróat. Íhuga skal skammtaaðlögun eða hætta notkun valpróats, eða aðlaga skammta klóbazams ef hækkun á transamínasa kemur fram.

Í u.þ.b. tveimur af hverjum þremur tilvikum gekk hækkun á transamínasa til baka ef gjöf kannabíolíls var stöðvuð eða skammtar kannabíolíls og/eða valpróats sem gefið var samhliða voru minnkaðir. Í u.þ.b. þriðjungu tilvika gekk hækkun á transamínasa til baka við áframhaldandi meðferð með kannabíolíli, án þess að skammtar væru minnkaðir.

Hjá sjúklingum þar sem gildi transamínasa í upphafi voru yfir efri viðmiðunarmörkum (ULN) kom hækkun á transamínasa oftar fram við töku kannabíolíls. Hjá sumum sjúklingum leiddi samverkandi áhrif samhliða meðferðar með valpróati þegar um var að ræða hækkun transamínasa í upphafi til aukinnar hættu á hækkun transamínasa.

Í rannsókn án samanburðar hjá sjúklingum vegna annarrar ábendingar sem ekki var tengd flogaveiki kom fram hækkun á gildum alkalísks fosfatasa sem var yfir tvöföldum efri viðmiðunarmörkum (ULN)

ásamt hækkun á transamínasa hjá tveimur öldruðum sjúklingum. Þessar hækkunir gengu til baka eftir að gjöf kannabídíóls var hætt.

Eftirlit

Almennt er hækkun transamínasa yfir þreföldum efri viðmiðunarmörkum sem á sér stað samhliða hækkunum gildum bílírúbíns sem önnur skýring finnst ekki á mikilvæg vísbending um alvarlegan lifrarskaða. Ef hækkun transamínasa er greind snemma getur það dregið úr líkum á alvarlegum afleiðingum. Meta ætti sjúklinga með hækkun upphafsgildi transamínasa yfir þreföldum efri viðmiðunarmörkum, eða hækkunum gildum bílírúbíns yfir tvöföldum efri viðmiðunarmörkum áður en meðferð með kannabídíóli er hafin.

Áður en meðferð með kannabídíóli er hafin skal mæla transamínasa (ALAT og ASAT) í sermi og heildargildi bílírúbíns.

Reglubundið eftirlit:

Mæla skal transamínasa í sermi og heildargildi bílírúbíns 1 mánuði, 3 mánuðum og 6 mánuðum eftir að meðferð með kannabídíóli er hafin, og reglulega eftir það eða samkvæmt klínískum ábendingum.

Við breytingar á skömmtum kannabídíóls sem eru yfir 10 mg/kg/sólarhring eða breytinga á lyfjum (breyting eða aukning á skömmtum) sem vitað er að hafa áhrif á lifur skal hefja þessa eftirlitsáætlun aftur.

Aukið eftirlit:

Hjá sjúklingum með þekkta hækkun á upphafsgildi ALAT eða ASAT og sjúklingum sem nota valpróat skal mæla transamínasa í sermi og heildarbílírúbín 2 vikum, 1 mánuði, 2 mánuðum, 3 mánuðum og 6 mánuðum eftir upphaf meðferðar með kannabídíóli og reglulega eftir það, eða samkvæmt klínískum ábendingum. Við breytingar á skömmtum kannabídíóls sem eru yfir 10 mg/kg/sólarhring eða breytinga á lyfjum (breyting eða aukning á skömmtum) sem vitað er að hafa áhrif á lifur skal hefja þessa eftirlitsáætlun aftur.

Ef sjúklingur sýnir klínísk teikn eða einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi skal tafarlaust mæla transamínasa í sermi og heildarbílírúbín og gera skal hlé á meðferð með kannabídíóli eða stöðva meðferð, eftir því sem við á. Hætta skal meðferð með kannabídíóli hjá sjúklingum með hækkun á transamínasa sem er yfir þreföldum eðlilegum efri viðmiðunarmörkum og hækkun á bílírúbíni sem er yfir tvöföldum efri viðmiðunarmörkum (ULN). Einnig skal hætta meðferð hjá sjúklingum þar sem viðvarandi hækkun á transamínasa er yfir fimmföldum efri viðmiðunarmörkum. Meta skal aðrar hugsanlegar orsakir hjá sjúklingum með viðvarandi hækkun transamínasa í sermi. Íhuga skal skammtaáðlögun sérhvers lyfs sem gefið er samhliða og vitað er að hefur áhrif á lifur (t.d. valpróat og klóbazam) (sjá kafla 4.5).

Svefnhöfgi og slæving

Kannabídíól getur valdið svefnhöfga og slævingu, sem kemur oftast fram snemma í meðferðinni og getur minnkað við áframhaldandi meðferð. Tíðni var hærrí hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með klóbazami (sjá kafla 4.5 og 4.8). Önnur efni sem hafa slævandi áhrif á miðtaugakerfi, þar á meðal áfengi, geta aukið svefnhöfga og slævingu.

Aukin tíðni floga

Eins og við á um önnur flogaveikilyf, getur klínískt marktæk aukning á tíðni floga komið fram meðan á meðferð með kannabídíóli stendur, sem gæti valdið því að breyta þurfi skammti kannabídíóls og/eða flogaveikilyfja sem gefin eru samhliða eða hætta notkun kannabídíóls ef hlutfallið á milli ávinnings og áhættu er neikvætt. Í 3. stigs klínískum rannsóknum sem rannsökuðu Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni og hnjóskahersli mældist tíðni flogafárs svipuð hjá þeim sem tóku kannabídíól og lyfleysuhóps.

Sjálfsvígshegðun og sjálfsvígshugsanir

Greint hefur verið frá sjálfsvígshegðun og sjálfsvígshugsunum hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Safngreining á slembiröðuðum samanburðarrannsóknnum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum hefur leitt í ljós lítilla aukna hættu á sjálfsvígshegðun og sjálfsvígshugsunum. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirbyggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu af kannabídíóli.

Fylgjast skal með einkennum um sjálfsvígshegðun og sjálfsvígshugsanir hjá sjúklingum og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum og umönnunaraðilum sjúklinga skal ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshegðunar eða sjálfsvígshugsana verður vart.

Þyngdartap

Kannabídíól getur valdið þyngdartapi eða minni þyngdaraukningu (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni og hnjóskahersli virtist þetta vera háð skömmtum. Í sumum tilvikum var þyngdartap tilkynnt sem aukaverkun (sjá töflu 3). Minnkuð matarlyst og þyngdartap geta leitt til þess að örlítið dragi úr hæðaraukningu. Fylgjast skal reglulega með stöðugu þyngdartapi/engri þyngdaraukningu til að meta hvort halda skuli áfram meðferð með kannabídíóli.

Sesamolía í lyfjasamsetningunni

Lyfið inniheldur hreinsaða sesamolíu sem getur í mjög sjaldgæfum tilvikum valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Bensýlalkóhól í lyfjasamsetningunni

Lyfið inniheldur 0,0003 mg/ml af bensýlalkóhóli sem jafngildir 0,0026 mg í hverjum hámarksskammti af Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg í hverjum skammti (hnjóskahersli)) fyrir fullorðinn sem vegur 70 kg).

Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Sjúklingahópar sem hafa ekki verið rannsakaðir

Sjúklingar með klínískt marktækt skerta starfsemi hjarta og æða voru ekki teknir með í klínískri þróunaráætlun fyrir hnjóskahersli.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

CYP3A4- eða CYP2C19-örvar

Öflugi CYP3A4/2C19-örvinn rífampísín (600 mg gjöf einu sinni á sólarhring) dró úr plasmabéttni kannabídíóls um u.þ.b. 30 % og 7-hýdroxý-kannabídíóls (7-OH-CBD; sem er virkt umbrotsefni kannabídíóls) um u.þ.b. 60 %. Aðrir öflugir örvar CYP3A4 og/eða CYP2C19, svo sem karbamazepín, enzalútamíð, mítótan, jóhannesarjurt, sem eru gefnir samhliða kannabídíóli geta einnig dregið svipað mikið úr plasmabéttni kannabídíóls og 7-OH-CBD. Þessar breytingar geta dregið úr verkun kannabídíóls. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta.

UGT-hemlar

Kannabídíól er hvarfefni fyrir UGT1A7, UGT1A9 og UGT2B7. Engar formlegar rannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa verið framkvæmdar með kannabídíóli og UGT-hemlum. Þar af leiðandi skal gæta varúðar þegar lyf sem eru þekktir hemlar þessara UGT-ensíma eru gefin samhliða. Hugsanlega þarf að minnka skammta kannabídíóls og/eða hemilsins við samhliða gjöf.

Samhliða meðferðir með flogaveikilyfjum

Lyfjahvarfafræði kannabídíóls er flókin og kann að valda milliverkunum við flogaveikilyf sem gefin eru samhliða. Því skal aðlaga meðferð með kannabídíóli og/eða samhliða flogaveikilyfjum undir reglulegu eftirliti læknis og fylgjast skal náið með hugsanlegum aukaverkunum hjá sjúklingnum. Að auki skal íhuga eftirlit með plasmáþéttni.

Hugsanlegar milliverkanir lyfja við önnur samhliða notuð flogaveikilyf hafa verið metnar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og hjá sjúklingum með flogaveiki fyrir klóbazam, valpróat, stiripentól og everólímus. Þó svo að engar formlegar rannsóknir á milliverkunum lyfja hafi farið fram fyrir önnur flogaveikilyf byggjast ályktanir um fenýtóin og lamótrigín á *in vitro* gögnum.

