

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Epidyolex 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 100 mg kanabidiola (*Cannabidiolum*)

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma satur:

79 mg bezūdens etilspirta

736 mg rafinētas sezama eļļas

0,0003 mg benzilspirta

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Epidyolex ir indicēts lietošanai papildterapijā ar Lenoksa-Gasto sindromu (LGS) vai Draveta sindromu (DS) saistītām lēkmēm, kopā ar klobazāmu, pacientiem no 2 gadu vecuma.

Epidyolex ir indicēts lietošanai papildterapijā ar tuberozās sklerozes kompleksu (*Tuberous sclerosis complex-TSC*) saistītām lēkmēm pacientiem no 2 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Epidyolex jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi epilepsijas ārstēšanā.

Devas

LGS un DS

Ieteicamā kanabidiola sākuma deva ir 2,5 mg/kg divas reizes dienā (5 mg/kg/dienā) vienu nedēļu. Pēc vienas nedēļas deva jāpalielina līdz uzturošai devai 5 mg/kg divas reizes dienā (10 mg/kg/dienā). Pamatojoties uz individuālo klīnisko atbildes reakciju un panesību, katru devu turpmāk var palielināt ik pa 2,5 mg/kg nedēļā, lietojot divas reizes dienā (5 mg/kg/dienā) līdz maksimālai ieteicamai devai 10 mg/kg divas reizes dienā (20 mg/kg/dienā).

Jebkura devas palielināšana, kas pārsniedz 10 mg/kg dienā, līdz maksimālai ieteicamai devai 20 mg/kg/dienā jāveic, ņemot vērā individuālo ieguvumu un risku un ievērojot pilnu uzraudzības grafiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

TSC

Ieteicamā kanabidiola sākuma deva ir 2,5 mg/kg divas reizes dienā (5 mg/kg/dienā) vienu nedēļu. Pēc vienas nedēļas deva jāpalielina līdz 5 mg/kg divas reizes dienā (10 mg/kg/dienā) un jāvērtē klīniskā atbildes reakcija un panesība. Pamatojoties uz individuālo klīnisko atbildes reakciju un panesību, katru devu turpmāk var palielināt ik pa 2,5 mg/kg nedēļā, lietojot divas reizes dienā (5 mg/kg/dienā) līdz maksimālai ieteicamai devai 12,5 mg/kg divas reizes dienā (25 mg/kg/dienā).

Jebkura devas palielināšana, kas pārsniedz 10 mg/kg dienā, līdz maksimālai ieteicamai devai 25 mg/kg/dienā jāveic, ņemot vērā individuālo ieguvumu un risku un ievērojot pilnu uzraudzības grafiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumi par devām LGS, DS un TSC ir apkopoti tabulā tālāk:

1. tabula: Ieteikumi par devām

	LGS un DS	TSC
Sākuma deva – pirmā nedēļa	2,5 mg/kg lietots divas reizes dienā (5 mg/kg/dienā)	
Otrā nedēļa	Uzturošā deva 5 mg/kg divas reizes dienā (10 mg/kg/dienā)	5 mg/kg divas reizes dienā (10 mg/kg/dienā)
Turpmāka devas titrēšana pēc nepieciešamības (pakāpenisks pieaugums)	Pieaugums pa nedēļu 2,5 mg/kg lietojot divas reizes dienā (5 mg/kg/dienā)	
Maksimālā ieteicamā deva	10 mg/kg divas reizes nedēļā (20 mg/kg/dienā)	12,5 mg/kg divas reizes dienā (25 mg/kg/dienā)

Katra Epidyolex kartona kastīte satur:

- Divas 1 ml šļircēs, kas graduētas pa 0,05 ml iedaļām (katra 0,05 ml iedaļa atbilst 5 mg kanabidiola)
- Divas 5 ml šļircēs, kas graduētas pa 0,1 ml iedaļām (katra 0,1 ml iedaļa atbilst 10 mg kanabidiola)

Ja aprēķinātā deva ir 100 mg (1 ml) vai mazāka, jāizmanto mazākā 1 ml šļirce perorālai ievadīšanai. Ja aprēķinātā deva ir lielāka par 100 mg (1 ml), jāizmanto lielākā 5 ml šļirce perorālai ievadīšanai.