Klóbazam

Þegar kannabídíól og klóbazam eru gefin samtímis eiga sér stað tvíhliða lyfjahvarfamilliverkanir. Með hliðsjón af rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum geta hækkuð gildi (þreföld til fjórföld) N-desmetýlklóbazams (sem er virkt umbrotsefni klóbazams) komið fram þegar lyfið er gefið samhliða kannabídíóli, líklega miðlað af CYP2C19-hömlun, með engum áhrifum á gildi klóbazams. Auk þess kom fram aukin útsetning fyrir 7-OH-CBD, þar sem flatarmál undir ferli (AUC) í plasma jókst um 47 % (sjá kafla 5.2). Aukning altækra gilda þessara virku efna kann að leiða til aukinna lyfhrifa og aukinnar tíðni aukaverkana. Samhliða notkun kannabídíóls og klóbazams eykur tíðni svefnhöfga og slævingar samanborið við lyfleysu (sjá kafla 4.4 og 4.8). Íhuga skal að minnka skammt klóbazams ef svefnhöfga eða slævingar verður vart þegar klóbazam er gefið samhliða kannabídíóli.

Valpróat

Samhliða notkun kannabídíóls og valpróats eykur tíðni hækkunar á gildum transamínasa-ensíma (sjá kafla 4.4). Enn er ekki vitað hvernig þessi milliverkun á sér stað. Ef klínískt marktæk hækkun transamínasa kemur fyrir, skal draga úr eða hætta notkun kannabídíóls og/eða valpróats sem notað er samhliða hjá öllum sjúklingum þar til hækkun transamínasa gengur til baka (sjá kafla 4.4). Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að meta hættu við gjöf annarra lyfja sem hafa eiturvekun á lifur samhliða kannabídíóli (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun kannabídíóls og valpróats eykur tíðni niðurgangs og minnkaðrar matarlystar. Ekki er vitað hvernig þessi milliverkun á sér stað.

Stiripentól

Þegar kannabídíól var gefið samhliða stiripentóli hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum kom fram aukning á gildum stiripentóls, og nam hæsta hækkun plasmáþéttni 28 % (C_{max}) og 55 % á AUC. Hjá sjúklingum voru áhrifin hins vegar minni þar sem aukning stiripentólstyrks var 17 % fyrir C_{max} og 30 % fyrir AUC. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna hefur ekki verið rannsakað. Fylgjast skal vel með aukaverkunum hjá sjúklingnum.

Fenýtóin

Útsetning fyrir fenýtóini kann að aukast þegar það er gefið samhliða kannabídíóli vegna þess að fenýtóin umbrotnar að miklu leyti fyrir tilstilli CYP2C9 sem kannabídíól hamlar *in vitro*. Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka þessa milliverkun. Fenýtóin er með þröngan lækningalegan stuðul og því skal hefja samhliða gjöf á kannabídíóli og fenýtóini með varúð og íhuga skammtaminnkun fenýtóins ef vandamál vegna þols koma upp.

Lamótrigín

Lamótrigín er hvarfefni UGT-ensíma, þ.m.t. UGT2B7 sem kannabídíól hamlar *in vitro*. Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka þessa milliverkun. Gildi lamótrigíns geta hækkað þegar það er gefið samhliða kannabídíóli.

Everólímus

Samhliða gjöf kannabídíóls (12,5 mg/kg tvisvar á dag) og P-gp og CYP3A4 hvarfefnisins everólímus (5 mg) í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi til um það bil 2,5-faldrar aukningar á útsetningu fyrir everólímus bæði fyrir C_{max} og AUC. Verkonarháttur þessarar milliverkunar er talinn vera hömlun

á P-gp útlæði í þörmum, sem leiðir til aukins aðgengis everólímus, þar sem kannabídíól hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir mídazolám í annarri rannsókn á milliverkunum. Helmingunartími everólímus varð ekki fyrir áhrifum, sem staðfestir að kannabídíól hefur ekki altæk hamlandi áhrif á P-gp og CYP3A4 virkni. Þegar byrjað er að nota kannabídíóli hjá sjúklingum sem taka everólímus, skal fylgjast með meðferðarþéttni everólímus og aðlaga skammtinn í samræmi við það. Þegar byrjað er að nota everólímus hjá sjúklingum sem taka stöðugan skammt af kannabídíóli er mælt með lægri upphafsskammti af everólímus og að fylgjast með meðferðarþéttni.

Hugsanleg áhrif kannabídíóls á önnur lyf

Hvarfefni CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 og UGT2B7

In vivo gögn úr stöðugri gjöf kannabídíóls (750 mg tvisvar sinnum á sólarhring) þegar gefið var með einum skammti af koffíni (200 mg), sem er næmt CYP1A2-hvarfefni, sýndu aukningu á útsetningu koffíns um 15 % fyrir C_{max} og 95 % fyrir AUC samanborið við það þegar koffín var gefið eitt og sér. Þessi gögn gefa til kynna að kannabídíól sé veikur hemill á CYP1A2. Búast má við svipað vægri aukningu á útsetningu með öðrum næmum CYP1A2-hvarfefnum (t.d. þeófyllíni eða tízanídíni). Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna hefur ekki verið rannsakað. Fylgjast skal náíð með aukaverkunum hjá sjúklingnum.

In vitro gögn spá fyrir um milliverkanir við hvarfefni CYP2B6 (t.d. búprópíón, efavírenz), hvarfefni úrídín-5'-dífosföglúkúrónósýltransferasa 1A9 (UGT1A9), (t.d. díflúnísal, própófól, fenófibrat) og hvarfefni UGT2B7 (t.d. gemfibrózíl, morfín, lórasedam) þegar þau eru gefin samhliða kannabídíóli. Samhliða notkun kannabídíóls er einnig talin valda klínískt marktækum milliverkunum við hvarfefni CYP2C8 (repaglíníð) og hvarfefni CYP2C9 (t.d. warfarín).

In vitro gögn hafa sýnt fram á að kannabídíól hamlar CYP2C19 sem getur valdið aukinni plasmáþéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli þessa samsætuensíms, svo sem klóbazams og ómeprazóls. Íhuga skal að minnka skammta lyfja sem eru næm hvarfefni CYP2C19 eða hafa þröngan lækningalegan stuðul og gefin eru samhliða.

Ef aukaverkanir koma fram við samhliða notkun hvarfefna UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 og CYP2C9 með kannabídíóli skal íhuga skammtaminnkun þessara hvarfefna eins og klínískt á við vegna hugsanlegrar hömlunar á ensímvirkni. Íhuga skal skammtaaðlögun hvarfefna CYP1A2 og CYP2B6 eins og klínískt á við þar sem bæði örvun og hömlun á ensímvirkni er hugsanleg.

In vitro mat á milliverkunum við UGT-ensím

In vitro gögn gefa til kynna að kannabídíól sé afturkræfur hemill á virkni UGT1A9 og UGT2B7 við klínískt marktæka þéttu. Umbrotsefnið 7-karboxý-kannabídíól (7-COOH-CBD) er einnig hemill á virkni sem miðlað er af UGT1A1, UGT1A4 og UGT1A6 *in vitro*. Hugsanlega þarf að minnka skammta þessara hvarfefna þegar kannabídíól er gefið samhliða hvarfefnum þessara UGT-ensíma.

Viðkvæm P-gp hvarfefni gefin til inntöku

Samhliða gjöf kannabídíóls og everólímus til inntöku, P-gp og CYP3A4 hvarfefnis, hefur aukið aðgengi everólímus, líklega vegna hömlunar á P-gp útlæði everólímus í þörmum. Aukning á útsetningu fyrir öðrum næmum P-gp hvarfefnum til inntöku (t.d. sirólímus, takrólímus, digoxín) getur komið fram við samhliða gjöf með kannabídíóli. Íhuga skal lyfjaeftirlit og minnkun skammta annarra P-gp hvarfefna þegar þau eru gefin til inntöku og samhliða kannabídíóli.

Etanól í lyfjasamsetningunni

Hver ml af Epidyolex inniheldur 79 mg af etanóli, sem jafngildir 10 % v/v af vatnsfríu etanóli, þ.e. allt að 691,3 mg af etanóli í hverjum stökum hámarksskammti af Epidyolex (12,5 mg/kg) fyrir fullorðinn einstakling sem vegur 70 kg (9,9 mg etanól/kg). Magnið samsvarar 17 ml bjórs eða 7 ml léttvíns í hverjum skammti ef miðað er við fullorðinn einstakling sem vegur 70 kg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun kannabíolíls á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Sem varúðarráðstöfun, skal ekki nota kannabíól á meðgöngu nema ávinningur móður vegi augljóslega þyngra en hugsanleg hættu fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvist kannabíolíls eða umbrotsefna þess í móðurmjólk, áhrif á brjóstmylkingu eða áhrif á mjólkurframleiðslu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturefnafræðilegar breytingar hjá mjólkandi dýrum þegar móður var gefið kannabíól (sjá kafla 5.3).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá mönnum á því hvort kannabíól skilst út í brjóstamjólk. Í ljósi þess að kannabíól er mjög próteinbundið og mun líklega berast óhindrað úr plasma í mjólk skal til öryggis hætta brjóstagjöf meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif kannabíolíls á frjósemi hjá mönnum.

Engin áhrif á æxlunargetu karlkyns eða kvenkyns rotta komu fram við inntöku kannabíolíls í skömmtum sem voru allt að 150 mg/kg/sólarhring (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kannabíól hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla því það getur valdið svefnhöfga og slævingu (sjá kafla 4.4). Sjúklingum skal ráðlagt að aka ekki né stjórna vélum fyrr en nægileg reynsla er komin á notkun þeirra á lyfinu til að meta hvort það hefur áhrif á hæfni þeirra (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Aukaverkanir sem tilkynntar voru við notkun á ráðlögðu skammtabili kannabíolíls sem er 10 til 25 mg/kg/sólarhring eru sýndar hér á eftir.