Aprēķinātā deva jānoapaļo līdz tuvākai graduētai iedaļai.

Pārtraukšana

Ja ārstēšana ar kanabidiolu jāpārtrauc, deva jāsamazina pakāpeniski. Klīniskajos pētījumos kanabidiola lietošana tika pārtraukta, samazinot devu par aptuveni 10% dienā 10 dienu laikā. Pēc ārsta ieskatiem, ja klīniski indicēts, var būt nepieciešama lēnāka vai ātrāka devas titrēšana.

Izlaistas devas

Vienas vai vairākas izlaistas devas gadījumā, izlaisto devu nedrīkst kompensēt. Devas lietošana jāatsāk ar esošo ārstēšanas režīmu. Gadījumā, ja ir izlaistas vairāk nekā 7 dienu devas, jāveic atkārtota titrēšana līdz terapeitiskai devai.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos pētījumos ar kanabidiolu LGS, DS un TSC ārstēšanai netika iekļauts pietiekams pacientu skaits, kuri vecāki par 55 gadiem, lai noteiktu, vai viņu atbildes reakcija uz ārstēšanu atšķiras no gados jaunākiem pacientiem vai nē.

Kopumā devas izvēle gados vecākam pacientam jāveic piesardzīgi, parasti, sākot ar dozēšanas diapazona zemāko līmeni, ņemot vērā biežāku samazinātu aknu, nieru vai sirds funkciju, kā arī

biežākas blakusslimības vai citu vienlaicīgi lietoto terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktā “Hepatoceļulārie bojājumi” un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Kanabidiolu var lietot pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem bez devas pielāgošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pieredzes pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā. Nav zināms, vai kanabidiols ir dializējams.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) nav nepieciešama kanabidiola devas pielāgošana.

Jāievēro piesardzība pacientiem ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) vai smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama mazākā sākuma deva. Devas titrēšanai jābūt tādai, kā norādīts zemāk esošajā tabulā.

2. tabula: Devas pielāgošana pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumi	Sākuma deva LGS,DS un TSC	Uzturošā Deva LGS un DS	Otrā nedēļa TSC	Maksimālā ieteicamā deva LGS un DS	Maksimālā ieteicamā deva TSC
Vidēji smagi	1,25 mg/kg divas reizes dienā (2,5 mg/kg/dienā)	2,5 mg/kg divas reizes dienā (5 mg/kg/ dienā)		5 mg/kg divas reizes dienā (10 mg/kg/dienā)	6,25 mg/kg divas reizes dienā (12,5 mg/kg/dienā)
Smagi	0,5 mg/kg divas reizes dienā (1 mg/kg/dienā)	1 mg/kg divas reizes dienā (2 mg/kg/dienā)		2 mg/kg divas reizes dienā (4 mg/kg/dienā)*	2,5 mg/kg divas reizes dienā (5 mg/kg/dienā)*

*Var apsvērt augstāku kanabidiola devu lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ja iespējamais ieguvums atsvēr riskus.

Pediātriskā populācija

LGS un DS

Kanabidiols nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 mēnešiem. Kanabidiola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

TSC

Kanabidiols nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 1 mēnesim. Kanabidiola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 1 mēneša līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Uz šo brīdi pieejamie dati par bērniem no 1 līdz 2 gadu vecumam ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nevar sniegt.

Citu zāļu, ko lieto kombinācijā ar kanabidiolu, devas pielāgošana

Ārstam ar pieredzi pacientu ārstēšanā, kas lieto vienlaicīgi pretepilepsijas zāles (PEZ), jānovērtē, vai ir nepieciešama kanabidiola vai citu vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošana, lai ārstētu iespējamās zāļu mijiedarbības (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Pārtika var palielināt kanabidiola līmeni, un tādēļ tas jālieto konsekventi kopā ar pārtiku vai bez pārtikas, tostarp ketogēnu diētu. Lietojot kopā ar pārtiku, ja iespējams, jāapsver iespēja lietot līdzīga sastāva ēdienu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteicams lietot iekšķīgi; tomēr, kad nepieciešams, enterālai lietošanai var būt piemērota nazogastrālas vai gastrostomijas caurulītes ievadīšana.

Sīkāku informāciju par barošanas caurulišu izmantošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti, kam transamināzes līmenis paaugstināts vairāk kā 3 reizes virs augšējās normas robežas (ANR) un bilirubīna līmeni paaugstināts vairāk kā 2 reizes virs ANR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hepatocelulārie bojājumi

Kanabidiols var izraisīt ar devu saistītu aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos (alanīna aminotransferāzes [ALAT] un/vai aspartāta aminotransferāzes [ASAT]) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Parasti šī paaugstināšanās notiek pirmajos divos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas; tomēr tika novēroti gadījumi līdz 18 mēnešiem pēc ārstēšanas uzsākšanas, īpaši pacientiem, kas vienlaicīgi lietoja valproātu.

Klīniskajos pētījumos lielākai daļai ALAT līmeņa paaugstināšanos novēroja pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja valproātu. Vienlaicīga klobazāma lietošana arī palielināja transamināžu līmeņa paaugstināšanās biežumu, lai gan mazākā mērā nekā valproāts. Ja notiek transamināžu līmeņa paaugstināšanās, jāapsver valproāta lietošanas pārtraukšana vai devas pielāgošana vai klobazāma devas pielāgošana.

Aptuveni divās trešdaļās gadījumu transamināžu līmeņa paaugstināšanās tika novērsta, pārtraucot kanabidiola lietošanu vai samazinot kanabidiola un/vai vienlaicīgu valproāta lietošanu. Apmēram vienā trešdaļā gadījumu transamināžu līmeņa paaugstināšanās tika novērsta, turpinot ārstēšanu ar kanabidiolu bez devas samazināšanas.

Pacientiem ar sākotnējo transamināžu līmeni virs ANR, lietojot kanabidiolu, bija lielāks transamināžu līmeņa pieaugums. Dažiem pacientiem vienlaicīgas valproātu terapijas sinerģiskais efekts uz sākotnēji paaugstinātu transamināžu līmeni izraisīja lielāku transamināžu līmeņa paaugstināšanās risku.

Nekontrolētā pētījumā pacientiem ar atšķirīgu ne-epilepsijas indikāciju, 2 gadus vecākiem pacientiem bija paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 2 reizes pārsniedzot ANR kombinācijā ar transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Paaugstināšanās izzuda pēc kanabidiola lietošanas pārtraukšanas.

Uzraudzība

Kopumā transamināžu līmeņa paaugstināšanās vairāk kā 3 reizes virs ANR kopā ar paaugstinātu bilirubīna līmeni bez alternatīva izskaidrojuma ir svarīga smagu aknu bojājuma norāde. Paaugstināta transamināžu līmeņa agrīna noteikšana var samazināt nopietna iznākuma risku. Pirms kanabidiola terapijas uzsākšanas jāizvērtē pacienti ar sākotnēji paaugstinātu transamināžu līmeni 3 reizes virs ANR vai paaugstinātu bilirubīna līmeni 2 reizes virs ANR.

Pirms kanabidiola terapijas uzsākšanas jānosaka seruma transamināžu (ALAT un ASAT) un kopējā bilirubīna līmenis.

Regulāra uzraudzība:

Transamināžu līmenis serumā un kopējais bilirubīna līmenis jānosaka pēc 1 mēneša, 3 mēnešiem un 6 mēnešiem pēc kanabidiola terapijas uzsākšanas, un pēc tam periodiski vai kā klīniski indicēts.