Algengustu aukaverkanirnar eru svefnhöfgi, minnkuð matarlyst, niðurgangur, sótthiti, þreyta og uppköst.

Algengasta orsök þess að gjöf lyfsins var stöðvuð var hækkun transamínasa.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér að neðan eru taldar upp aukaverkanir af kannabíólíli sem greint var frá í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, aukaverkanirnar eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Tafla yfir aukaverkanir

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Lungnabólga ^a , þvagfærasýking
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Skapstygð, árásgirni
Taugakerfi	Mjög algengar	Svefnhöfgi ^a
	Algengar	Svefndrungi, krampar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Hósti
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, uppköst
	Algengar	Ógleði
Lifur og gall	Algengar	Hækkuð gildi ASAT, hækkuð gildi ALAT, hækkuð gildi GGT
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Sótthiti, þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdartap

^a Heiti sem flokkuð eru saman: **Lungnabólga:** Lungnabólga, lungnabólga af völdum RS-veiru, lungnabólga af völdum mycoplasma, lungnabólga af völdum adeno-veiru, lungnabólga af völdum veiru, ásvelgingarlungnabólga; **Svefnhöfgi:** Svefnhöfgi, slæving.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lifrarfrumuskemmd

Kannabídíól getur valdið skammtaháðri hækkun ALAT og ASAT (sjá kafla 4.4).

Í samanburðarrannsóknum á Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni (fengu 10 eða 20 mg/kg/sólarhring) og á hnjóskahersli (fengu 25 mg/kg/sólarhring) var tíðni ALAT-hækkana yfir þreföldum efri viðmiðunarmörkum 12 % hjá sjúklingum sem fengu kannabídíól samanborið við < 1 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hjá minna en 1 % sjúklinga sem fengu kannabídíól námu hækkanir ALAT eða ASAT meira en 20-földum efri viðmiðunarmörkum. Tilvik um hækkun transamínasa sem kröfðust sjúkrahúsinnlagnar hafa komið fram hjá sjúklingum sem taka kannabídíól.

Áhættuþættir lifrarfrumuskemmda

Samhliða gjöf valpróats og klóbazams, skammtur af kannabídíóli og hækkuð transamínasagildi í upphafi.

Samhliða gjöf valpróats og klóbazams

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með kannabídíóli og fengu skammtana 10, 20 og 25 mg/kg/sólarhring var tíðni ALAT-hækkana yfir þreföldum efri viðmiðunarmörkum 23 % hjá sjúklingum sem tóku samhliða bæði valpróat og klóbazam, 19 % hjá sjúklingum sem tóku samhliða valpróat (án klóbazams), 3 % hjá sjúklingum sem tóku samhliða klóbazam (án valpróats) og 3 % hjá sjúklingum sem tóku hvorugt lyfið.

Skammtur

Greint var frá ALAT-hækkunum yfir þreföldum efri viðmiðunarmörkum hjá 15 % sjúklinga sem tóku kannabídíól í skammtinum 20 eða 25 mg/kg/sólarhring samanborið við hjá 3 % sjúklinga sem tóku kannabídíól í skammtinum 10 mg/kg/sólarhring.

Hættan á ALAT-hækkunum var meiri við hærri skammta en 25 mg/kg/sólarhring í samanburðarrannsókninni hjá sjúklingum með hnjóskahersli.

Hækkuð transaminasagildi í upphafi

Í samanburðarrannsóknnum (sjá kafla 5.1) hjá sjúklingum sem fengu kannabídíól 20 eða 25 mg/kg/sólarhring var tíðni ALAT-hækkana sem tengdust meðferð og voru yfir þreföldum efri viðmiðunarmörkum 29 % (80 % af þeim fengu valpróat) þegar upphafsgildi ALAT voru yfir efri viðmiðunarmörkum, samanborið við 12 % (89 % af þeim fengu valpróat) þegar upphafsgildi ALAT voru innan eðlilegra viðmiðunarmarka. Þegar upphafsgildi ALAT voru yfir efri viðmiðunarmörkum kom fram ALAT-hækkun sem var yfir þreföldum efri viðmiðunarmörkum hjá alls 5 % sjúklinga (allir fengu valpróat) sem fengu kannabídíól 10 mg/kg/sólarhring samanborið við 3 % (allir fengu valpróat) þegar upphafsgildi ALAT voru innan eðlilegra viðmiðunarmarka.

Svefnhöfgi og slæving

Tilvik um svefnhöfga og slævingu (þ.m.t. svefnþrungi) hafa komið fram í samanburðarrannsóknnum (sjá kafla 4.4) með kannabídíóli hjá sjúklingum með Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni og hnjóskahersli, þ.m.t. hjá 29 % sjúklinga í meðferð með kannabídíóli (30 % sjúklinga sem tóku 20 eða 25 mg/kg/sólarhring og 27 % sjúklinga sem tóku 10 mg/kg/sólarhring). Þessar aukaverkanir komu oftast fram við skammta sem voru hærri en 25 mg/kg/sólarhring í samanburðarrannsókninni hjá sjúklingum með hnjóskahersli. Tíðni svefnhöfga og slævingar (þ.m.t. svefnþrungi) var hærri hjá sjúklingum sem fengu klóbazam samhliða (43 % hjá sjúklingum í kannabídíól-meðferð sem tóku klóbazam samanborið við 14 % hjá sjúklingum í kannabídíól-meðferð sem tóku ekki klóbazam).

Flog

Í samanburðarrannsókninni hjá sjúklingum með hnjóskahersli komu aukaverkanir tengdar versnun floga oftast fram við skammta sem voru hærri en 25 mg/kg/sólarhring. Þrátt fyrir að ekkert greinilegt mynstur hafi verið staðfest sýndu aukaverkanirnar fram á aukna tíðni eða styrk floga, eða að til kæmu nýjar tegundir floga. Tíðni aukaverkana sem tengjast versnun floga var 11 % hjá sjúklingum sem fengu 25 mg/kg/sólarhring af kannabídíóli og 18 % hjá þeim sem fengu hærri skammta en 25 mg/kg/sólarhring af kannabídíóli, samanborið við 9 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Þyngdartap

Kannabídíól getur valdið þyngdartapi eða minnkaðri þyngdaraukningu (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum með Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni eða hnjóskahersli virtist þyngdartapið vera skammtaháð, þar sem þyngdartap sem nam ≥ 5 % af mældri upphafsþyngd kom fram hjá 21 % sjúklinga sem fengu kannabídíól 20 eða 25 mg/kg/sólarhring samanborið við 7 % sjúklinga sem fengu kannabídíól 10 mg/kg/sólarhring. Í sumum tilvikum var þyngdartap tilgreint sem aukaverkun (sjá töflu 3 hér að ofan). Minnkuð matarlyst og þyngdartap geta leitt til þess að örlítið dragi úr hæðaraukningu.

Niðurgangur

Kannabídíól getur valdið niðurgangi sem tengist skammtastærð. Í samanburðarrannsóknnum hjá sjúklingum með Lennox-Gastaut heilkenni og Dravet heilkenni var tíðni niðurgangs 13 % hjá sjúklingum sem fengu 10 mg/kg/sólarhring af kannabídíóli og 21 % hjá þeim sem fengu 20 mg/kg/sólarhring af kannabídíóli, samanborið við 10 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með hnjóskahersli var tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu 25 mg/kg/sólarhring af kannabídíóli 31 % og 56 % hjá þeim sem fengu hærri skammta en 25 mg/kg/sólarhring af kannabídíóli, samanborið við 25 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í klínísku rannsóknunum kom niðurgangur yfirleitt fyrst fram á fyrstu 6 vikum meðferðar með kannabídíóli. Miðgildi tímallengdar niðurgangs var 8 dagar. Niðurgangurinn leiddi til lækkunar skammta kannabídíóls hjá 10 % sjúklinga, tímabundinnar stöðvunar á gjöf hjá 1 % sjúklinga og varanlegrar stöðvunar hjá 2 %.

Blóðfræðileg frávik

Kannabídíól getur valdið lækkun á blóðrauða og blóðkornaskilum. Hjá sjúklingum með Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni eða hnjóskahersli var meðallækkun blóðrauða frá upphafsgildum til loka meðferðar $-0,36$ g/dl hjá sjúklingum sem fengu kannabídíól 10, 20 eða 25 mg/kg/sólarhring. Samsvarandi lækkun á blóðkornaskilum kom einnig fram þar sem meðalbreyting nam $-1,3$ % hjá sjúklingum sem fengu kannabídíól.

Meðan á rannsókninni stóð kom nýgreiningin blóðleysi sem greind var á rannsóknarstofu fram hjá tuttugu og sjö prósentum (27 %) sjúklinga með Lennox-Gastaut heilkenni og Dravet heilkenni sem fengu kannabídíól og hjá 38 % sjúklinga með hnjóskahersli sem fengu kannabídíól (25 mg/kg/sólarhring) (skilgreint sem eðlileg blóðrauðagildi í upphafi, en þar sem tilkynnt gildi á síðari tímipunkti voru undir eðlilegum neðri mörkum).