Šīs uzraudzības grafiks jāatsāk, mainot kanabidiola devu, kas pārsniedz 10 mg/kg/dienā, vai mainot zāles (izmainīta deva vai pievienotas), kas, kā zināms, ietekmē aknas.

Pastiprināta uzraudzība:

Pacientiem ar noteiktu sākotnēji paaugstinātu ALAT vai ASAT un pacientiem, kas lieto valproātu, transamināžu līmenis serumā un kopējais bilirubīna līmenis jānosaka pēc 2 nedēļām, 1 mēneša, 2 mēnešiem, 3 mēnešiem un 6 mēnešiem pēc kanabidiola terapijas uzsākšanas, un pēc tam periodiski vai kā klīniski indicēts. Šīs uzraudzības grafiks jāatsāk, mainot kanabidiola devu, kas pārsniedz 10 mg/kg/dienā, vai mainot zāles (izmainīta deva vai pievienotas), kas, kā zināms, ietekmē aknas.

Ja pacientam rodas klīniskas pazīmes vai simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, laicīgi jānosaka transamināžu līmenis serumā un kopējais bilirubīns un pēc vajadzības ārstēšana ar kanabidiolu jāatliek uz laiku vai jāpārtrauc. Visiem pacientiem ar paaugstinātu transamināžu līmeni vairāk kā 3 reizes virs ANR un bilirubīna līmeni vairāk kā 2 reizes virs ANR kanabidiola lietošana jāpārtrauc. Pacientiem ar ilgstošu transamināžu līmeņa paaugstināšanos vairāk kā 5 reizes virs ANR ārstēšana arī jāpārtrauc. Pacientiem ar ilgstoši paaugstinātu transamināžu līmeni serumā jāizvērtē citi iespējamie cēloņi. Jāapsver citu vienlaicīgi lietojamo zāļu (piem., valproāta un klobazāma), kas var ietekmēt aknas, devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Miegainība un sedācija

Kanabidiols var izraisīt miegainību un sedāciju, kas biežāk rodas ārstēšanas sākumā un var samazināties, turpinot ārstēšanu. Sastopamība bija lielāka tiem pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja klobazāmu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Citu CNS depresantu, tostarp alkohola lietošana, var pastiprināt miegainību un sedācijas efektu.

Krampju biežuma pieaugums

Tāpat kā ar citām PEZ, kanabidiola terapijas laikā iespējams novērot klīniski nozīmīgu krampju biežuma pieaugumu, kad, negatīva ieguvuma riska līdzsvara gadījumā, var būt nepieciešama kanabidiola un/vai PEZ devas pielāgošana vai kanabidiola lietošana jāpārtrauc. 3.fāzes klīniskajos pētījumos, kuros pētīja LGS,DS un TSC, *status epilepticus* novērošanas biežums kanabidiola grupā bija līdzīgs kā placebo.

Pašnāvnieciska uzvedība un domas

Vairāku indikāciju gadījumā pacientiem, kuri ārstēti ar PEZ, ir ziņots par pašnāvniecisku uzvedību un domām. Randomizētu placebo kontrolētu pētījumu metaanalīze ar PEZ ir pierādījusi nedaudz palielinātu pašnāvnieciskas uzvedības un domu risku. Šī riska mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz iespēju, ka risku var palielināt kanabidiola lietošana.

Pacientiem jākontrolē pašnāvnieciskas uzvedības un domu pazīmes, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem un pacientu aprūpētājiem jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas jebkādas pašnāvnieciskas uzvedības un domu pazīmes.

Ķermeņa masas samazināšanās

Kanabidiols var izraisīt ķermeņa masas samazināšanos vai samazinātu masas pieaugumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). LGS, DS un TSC pacientiem tas izrādījies saistīts ar lietoto devu. Dažos gadījumos, par ķermeņa masas samazināšanos tika ziņots kā par novēroto blakusparādību (skatīt 3. tabulu). Samazināta ēstgriba un ķermeņa masas samazināšanās var izraisīt nelielu augšanas samazināšanos. Pastāvīga ķermeņa masas samazināšanās/nepalielināšanās periodiski jāpārbauda, lai izvērtētu vai ārstēšana ar kanabidiolu turpināma.

Sezama eļļa zāļu sastāvā

Šīs zāles satur rafinētu sezama eļļu, kas reti var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Benzilspirts zāļu sastāvā

Šīs zāles satur 0,0003 mg/ml benzilspirta, kas ir līdzvērtīgi 0,0026 mg maksimālajā Epidyolex devā (Epidyolex 12,5 mg/kg devā (TSC) pieaugušajam, kas sver 70 kg). Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Populācijas, kas nav pētītas

Pacienti ar klīniski nozīmīgiem kardiovaskulāriem traucējumiem netika iekļauti TSC klīniskās attīstības programmā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 vai CYP2C19 inducētāji

Spēcīgs CYP3A4/2C19 inducētājs rifampicīns (lietojot 600 mg vienu reizi dienā) samazināja kanabidiola un 7-hidroksi-kanabidiola (7-OH-CBD; aktīvs kanabidiola metabolīts) koncentrāciju plazmā par apmēram attiecīgi 30% un 60%. Citi spēcīgi CYP3A4 un/vai CYP2C19 inducētāji, tādi kā karbamazepīns, enzalutamīds, mitotāns, asinszāle, lietojot tos vienlaicīgi ar kanabidiolu, arī var izraisīt kanabidiola un 7-OH-CBD koncentrācijas plazmā samazināšanos līdzīgā apmērā. Šīs izmaiņas var izraisīt kanabidiola efektivitātes samazināšanos. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

UGT inhibitori

Kanabidiols ir UGT1A7, UGT1A9 un UGT2B7 substrāts. Oficiāli zāļu mijiedarbību pētījumi ar kanabidiolu kopā ar UGT inhibitoriem nav veikti, tādēļ vienlaicīgi lietojot zāles, kas ir zināmi šo UGT inhibitori, jāievēro piesardzība. Lietojot kombinācijā, var būt nepieciešama kanabidiola un/vai inhibitora devas samazināšana.

Vienlaicīga PEZ terapija

Kanabidiola farmakokinētika ir sarežģīta un var izraisīt mijiedarbības pacientiem, kas vienlaicīgi saņem PEZ terapiju. Regulāro ārsta vizīšu laikā kanabidiola un/vai vienlaicīgi saņemtā PEZ terapija ir jāpielāgo un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas nelabvēlīgas blakusparādības. Turklāt, jāapsver koncentrāciju plazmā monitorēšana.

Veseliem brīvprātīgajiem un epilepsijas pacientiem, kas lieto klobazāmu, valproātu, stiripentolu un everolimu, vērtēta iespējamā zāļu savstarpējā mijiedarbība ar citām vienlaicīgi lietotām PEZ. Lai gan oficiāli nav veikti zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumi ar citiem PEZ, fenitoīns un lamotrigīns pamatojas uz *in-vitro* datiem.

Klobazāms

Lietojot kanabidiolu un klobazāmu, rodas divvirzienu PK mijiedarbība. Pamatojoties uz pētījumu ar veseliem brīvprātīgajiem, kombinējot lietošanu ar kanabidiolu, var rasties paaugstināts N-desmetilklobazāma (aktīvs klobazāma metabolīts) līmenis (3 līdz 4 reizes), ko, iespējams, izraisa CYP2C19 inhibīcija, kas neietekmē ietekmē klobazāma līmeni. Turklāt pastiprinājās 7-OH-CBD iedarbība, kura plazmas laukums zem līknes (AUC) palielinājās par 47% (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šo aktīvo vielu paaugstinātie sistēmiskie līmeņi var izraisīt pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību un pastiprināt nevēlamās blakusparādības. Kanabidiola un klobazāma vienlaicīga lietošana palielina miegainības un sedācijas rašanās biežumu, salīdzinot ar placebo (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja klobazāms tiek lietots kopā ar kanabidiolu, jāapsver klobazāma devas samazināšana, ja rodas miegainība vai sedācija.