Hækkun á kreatíníni

Kannabídíól getur valdið hækkun á kreatíníni í sermi. Ekki hefur enn verið útskýrt hvaða verkun liggur þar að baki. Í samanburðarrannsóknum hjá heilbrigðum fullorðnum og sjúklingum með Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni eða hnjóskahersli kom fram u.þ.b. 10 % hækkun kreatínínigilda í sermi innan tveggja vikna frá því að meðferð með kannabídíóli var hafin. Aukningin gekk til baka hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Í rannsóknum á Lennox-Gastaut heilkenni, Dravet heilkenni og hnjóskahersli var ekki metið hvort aukningin gengi til baka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Reynsla af skömmtum sem eru hærri en ráðlagður meðferðarskammtur er takmörkuð. Greint hefur verið frá vægum niðurgangi og svefnhöfuga hjá heilbrigðum fullorðnum þátttakendum sem tóku stakan skammt sem nam 6.000 mg; það samsvarar skammti sem er yfir 85 mg/kg hjá fullorðnum sem er 70 kg að þyngd. Þessar aukaverkanir gengu til baka við lok rannsóknar.

Meðferð ofskömmunar

Eigi ofskömmun sér stað skal fylgjast með sjúklingnum og veita viðeigandi einkenameðferð, þar með talið að fylgjast með lífsmörkum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf; ATC-flokkur: N03AX24

Verkunarháttur

Nákvæmur verkunarháttur krampastillandi áhrifa kannabídíóls hjá mönnum er ekki þekktur. Krampastillandi áhrif kannabídíóls eiga sér ekki stað með milliverkun við kannabínóíðaviðtaka. Kannabídíól dregur úr oförvun í taugafrumum með temprun innanfrumukalsíums gegnum G-próteintengdan viðtaka 55 (GPR55-viðtakann) og skammvinnar spennurásir vanilloid 1 (transient receptor potential vanilloid 1) (TRPV-1), sem og með temprun adenósínmiðlaðra merkja gegnum hömlun á frumuupptöku adenósíns með núkleósíðaflutningspróteininu 1 (equilibrative nucleoside transporter 1) (ENT-1).

Lyfhrif

Hjá sjúklingum kunna að koma fram viðbótar krampastillandi áhrif frá tvíátta lyfjahvarfaverkun kannabídíóls og klóbazams, sem leiðir til aukningar í virkum umbrotsefnum þeirra í blóðrás,

7-OH-CBD (u.þ.b. 1,5-föld fyrir kannabídíól) og N-CLB (u.þ.b. 3-föld fyrir klóbazam) (sjá kafla 4.5, 5.1 og 5.2).

Verkun

Viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með Lennox-Gastaut heilkenni (LGS)

Verkun kannabídíóls í viðbótarmeðferð við flogum sem tengjast Lennox-Gastaut heilkenni var metin í tveimur slembuðum, tvíblindum samhliða samanburðarránsóknum með lyfleysu (GWPCARE3 og GWPCARE4). Hvor ránsókn samanstóð af 4-vikna upphafstímabili, 2-vikna tírunartímabili og 12-vikna viðhaldstímabili. Meðalaldur ránsóknarhópsins var 15 ár og 94 % þátttakenda tóku 2 eða fleiri samhliða flogaveikilyf á ránsóknartímabilinu. Algengustu samhliða flogaveikilyfin sem notuð voru (> 25 % sjúklinga) í báðum ránsóknum voru valpróat, klóbazam, lamótrigin, levetírasetam og rúfinamíð. Um það bil 50 % sjúklinganna tóku klóbazam samhliða. Meirihluti sjúklinganna sem ekki tóku klóbazam höfðu áður tekið klóbazam en hætt töku þess.

Aðal endapunkturinn var breytingahlutfall hreyfitregðufloga (drop seizure) frá upphafsgildum á 28 daga tímabili meðan á meðferð stóð hjá hópnum sem fékk kannabídíól samanborið við lyfleysu. Hreyfitregðuflog voru skilgreind sem fallflog (atonic seizure), þankrampar tonic seizure) eða krampaflog (tonic-clonic seizures) sem leiddu til eða hefðu getað leitt til falls eða meiðsla. Helstu aukaendapunkturar voru það hlutfall sjúklinga sem náðu að minnsta kosti 50 % lækun á tíðni hreyfitregðufloga, hlutfallsleg breyting á heildartíðni floga frá upphafsgildum og huglægt mat sjúklings/umönnunaraðila (Subject/Caregiver Global Impression of Change) í lokaheimsókn.

Greiningar voru gerðar á undirhópum vegna margra þátta, þ.m.t. samhliða notkun flogaveikilyfja. Niðurstöður greininga á undirhópum sjúklinga sem fengu meðferð með klóbazami samanborið við sjúklinga sem ekki fengu klóbazam gáfu til kynna að staðar sé tölfræðileg óvissa (residual statistical uncertainty) hvað varðar meðferðaráhrif kannabídíóls hjá sjúklingum sem ekki taka klóbazam. Ekki hefur enn verið sýnt fram á verkun hjá þessu þýði.

Í töflu 4 eru teknir saman aðal endapunkturar prósentuminnkunar frá upphafsgildum hreyfitregðufloga, og helsta aukamæling á hlutfalli sjúklinga þar sem a.m.k. 50 % fækkun varð á tíðni hreyfitregðufloga, ásamt niðurstöðu greiningar undirhópa fyrir þessa mælikvarða hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með klóbazami.

Tafla 4: Aðal endapunktur og ≥ 50 % helstu aukaendapunktur svarenda, og greining undirhópa í ránsóknum á LGS

		Alls	N	Undirhópur með klóbazami	N
HREYFITREGÐUFLOG YFIR 28 DAGA TÍMABIL					
Prósentuminnkun frá upphafsgildi^a					
GWPCARE3	Lyfleysa	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/sólarhring	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/sólarhring	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Lyfleysa	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/sólarhring	43,9 %	86	62,4 %	42
Mismunur eða prósentuminnkun samanborið við lyfleysu (95 % CI), p-gildi^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/sólarhring	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %; 49,2 %) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/sólarhring	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %; 66,8 %) p < 0,0001 ^c	

		Alls	N	Undirhópur með klóbazami	N
GWPCARE4	20 mg/kg/sólarhring	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %; 59,6 %) p < 0,0001 ^c	
≥ 50 % FÆKKUN HREYFITREGÐUFLOGA (SVÖRUNARGREINING)					
Prósentuhlutfall ≥ 50 % svarenda, p-gildi^d					
GWPCARE3	Lyfleysa	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/sólarhring	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/sólarhring	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Lyfleysa	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/sólarhring	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140 ^c	42

CI = 95 % öryggisbil;

^a Gögn fyrir heildarþýði eru sýnd sem miðgildi prósentulækkunar frá upphafsgildi. Gögn fyrir undirhóp sem tók klóbazam eru sýnd sem prósentulækkun frá upphafsgildi sem áætluð er frá neikvæðri tvíkosta aðhvarfsgreiningu (negative binomial regression analysis).

^b Heildargögn eru sýnd sem miðgildisbreyting og p-gildi úr Wilcoxon-prófi á summum sætistalna. Gögn fyrir undirhóp sem tók klóbazam eru áætluð út frá neikvæðri tvíkosta aðhvarfsgreiningu.

^c Nafngildi p.

^d P-heildargildið byggir á Cochran-Mantel-Haenszel-prófi; nafngildi-p með klóbazam-undirhópa byggja á lógistískri aðhvarfsgreiningu (logistic regression analysis).

Aðrar niðurstöðumælingar hjá undirhópi sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með klóbazami

Kannabídíól tengdist prósentuaukningu þátttakenda sem upplifðu 75 % eða meiri minnkun á tíðni hreyfitregðufloga meðan á meðferðartímabilinu stóð í hverri rannsókn (11 % 10 mg/kg/sólarhring kannabídíól, 31 % til 36 % 20 mg/kg/sólarhring kannabídíól, 3 % til 7 % lyfleysa).

Í hverri rannsókn upplifðu sjúklingar sem fengu kannabídíól meiri prósentulækkun heildarfloga að miðgildi samanborið við lyfleysu (53 % 10 mg/kg/sólarhring, 64 % til 66 % 20 mg/kg/sólarhring, 25 % fyrir hvorn lyfleysuhóp; p = 0,0025 fyrir 10 mg/kg/sólarhring og p < 0,0001 fyrir hvorn 20 mg/kg/sólarhring hóp samanborið við lyfleysu).

Bæði umönnunaraðilar og sjúklingar með báða skammta af kannabídíóli greindu frá meiri bætingu á almennu ástandi, mældu með GIC-stigum (Global Impression of Change) við síðustu heimsókn, (76 % sem fengu 10 mg/kg/sólarhring, 80 % fyrir hvorn hóp sem fengu 20 mg/kg/sólarhring, 31 % til 46 % sem fengu lyfleysu; p = 0,0005 fyrir 10 mg/kg/sólarhring og p < 0,0001 og 0,0003 fyrir 20 mg/kg/sólarhring samanborið við lyfleysu).

Samanborið við lyfleysu tengdist kannabídíól aukningu á fjölda daga án hreyfitregðufloga á meðferðartímabilinu í hvorri rannsókn, sem jafngildir 3,3 dögum á hverjum 28 dögum (10 mg/kg/sólarhring) og 5,5 til 7,6 dögum á hverjum 28 dögum (20 mg/kg/sólarhring).

Viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með Dravet heilkenni

Verkun kannabídíóls í viðbótarmeðferð við flogum sem tengjast Dravet heilkenni (DS) var metin í tveimur slembuðum, tvíblindum samhliða samanburðarrannsóknum með lyfleysu (GWPCARE2 og GWPCARE1). Hvor rannsókn samanstóð af 4-vikna upphafstímabili, 2-vikna tírunartímabili og 12-vikna viðhaldstímabili. Meðalaldur rannsóknarhópsins var 9 ár og 94 % þátttakenda tóku 2 eða fleiri samhliða flogaveikilyf á rannsóknartímabilinu. Algengustu samhliða flogaveikilyfin sem notuð voru (> 25 % sjúklinga) í báðum rannsóknunum voru valpróat, klóbazam, stiripentól og levetírasetam. Um það bil 65 % sjúklinganna tóku klóbazam samhliða. Meirihluti sjúklinganna sem ekki tóku klóbazam höfðu áður tekið klóbazam en hætt töku þess.