Valproāts

Vienlaicīga kanabidiola un valproāta lietošana palielina transamināžu enzīmu līmeņa paaugstināšanās sastopamību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms. Ja novēro klīniski nozīmīgu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, visiem pacientiem kanabidiola un/vai vienlaicīgi

lietotā valproāta deva jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc, līdz tiek novērota transamināžu līmeņa pazemināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav pieejami pietiekami dati, lai novērtētu citu hepatotoksisku zāļu un kanabidiola vienlaicīgas lietošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga kanabidiola un valproāta lietošana palielina caurejas un samazinātas apetītes rašanās sastopamību. Šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms.

Stiripentols

Lietojot kanabidiolu kombinācijā ar stiripentolu pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, bija stiripentola līmeņa pieaugums par 28% maksimālajā izmēramajā plazmas koncentrācijā (C_{max}) un 55% AUC. Tomēr pacientiem, efekts bija mazāks, ar stiripentola līmeņa pieaugumu par 17% C_{max} un 30% AUC. Šo rezultātu klīniskā nozīme nav pētīta. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas nelabvēlīgas zāļu izraisītas blakus reakcijas.

Fenitoīns

Lietojot vienlaicīgi ar kanabidiolu, fenitoīna iedarbība var palielināties, jo fenitoīns lielā mērā tiek metabolizēts caur CYP2C9, ko *in vitro* inhibē kanabidiols. Nav veikti klīniskie pētījumi, kas formāli pētītu šo mijiedarbību. Fenitoīnam ir šaurs terapeitiskais indekss, tāpēc kanabidiola vienlaicīga lietošana ar fenitoīnu jāuzsāk piesardzīgi un, ja rodas panesamības problēmas, jāapsver fenitoīna devas samazināšana.

Lamotrigīns

Lamotrigīns ir UGT enzīmu, ieskaitot UGT2B7, substrāts, ko *in vitro* inhibē kanabidiols. Nav veikti klīniskie pētījumi, kas formāli pētītu šo mijiedarbību. Lietojot vienlaicīgi ar kanabidiolu, lamotrigīna koncentrācija var palielināties.

Everolims

Kanabidiola (12,5 mg/kg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana ar P-gp un CYP3A4 substrātu everolimu (5 mg) pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem izraisīja everolima iedarbības palielināšanos aptuveni 2,5 reizes gan attiecībā uz C_{max} , gan AUC. Tiek uzskatīts, ka šīs mijiedarbības mehānisms ir zarnu P-gp izplūdes kavēšana, kā rezultātā palielinās everolima biopieejamība, jo kanabidiols neietekmēja midazolāma iedarbību citā mijiedarbības pētījumā. Everolima eliminācijas pusperiods netika ietekmēts, apstiprinot, ka kanabidiols sistēmiski neinhibē P-gp un CYP3A4 aktivitāti. Uzsākot kanabidiola lietošanu pacientiem, kuri lieto everolimu, jāuzrauga everolima terapeitiskais līmenis un attiecīgi jāpielāgo deva. Uzsākot everolima lietošanu pacientiem, kuri lieto stabilu kanabidiola devu, ieteicama mazāka everolima sākuma deva, veicot terapeitisku zāļu kontroli.

Kanabidiola potenciāls ietekmēt citas zāles

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 un UGT2B7 substrāti

In vivo dati no kanabidiola stabilas devas lietošanas (750 mg divas reizes dienā), kad tā lietota vienlaicīgi ar vienu kofeīna (200 mg) devu, jutīgam CYP1A2 substrātam, novēroja palielinātu kofeīna iedarbību par 15% C_{max} un 95% AUC salīdzinot ar stāvokli, kad kofeīns lietots viens pats. Šie dati norāda uz to, ka kanabidiols ir vājš CYP1A2 inhibitors. Līdzīgas mērenas iedarbības palielināšanos var novērot ar citiem jutīgiem CYP1A2 substrātiem (piem., teofilīnu vai tizanidīnu). Šo novērojumu klīniskā nozīme nav pētīta. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas nelabvēlīgas zāļu izraisītas blakus reakcijas.