Aðal endapunkturinn var breyting á tíðni flogakrampa (convulsive seizure) meðan á meðferð stóð (dagur 1 til loka matstímabils) samanborið við upphafsgildi (GWPCARE2), og hlutfallslegrar breytingar á tíðni flogakrampa frá upphafsgildum á 28 daga meðferðartímabili (GWPCARE1) hjá hópnum sem fengu kannabídíól samanborið við lyfleysu. Flogakrampar voru skilgreindir sem tilvik fallfloga, þankrampa, rykkjafloga og krampafloga sem vart varð við. Helstu aukaendapunktur í rannsókn GWPCARE2 voru það hlutfall sjúklinga sem náðu að minnsta kosti 50 % lækkun á heildartíðni flogakrampa, breyting á heildartíðni floga og huglægt mat umönnunaraðila í lokaheimsókn (Caregiver Global Impression of Change). Helsti aukaendapunktur í rannsókn GWPCARE1 var það hlutfall sjúklinga sem náðu að minnsta kosti 50 % lækkun á tíðni flogakrampa.

Greiningar voru gerðar á undirhópum vegna margra þátta, þ.m.t. samhlíða notkun flogaveikilyfja. Niðurstöður greininga á undirhópum sjúklinga sem fengu meðferð með klóbazami samanborið við sjúklinga sem ekki fengu klóbazam gáfu til kynna að til staðar sé tölfræðileg óvissa (residual statistical uncertainty) hvað varðar meðferðaráhrif kannabídíóls hjá sjúklingum sem ekki taka klóbazam. Ekki hefur enn verið sýnt fram á verkun hjá þessu þýði.

Í töflu 5 eru teknir saman aðal endapunktur prósentuminnkunar frá upphafsgildum flogakrampa, og helsta aukamæling á hlutfalli sjúklinga þar sem a.m.k. 50 % fækkun varð á tíðni flogakrampa, ásamt niðurstöðu greiningar undirhópa fyrir þessa mælikvarða hjá sjúklingum sem fengu samhlíða meðferð með klóbazami.

Tafla 5: Aðal endapunktur og ≥ 50 % helstu aukaendapunktur svarenda, og greining undirhópa í rannsóknum á DS

		Alls	N	Undirhópur með klóbazami	N
FLOGAKRAMPAR YFIR 28 DAGA TÍMABIL					
Prósentuminnkun frá upphafsgildi^a					
GWPCARE2	Lyfleysa	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/sólarhring	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/sólarhring	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Lyfleysa	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/sólarhring	38,9 %	61	53,6 %	40
Mismunur eða prósentuminnkun samanborið við lyfleysu (95 % CI), p-gildi^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/sólarhring	29,8 % (8,4 %; 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %; 54,5 %) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/sólarhring	25,7 % (2,9 %; 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %; 50,4 %) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/sólarhring	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %; 60,4 %) p = 0,0032 ^c	
≥ 50 % FÆKKUN FLOGAKRAMPA (SVÖRUNARGREINING)					
Prósentuhlutfall ≥ 50 % svarenda, p-gildi^d					
GWPCARE2	Lyfleysa	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/sólarhring	43,9 % p = 0,0332	66	55,6 % p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/sólarhring	49,3 % p = 0,0069	67	62,5 % p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Lyfleysa	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/sólarhring	42,6 % p = 0,0784	61	47,5 % p = 0,0382 ^c	40

CI = 95 % öryggisbil

^a Fyrir rannsókn GWPCARE1 eru heildargögn sýnd sem miðgildi prósentulækkunar frá upphafsgildi. Gögn fyrir rannsókn GWPCARE2 og undirhóp sem tók klóbazam eru sýnd sem prósentulækkun frá upphafsgildi sem áætluð er frá neikvæðri tvíkosta aðhvarfsgreiningu.

^b Fyrir rannsókn GWPCARE1 eru heildargögn sýnd sem miðgildisbreyting og p-gildi úr Wilcoxon-prófi á summum sætistalna. Gögn fyrir rannsókn GWPCARE2 og undirhóp sem tók klóbazam eru áætluð út frá neikvæðri tvíkosta aðhvarfsgreiningu.

^c Nafngildi p.

^d P-heildargildið byggir á Cochran-Mantel-Haenszel-prófi; nafngildi-p með klóbazam-undirhópa byggja á lógístískri aðhvarfsgreiningu.

Aðrar niðurstöðumælingar hjá undirhópi sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með klóbazami
Kannabídíól tengdist prósentuaukningu þátttakenda sem upplifðu 75 % eða meiri minnkun á tíðni flogakrampa meðan á meðferðartímabilinu stóð í hverri rannsókn (36 % fyrir 10 mg/kg/sólarhring kannabídíól, 25 % fyrir hvorn 20 mg/kg/sólarhring kannabídíól hóp, 10 % til 13 % lyfleysa).

Í hverri rannsókn upplifðu sjúklingar sem fengu kannabídíól meiri prósentulækkun heildarfloga að miðgildi samanborið við lyfleysu (66 % fyrir 10 mg/kg/sólarhring, 54 % til 58 % fyrir 20 mg/kg/sólarhring, 27 % til 41 % fyrir lyfleysu; $p = 0,0003$ fyrir 10 mg/kg/sólarhring og $p = 0,0341$ og $0,0211$ fyrir 20 mg/kg/sólarhring samanborið við lyfleysu).

Bæði umönnunaraðilar og sjúklingar með báða skammta af kannabídíóli greindu frá meiri bætingu á almennu ástandi, mældu með GIC-stigum (Global Impression of Change) við síðustu heimsókn (73 % sem fengu 10 mg/kg/sólarhring, 62 % til 77 % sem fengu 20 mg/kg/sólarhring, 30 % til 41 % sem fengu lyfleysu; $p = 0,0009$ fyrir 10 mg/kg/sólarhring og $p = 0,0018$ og $0,0136$ fyrir 20 mg/kg/sólarhring samanborið við lyfleysu).

Samanborið við lyfleysu tengdist kannabídíól við aukningu á fjölda daga án flogakrampa á meðferðartímabilinu í hvorri rannsókn, sem jafngildir 2,7 dögum á hverjum 28 dögum (10 mg/kg/sólarhring) og 1,3 til 2,2 dögum á hverjum 28 dögum (20 mg/kg/sólarhring).

Fullorðnir

Þátttakendur með Dravet heilkenni í rannsóknum GWPCARE2 og GWPCARE1 voru aðallega börn, eingöngu 5 fullorðnir sjúklingar sem voru orðnir 18 ára tóku þátt (1,6 %), og því fengust aðeins takmarkaðar upplýsingar um verkun og öryggi hjá fullorðnum með Dravet heilkenni.

Skammtasvörun

Þar sem skammtasvörun var ekki með samræmdum hætti milli hópanna sem fengu 10 mg/kg/sólarhring og 20 mg/kg/sólarhring í rannsóknum á Lennox-Gastaut heilkenni eða Dravet heilkenni skal byrja að títra kannabídíól upp að ráðlagða viðhaldsskammtinum 10 mg/kg/sólarhring (sjá kafla 4.2). Íhuga má títrun upp að hámarksskammtinum 20 mg/kg/sólarhring hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, með hliðsjón af áhættu og ávinningi (sjá kafla 4.2).

Upplýsingar úr opnum rannsóknum

Í báðum slembiröðuðu LGS-rannsóknunum héldu 99,5 % sjúklinga (N = 366) sem luku rannsóknunum áfram í langtíma opinni framhaldsrannsókn (OLE) (GWPCARE5). Í undirhópum LGS-sjúklinga sem fengu klóbazam samhliða í 37 til 48 vikur (N = 168) var miðgildi prósentulækkunar frá upphafstíðni hreyfitregðufloga 71 % í viku 1–12 (N = 168), og þessari lækkun var viðhaldið fram að vikum 37–48 þar sem miðgildi prósentulækkunar frá upphafsgildum í tíðni hreyfitregðufloga var 62 %.

Í báðum slembiröðuðu DS-rannsóknunum héldu 97,7 % sjúklinga (N = 315) sem luku rannsóknunum áfram í (GWPCARE5). Í undirhópum DS-sjúklinga sem fengu klóbazam samhliða í 37 til 48 vikur (N = 148) var miðgildi prósentulækkunar frá upphafstíðni flogakrampa 64 % í viku 1–12 (N = 148), og þessari lækkun var viðhaldið fram að vikum 37–48 þar sem miðgildi prósentulækkunar frá upphafsgildum í tíðni flogakrampa var 58 %.

Viðbótar meðferð hjá sjúklingum með hnjóskahersli

Verkun kannabídíóls (25 og 50 mg/kg/sólarhring) í viðbótar meðferð við flogum sem tengjast hnjóskahersli var metin í slembaðri, tvíblindri samhlíða samanburðarrannsókn með lyfleysu (GWPCARE6). Rannsóknin samanstóð af 4 vikna upphafstímabili, 4 vikna tírunartímabili og 12 vikna viðhaldstímabili (16 vikna meðferðar- og aðalmatstímabil).

Meðalaldur rannsóknarhópsins var 14 ár og allir sjúklingar nema einn tóku eitt eða fleiri samhlíða flogaveikilyf á rannsóknartímabilinu. Algengustu samhlíða flogaveikilyfin sem notuð voru (> 25 % sjúklinga) voru valpróat (45 %), vígabatrín (33 %), levetírasetam (29 %) og klóbazam (27 %).

Aðal endapunkturinn var breytingin á fjölda floga sem tengdust hnjóskahersli á meðferðartímabilinu (viðhalds- og tírunartímabil) samanborið við upphafsgildi hjá kannabídíólhópnum í samanburði við lyfleysuhópinn. Flog sem tengdust hnjóskahersli voru skilgreind sem staðbundnir krampar án skertrar meðvitundar eða vitundar; staðbundið flogakast með skertri meðvitund eða vitund; staðbundið flogakast sem þróaðist í tvíhlíða almennan flogakrampa (bilateral generalized convulsive seizures) og flog (þankippa-, þan-, kippa- eða fallflog (tonic-clonic, tonic, clonic or atonic seizures)). Helstu aukaendapunkturar voru það hlutfall sjúklinga sem náðu að minnsta kosti 50 % lækkun á tíðni floga sem tengdust hnjóskahersli, huglægt mat sjúklings/umönnunaraðila í lokaheimsókn (Subject/Caregiver Global Impression of Change) og hlutfallsleg breyting á heildartíðni krampa frá upphafsgildum.

Sýnt var fram á að kannabídíól 50 mg/kg/sólarhring fækkaði krömpum með svipuðum árangri og skammturinn 25 mg/kg/sólarhring. Hins vegar var þessi skammtur tengdur við aukna tíðni aukaverkana samanborið við skammtinn 25 mg/kg/sólarhring og þar af leiðandi er ráðlagður hámarksskammtur 25 mg/kg/sólarhring.

Í töflu 6 eru teknir saman aðal endapunkturar prósentulækkunar frá upphafsgildum fyrir flog sem tengjast hnjóskahersli, og helsta aukamæling á hlutfalli sjúklinga þar sem a.m.k. 50 % fækkun varð á tíðni floga sem tengjast hnjóskahersli fyrir ráðlagða hámarksskammtinn 25 mg/kg/sólarhring.

Tafla 6: Aðal endapunktur og helstu aukaendapunkturar hjá sjúklingum með ≥ 50 % svörun í rannsókn á hnjóskahersli (heildarþýði sjúklinga)

	Rannsókn GWPCARE6	
	Kannabídíól 25 mg/kg/sólarhring (n = 75)	Lyfleysa (n = 76)
Aðal endapunktur – hlutfallsleg lækkun á tíðni floga sem tengjast hnjóskahersli^a		
Flog sem tengjast hnjóskahersli % lækkun frá upphafi	48,6 %	26,5 %
Prósentulækkun samanborið við lyfleysu	30,1 %	
95 % CI	13,9 %; 43,3 %	
P-gildi	0,0009	
Helsti aukaendapunktur - ≥ 50 % FÆKKUN FLOGA sem tengjast hnjóskahersli (SVÖRUNARGREINING)		
Hlutfall sjúklinga með ≥ 50 % lækkun	36 %	22,4 %
P-gildi ^b	0,0692	

CI = 95 % öryggisbil.

^a Gögn fyrir rannsókn GWPCARE6 eru sýnd sem prósentulækkun frá upphafsgildi sem áætluð er út frá neikvæðri tvíkosta aðhvarfsgreiningu.

^b P-gildi fyrir heildina er byggt á Cochran Mantel Haenszel-prófi.

Greiningar á undirhópum með og án meðferðar með klóbazami

Í GWPCARE6-rannsókninni tóku 22,7 % sjúklinga með hnjóskahersli í hópnum sem fékk 25 mg/kg/dag og 32,9 % sjúklinga í lyfleysuhópnum klóbazam samhliða. Niðurstöður greiningu undirhópa eftir notkun klóbazams sýndu aukin krampastillandi áhrif kannabídíóls þegar það er notað með klóbazami.

Í undirhópi sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með klóbazami sást 61,1 % minnkun á tíðni floga sem tengjast hnjóskahersli miðað við upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu 25 mg/kg/sólarhring miðað við 27,1 % minnkun hjá lyfleysuhópnum, samkvæmt neikvæðri tvíkosta aðhvarfsgreiningu. Miðað við lyfleysu tengdist kannabídíól 46,6 % minnkun (nafngildi $p = 0,0025$) á flogum sem tengjast hnjóskahersli (95 % CI: 20,0 %, 64,4 %).

Í undirhópi sjúklinga sem ekki fengu samhliða meðferð með klóbazami sást 44,4 % minnkun á tíðni floga sem tengjast hnjóskahersli miðað við upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu 25 mg/kg/sólarhring miðað við 26,2 % minnkun hjá lyfleysuhópnum, samkvæmt neikvæðri tvíkosta aðhvarfsgreiningu. Miðað við lyfleysu tengdist kannabídíól 24,7 % minnkun (nafngildi $p = 0,0242$) á flogum sem tengjast hnjóskahersli (95 % CI: 3,7 %, 41,1 %).

Aðrar aukaniðurstöður fyrir kannabídíól 25 mg/kg/sólarhring (heildarþýði sjúklinga)

Kannabídíól tengdist prósentuaukningu þáttakenda (16,0 %) sem upplifðu 75 % eða meiri minnkun á tíðni floga sem tengjast hnjóskahersli meðan á meðferðartímabilinu stóð, samanborið við lyfleysuhópinn (0 %).

Meiri prósentuminnkun varð á heildarfjölda floga hjá sjúklingum sem fengu kannabídíól (48,1 %) miðað við hjá þeim sem fengu lyfleysu (26,9 %).

Umönnunaraðilar og sjúklingar greindu frá GIC-stigum (e. Global Impression of Change) við síðustu heimsókn. 68,6 % sjúklinga í hópnum sem fékk kannabídíól fann fyrir bætingu samanborið við 39,5 % í hópnum sem fékk lyfleysu.

Samanborið við lyfleysu tengdist kannabídíól aukningu á fjölda daga án floga sem tengdust hnjóskahersli meðan á meðferðartímabilinu stóð, sem jafngildir 2,82 dögum á hverjum 28 dögum.

Áhrif kannabídíóls á krampa hjá ungbörnum/flogaveikikrampa sem tengjast hnjóskahersli hafa ekki verið metin að fullu.

Upplýsingar úr opnum rannsóknum

Af 201 sjúklingi sem lauk GWPCARE6-rannsókninni tóku 99,0 % (199 sjúklingar) þátt í OLE-rannsókninni. Í OLE-rannsókninni var miðgildi prósentulækkunar frá upphafstíðni floga sem tengdust hnjóskahersli 61 % á vikum 1–12 ($N = 199$), og þessari lækkun var viðhaldið fram að vikum 37–48 þar sem miðgildi prósentulækkunar frá upphafsgildum í tíðni floga sem tengdust hnjóskahersli var 68 %.

Misnotkun

Í rannsókn á hugsanlegri misnotkun hjá mönnum leiddi bráðalyfjagjöf á kannabídíóli hjá fullorðnum einstaklingum sem eru félagslegir lyfjanotendur (adult recreational drug users) en ekki háðir efninu, í meðferðarskömmtum og skömmtum yfir meðferðarskömmtum til lítillar jákvæðrar og huglægrar svörunar á borð við „líkar lyfið“ (Drug Liking) og „tekur lyfið aftur“ (Take Drug Again). Samanborið við skammta af drónabínóli (tilbúnu THC) og alprazolami er lítil hætta á misnotkun kannabídíóls.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á kannabídíóli hjá einum eða fleiri undirhópum barna við flogum í tengslum við Dravet heilkenni, Lennox-Gastaut heilkenni og hnjóskahersli. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Í GWPCARE6-rannsókninni sem gerð var hjá sjúklingum með hnjóskahersli voru 8 börn á aldrinum 1 til 2 ára í öllum meðferðarhópum. Þótt upplýsingar séu takmarkaðar voru áhrif meðferðarinnar og þol svipuð því sem sést hjá sjúklingum 2 ára og eldri. Hins vegar hafa verkun, öryggi og lyfhrif ekki verið staðfest hjá börnum < 2 ára (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Kannabídíól kemur hratt fram í plasma og tíminn fram að hámarksþéttni í plasma er 2,5–5 klst. við jafnvægi.

Plasmaþéttni við jafnvægi næst innan 2-4 daga við skömmtun tvisvar á sólarhring, byggt á lággildisþéttni (C_{trough}) fyrir skammt. Þetta hraða ferli fram að jafnvægi tengist því að lyfið hefur margfasa brotthvarfsleiðir þar sem endanlegur tími brotthvarfs er aðeins lítil hluti af heildarúthreinsun lyfsins.

Í rannsóknum með heilbrigðum sjálfboðaliðum jók samhliða gjöf kannabídíóls (750 eða 1500 mg) með fituríkri/hitaeiningaríkri máltíð bæði hraða og umfang frásogs (5-föld aukning á C_{max} og 4-föld aukning á AUC) og dró úr breytileika útsetningar í heild samanborið við það sem kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á fastandi maga. Þó svo að áhrifin séu lítið eitt vægari fyrir máltíðir sem eru með lágt fituhlutfall eða kalórusnauðar er aukning fyrir útsetningu samt til staðar (fjórfold fyrir C_{max} og þreföld fyrir AUC). Ennfremur eykur inntaka kannabídíóls ásamt mjólk nautgripa útsetningu u.þ.b. þrefalt fyrir C_{max} og 2,5-falt fyrir AUC. Inntaka kannabídíóls ásamt áfengi jók einnig útsetningu kannabídíóls, með 63 % aukningu á AUC.

Í slembiröðuðum samanburðarrannsóknum voru tímasetningar kannabídíólskammta með hliðsjón af matmálmótum ekki takmarkaðar. Einnig var sýnt fram á að mjög fiturík máltíð jók aðgengi kannabídíóls hjá sjúklingum (þreföld aukning). Aukningin var í meðallagi mikil þegar upplýsingar um máltíðir voru ekki alveg þekktar, þ.e. 2,2-föld aukning á afstæðu aðgengi.

Til að lágmarka breytileika á aðgengi kannabídíóls hjá hverjum og einum sjúklingi, skal staðla gjöf kannabídíóls í tengslum við mataræði, þar með talið ketógenískt mataræði (fituríkar máltíðir), þ.e. taka skal Epidyolex með eða án matar og halda sig við annað hvort. Þegar lyfið er tekið með mat skal íhuga að hafa matinn af svipaðri samsetningu ef hægt er.

Dreifing

In vitro reyndust > 94 % af kannabídíóli og fyrstu umbrotsefnum þess vera bundin við plasmaprótín þar sem helsta bindingin er við mannaalbúmín í sermi.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var dreifingarrúmmálið eftir gjöf til inntöku mikið, eða 20.963 l til 42.849 l og meira en heildarlíkamsvökvinn, sem bendir til mikillar dreifingar kannabídíóls.

Umbrot og brotthvarf

Helmingunartími kannabídíóls í plasma var 56–61 klst. eftir gjöf tvisvar á sólarhring í 7 daga hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Umbrot

Umbrot kannabídíóls fara að miklu leyti fram í lifur fyrir tilstilli CYP450- og UGT-ensíma. Helstu hvarfefni CYP450 sem valda fyrstu umbrotum kannabídíóls eru CYP2C19 og CYP3A4. UGT ísóformin- sem valda fasa II samtengingu kannabídíóls eru UGT1A7, UGT1A9 og UGT2B7. Rannsóknir hjá heilbrigðum þátttakendum sýndu engan marktækan mun á útsetningu fyrir kannabídíóli í plasma hjá þeim sem eru með CYP2C19 meðalhröð umbrot eða ofurhröð umbrot, samanborið við þá sem eru með víðtæk umbrot.

Umbrotsefnin eftir fasa I sem voru greind í stöðluðum *in vitro* greiningum voru 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD og 6-OH-CBD (minniháttar umbrotsefni í blóðrás).

Eftir endurtekna skammta af kannabídíóli berst 7-OH-CBD umbrotsefnið (sem er virkt í forkínísku líkani fyrir flog) í plasma manna við lægri þéttni en óbreytta lyfið kannabídíól (~ 40 % af útsetningu CBD) miðað við AUC.

Útskilnaður

Úthreinsun kannabídíóls í plasma eftir stakan 1.500 mg skammt af kannabídíóli er um 1.111 l/klst.

Kannabídíól er aðallega hreinsað út með umbrotum í lifur og þörmum og skilst út í hægðum, þar sem úthreinsun óbreytta lyfjaefnisins um nýru er minniháttar umbrotsferli.

Kannabídíól hefur ekki milliverkanir við helstu flutningsprótein í nýrum og lifur með þeim hætti sem er líklegur til að valda milliverkunum milli lyfja svo nokkru nemi.

Línulegt samband

C_{max} og AUC fyrir kannabídíól eru sem næst í réttu hlutfalli við skammta á ráðlögðu skammtabili (10-25 mg/kg/sólarhring). Eftir stakan skammt eykst útsetning á bilinu 750–6.000 mg í minna en réttu hlutfalli við skammtastærð, sem gefur til kynna að frásog kannabídíóls gæti verið mettanlegt. Gjöf endurtekinn skammt hjá sjúklingum með hnjóskahersli gaf einnig til kynna að frásogið sé mettanlegt við skammta yfir 25 mg/kg/sólarhring.

Lyfjahlvörð hjá sérstökum sjúklingahópum

Áhrif aldurs, þyngdar, kyns, kynþáttar

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörðum sýndu fram á að aldur, líkamsþyngd, kyn eða kynþáttur hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir kannabídíóli.

Aldraðir

Lyfjahlvörð kannabídíóls hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum > 74 ára.

Börn

Lyfjahlvörð kannabídíóls hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum < 2 ára.

Lítill fjöldi sjúklinga < 2 ára með flogaveiki sem svarar ekki meðferð (þ.m.t. hnjóskahersli, Lennox-Gastaut heilkenni og Dravet heilkenni) hefur fengið kannabídíól í klínískum rannsóknum og áætlun um notkun í sérstökum tilvikum (expanded access programme).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki komu fram áhrif á gildi C_{max} eða AUC fyrir kannabídíól í kjölfar gjafar á stökum 200 mg skammti af kannabídíóli hjá þátttakendum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi í samanburði við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi voru ekki rannsakaðir.

Skert lifr starfsemi

Ekki komu fram áhrif á útsetningu fyrir kannabídíóli eða umbrotsefnum þess í kjölfar gjafar á stökum 200 mg skammti af kannabídíóli hjá þátttakendum með væga skerðingu á lifr starfsemi.

Þátttakendur með miðlungsmikla og verulega skerðingu á lifr starfsemi voru með hærri plasmaþéttni kannabídíóls (u.þ.b. 2,5-5,2 sinnum hærri gildi AUC samanborið við heilbrigða þátttakendur með eðlilega lifr starfsemi). Gæta skal varúðar við notkun kannabídíóls hjá sjúklingum með

miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Minni upphafsskammtar eru ráðlagðir hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Títur skal skammta eins og lýst er í kafla 4.2.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Sjúklingar með Lennox-Gastaut heilkenni (LGS)

Þýðislíkan lyfjahvarfa og lyfhrifa hjá sjúklingum með LGS benti til þess að tengsl væru til staðar milli útsetningar og verkunar og þess hversu líklegt væri að ná $\geq 50\%$ lækkun á tíðni hreyfitregðufloga, á því skammtabili kannabídíóls sem var prófað (0 [lyfleysa], 10 og 20 mg/kg/sólarhring). Umtalsverð jákvæð fylgni var á milli AUC-gilda kannabídíóls og líkinda þess að ná $\geq 50\%$ svörun. Greining á svörunarhlutfallinu sýndi einnig fylgni í tengslum milli útsetningar og svörunar fyrir virka umbrotsefni kannabídíóls (7-OH-CBD). Greining á lyfjahvörfum/lyfhrifum sýndi einnig fram á fylgni altækrar útsetningar kannabídíóls við sum aukaverkanatilvik, þ.e. hækkun á gildum ALAT og ASAT, niðurgang, þreytu, hækkun á gildum GGT, lystarleysi, útbrot og svefnhöfga (sjá kafla 4.8). Klóbazam (aðskilin greining) var marktæk skýribreyta sem jök líkur á hækkuðum gildum GGT, minnkaði lystarleysi og jök svefnhöfgi.

Sjúklingar með hnjóskahersli

Hjá sjúklingum með hnjóskahersli eru engin tengsl milli útsetningar og svörunar með hliðsjón af endapunktum verkunar þar sem rannsakadir skammtar eru við efri mörkin fyrir samband skammta og verkunar. Samt sem áður hafa tengsl milli útsetningar og svörunar verið ákvörðuð fyrir umbrotsefnið 7-OH-CBD í sambandi við ASAT-hækkun. Engin önnur tengsl lyfjahvarfa/lyfhrifa með endapunktum öryggis voru greind fyrir kannabídíól (CBD) eða umbrotsefni þess

Rannsóknir á milliverkunum

In vitro mat á lyfjamilliverkunum

Kannabídíól er hvarfefni fyrir CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 og UGT2B7.

In vitro gögn gefa til kynna að kannabídíól sé hemill á virkni CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 og UGT2B7 við klínískt marktæka þéttni. Umbrotsefnið 7-karboxý-kannabídíól (7-COOH-CBD) er hemill á virkni sem miðlað er af UGT1A1, UGT1A4 og UGT1A6 *in vitro* við klínískt marktæka þéttni (sjá einnig kafla 4.5).

Kannabídíól örvar mRNA-tjáningu CYP1A2 og CYP2B6 *in vitro* við klínískt marktæka þéttni. *In vivo* rannsókn með koffíni sýndi að kannabídíól örvar ekki CYP1A2 *in vivo*.

Kannabídíól og umbrotsefnið 7-OH-CBD milliverka ekki við helstu upptökuflutningsprótein í nýrum eða lifur og eru því ekki líkleg til að valda milliverkunum milli lyfja svo nokkru nemi: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 og OATP1B3. Kannabídíól er hvorki hvarfefni né hemill fyrir upptökuflutningspróteinin OATP1A2 og OATP2B1 í heila. *In vitro* eru kannabídíól og 7-OH-CBD hvorki hvarfefni né hemlar fyrir útflæðisflutningspróteinin Pgp/MDR1, BCRP eða BSEP. *In vivo* upplýsingar um everólímus sýna að kannabídíól getur haft áhrif á P-gp-miðlað útflæði P-gp hvarfefnis í þörmum (sjá kafla 4.5) en byggt á *in vivo* rannsókn á mízazolam hamlaði kannabídíól hvorki né örvaði CYP3A4. Umbrotsefnið 7-COOH-CBD er hvarfefni P-gp/MDR1 sem getur hugsanlega hamlað BCRP, OATP1B3 og OAT3.

In vivo mat á lyfjamilliverkunum

Rannsóknir á milliverkunum við flogaveikilyf

Mögulegar milliverkanir milli kannabídíóls (750 mg tvisvar á sólarhring hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og 20 mg/kg/sólarhring hjá sjúklingum) og annarra flogaveikilyfja voru rannsakadar annars vegar í rannsóknum á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og hjá sjúklingum og hins vegar í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, þar sem þéttni lyfsins í plasma var skoðuð út frá samanburðarrannsóknum með lyfleysu í meðferð sjúklinga með LGS.

Samhliða notkun kannabíolíls og klóbazams leiddi til hækkunar á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu N-desmetýlklóbazam með engin áhrif á gildi klóbazams. Þrátt fyrir að notkun klóbazams hafi ekki haft greinileg áhrif á útsetningu kannabíolíls hækkaði þéttni virka umbrotsefnisins 7-OH-CBD með þessari samsetningu. Því gæti þurft að aðlaga skammta kannabíolíls eða klóbazams.

Samhliða gjöf kannabíolíls og everólímus leiddi til aukinnar útsetningar fyrir everólímus. Því getur verið nauðsynlegt að breyta skömmtum og hafa eftirlit með meðferðarþéttni everólímus þegar everólímus og kannabíól eru notuð samhliða.

Milliverkanir *in vivo* fyrir klóbazam, everólímus og önnur samhliða notuð flogaveikilyf eru teknar saman í töflunni hér á eftir.

Tafla 7: Milliverkanir milli kannabíolíls og flogaveikilyfja sem notuð eru samhliða

Flogaveikilyf sem notað er samhliða	Áhrif flogaveikilyfs á kannabíól	Áhrif kannabíolíls á flogaveikilyf
Klóbazam	Engin áhrif á gildi kannabíolíls. Milliverkun sem leiðir til aukinnar útsetningar virka umbrotsefnisins 7-OH-CBD í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum. ^a	Engin áhrif á gildi klóbazams. Milliverkun sem leiðir til um það bil þrefaldrar aukningar á útsetningu umbrotsefnisins N-desmetýlklóbazam. ^b
Valpróat	Engin áhrif á CBD eða umbrotsefni þess.	Engin áhrif á útsetningu valpróínsýru eða útsetningu á meint umbrotsefni eiturverkunar á lifur 2-própýl-4-pentenóíksýru (4-ene-VPA).
Stiripentól	Engin áhrif á gildi kannabíolíls. Milliverkun sem leiðir til lækkunar (u.þ.b. 30 %) á C_{max} og AUC fyrir virka umbrotsefnið 7-OH-CBD í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með flogaveiki.	Milliverkun sem leiðir til u.þ.b. 28 % hækkunar á C_{max} og 55 % hækkunar á AUC í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum og 17 % aukningar á C_{max} og 30 % aukningar á AUC hjá sjúklingum.
Everólímus	Áhrif everólímus á kannabíól hafa ekki verið metin.	Samhliða gjöf kannabíolíls (12,5 mg/kg tvisvar á dag) ásamt everólímus (5 mg) leiðir til um það bil 2,5-faldrar aukningar á útsetningu everólímus fyrir bæði C_{max} og AUC í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum.

^a meðalaukning um 47 % fyrir AUC og 73 % fyrir C_{max} .

^b byggt á gildum C_{max} og AUC.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Stökkbreytandi áhrif og krabbameinsvaldandi áhrif

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum jók gjöf Epidyolex til inntöku (0 [vatn], 0 [burðarefni], 30, 100 eða 300 mg/kg/dag) í 2 ár tíðni góðkynja lifrarfrumukirtillæxla í karlkyns músum í öllum skömmtum sem prófaðir voru og í kvenkyns músum við hæsta skammt sem prófaður var. Við

hæsta skammtinn sem var metinn var útsetning í plasma (AUC) í músum um það bil 7 sinnum meiri en útsetningin sem búist er við hjá mönnum við skammtinn 25 mg/kg/sólarhring.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum kannabíólís í rottum hefur ekki verið gerð.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni hafa ekki greint neina stökkbreytandi eða litningaskemmandi virkni.

Eiturverkun á æxlun

Engar aukaverkanir á frjósemi hjá karl- eða kvendýrum eða æxlunargetu komu fram hjá rottum við skammta upp að 250 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 34 sinnum stærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn (MRHD) við 25 mg/kg/sólarhring).

Rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs sem gerð var hjá kaninum lagði mat á skammta af stærðunum 50, 80 eða 125 mg/kg/sólarhring. Skammtastærðin 125 mg/kg/sólarhring leiddi til minnkaðrar fósturþyngdar og aukinna breytinga í líkamsbyggingu fósturs sem tengdust eiturverkunum hjá móður. Útsetning kannabíólís í plasma hjá móður sem hafði engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) á eiturverkanir á fósturþroska hjá kaninum var minni en hjá mönnum við skammtinn 25 mg/kg/sólarhring.

Rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs sem gerð var hjá rottum lagði mat á skammta af stærðunum 75, 150 eða 250 mg/kg/sólarhring. Fósturdauði kom fram við stóra skammtinn en engin meðferðartengd áhrif sáust á hreiðrunarmissi við litla eða miðlungsstóra skammta. NOAEL var tengt við útsetningu í plasma hjá móður (AUC) sem var u.þ.b. 9 sinnum meiri en útsetningin sem búist er við hjá mönnum við skammtinn 25 mg/kg/sólarhring.

Rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu var framkvæmd hjá rottum við skammtana 75, 150 eða 250 mg/kg/sólarhring. Áhrif eins og vaxtarskerðing, seinkun kynþroska, hegðunarbreytingar (minnkuð virkni) og skaðleg áhrif á þroskun æxlunarfæra hjá karldýrum (lítill eistu hjá fullorðnum afkvæmum) og á frjósemi hjá afkvæmum komu fram við skammta ≥ 150 mg/kg/sólarhring. NOAEL var tengt við útsetningu fyrir kannabíólí í plasma hjá móður sem var um það bil 5 sinnum meiri en útsetning hjá mönnum við skammtinn 25 mg/kg/sólarhring.

Eiturverkanir á ungvíði

Gjöf kannabíólís í 10 vikur hjá ungum rottum (skammtar undir húð sem eru 0 eða 15 mg/kg á eftirburðardögum (postnatal days) [PND] 4–6 sem fylgt var eftir með inntöku á 0, 100, 150 eða 250 mg/kg á eftirburðardögum 7–77) leiddi til aukinnar líkamsþyngdar, seinkaðs kynþroska hjá karldýrum, hegðunarbreytinga sem tengjast taugakerfi, aukinnar beinþéttni og frymisbólumyndunar í lifur. Skammtur án áhrifa var ekki staðfestur. Lægsti skammtur sem veldur eiturverkunum á þroska hjá ungum rottum (15 mg/kg undir húð; 100 mg/kg til inntöku) tengdist útsetningu kannabíólís (AUC) sem var u.þ.b. 8 sinnum meiri en hjá mönnum við 25 mg/kg/sólarhring. Í annarri rannsókn var kannabíólí gefið ungum rottum á eftirburðardögum 4–21 (með gjöf undir húð) og eftirburðardögum 22–50 (með inndælingu í bláæð). NOAEL við skammtinn 15 mg/kg/sólarhring voru staðfest.

Misnotkun

Dýrannsóknir sem tengjast misnotkun lyfsins sýna fram á að kannabíólí veldur ekki svipaðri hegðun og sjá má varðandi kannabínóíða, þar með talin er almenn ályktun á delta-9-tetrahydrókannabínóli (THC), í rannsókn á greinivíðbrögðum við lyfi (drug discrimination study). Kannabíólí leiddi heldur ekki til þess að dýrin gæfu sér lyfið sjálf sem bendir til þess að það valdi ekki jákvæðum áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hreinsuð sesamolía
Vatnsfrítt etanól
Súkralósi (E955)
Jarðarberjabragðefni (þ.m.t. bensýlalkóhól)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Notið innan 12 vikna eftir að glasið hefur verið opnað.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gulbrúnt glerglas (gerð III) með skrúfuðu barnaöryggisloki og öryggisinnsigli (pólýprópýlen). Glasinu er pakkað í öskju með tveimur 5 ml og tveimur 1 ml kvörðuðum munngjafarsprautum (HDPE-stimpill og bolur úr pólýprópýleni) og tveimur millistykkjum fyrir glas (LDPE). 5 ml sprauturnar eru kvarðaðar með 0,1 ml þrepum og 1 ml sprauturnar eru kvarðaðar með 0,05 ml þrepum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nota má sílikon-slöngur um nef í maga sem eru lengri en 50 cm og að hámarki 125 cm, meira en 5 FR í þvermál og allt að 12 FR. Forðast skal notkun á sílikon-slöngu um nef sem eru 50 cm langar eða styttri og 5 FR eða minna í þvermál. Nota má magaslöngu um kviðvegg úr sílikoni sem eru 0,8 til 4 cm að lengd og 12 FR til 24 FR í þvermál. Ekki má nota slöngur úr pólývínýlklóríði eða pólýúretani. Eftir inngjöf skal skola slönguna að minnsta kosti einu sinni með vatni við stofuhita. Ef fleiri en eitt lyf eru gefin skal skola slönguna á milli allra lyfja. Mælt er með því að skolunarmagn sé um það bil 5 sinnum meira en áfyllingarrúmmál slöngunnar (að lágmarki 3 ml fyrir stystu/þrengstu slöngurnar og að hámarki 20 ml fyrir lengstu/stærstu slöngurnar). Breyta gæti þurft skolunarmagninu fyrir sjúklinga með vökvatakmarkanir.

Fyrir slöngur með ENFit® tengi þarf að nota sprautur og millistykki fyrir glös sem passa á ENFit. Til að tryggja sem nákvæmasta skammta skal nota 1 ml sprautur fyrir skammta ≤ 1 ml.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/19/1389/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

01/2022

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar EvrópuAgency,
<http://www.ema.europa.eu>.