In vitro dati liecina par zāļu mijiedarbību ar CYP2B6 substrātiem (piem., bupropionu, efavirenu), uridīna-5'-difosfo-glikuronoziltransferāzi 1A9 (UGT1A9) (piem., diflunizālu, propofolu, fenofibrātu) un UGT2B7 (piem., gemfibrozilu, morfīnu, lorazepāmu), lietojot kopā ar kanabidiolu. Paredzams, ka kanabidiola vienlaicīga lietošana izraisīs klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar CYP2C8 (repaglinīdu) un CYP2C9 (piem., varfarīnu) substrātiem.

In vitro dati liecina, ka kanabidiols inhibē CYP2C19, kas var palielināt zāļu koncentrāciju plazmā, ko metabolizē šis izoenzīms, piemēram, klobazāms un omeprazols. Jāapsver devas samazināšana, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas ir jutīgi CYP2C19 substrāti vai kam ir šaurs terapeitiskais indekss.

Ņemot vērā iespējamo enzīmu aktivitātes inhibīciju, ja kanabidiolu lieto vienlaicīgi ar UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 un CYP2C9 substrātiem un rodas blakusparādības, jāapsver, ja klīniski piemērots, šo substrātu devu samazināšana. Tā kā ir iespējama gan enzīmu aktivitātes indukcija, gan inhibēšana, jāapsver CYP1A2 un CYP2B6 substrātu devas pielāgošana, ja klīniski piemērots.

Mijiedarbības ar UGT enzīmiem novērtējums in vitro

In vitro dati liecina, ka kanabidiols ir atgriezenisks UGT1A9 un UGT2B7 aktivitātes inhibitors klīniski nozīmīgā koncentrācijā. Metabolīts 7-karboksi-kanabidiols (7-COOH-CBD) ir arī UGT1A1, UGT1A4 un UGT1A6 mediētās aktivitātes inhibitors *in vitro*. Ja kanabidiolu lieto vienlaicīgi ar šo UGT substrātiem, var būt nepieciešama substrātu devu samazināšana.

Iekšķīgi lietoti jutīgi P-gp substrāti

Kanabidiola vienlaicīga lietošana ar iekšķīgi lietotu everolimu, P-gp un CYP3A4 substrātu, ir palielinājusi everolima biopieejamību, iespējams, everolima izraisītās zarnu P-gp izplūdes inhibīcijas dēļ. Lietojot vienlaicīgi ar kanabidiolu, var palielināties citu iekšķīgi lietotu jutīgu P-gp substrātu (piemēram, sirolima, takrolima, digoksīna) iedarbība. Lietojot iekšķīgi un vienlaicīgi ar kanabidiolu, jāapsver terapeitiska zāļu kontrole un citu P-gp substrātu devu samazināšana.

Etilspirts zāļu sastāvā

Katrs ml Epidyolex satur 79 mg etilspirta, kas ir līdzvērtīgi 10% v/v bezūdens etilspirta, t.i., līdz 691,3 mg etilspirta/maksimālajā Epidyolex reizes devā (12,5 mg/kg) pieaugušajiem ar ķermeņa masu 70 kg (9,9 mg etilspirta/kg). Pieaugušajam ar ķermeņa masu 70 kg tas ir līdzvērtīgi 17 ml alus vai 7 ml vīna devā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par kanabidiola lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos kanabidiolu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien potenciālais ieguvums mātei nepārprotami atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par kanabidiola vai tā metabolītu klātbūtni cilvēka pienā, tā ietekmi uz krūts barotu zīdaini vai ietekmi uz piena veidošanos.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierādīja toksikoloģiskas izmaiņas dzīvniekiem zīdīšanas periodā, kad māte tika ārstēta ar kanabidiolu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav pētījumu par kanabidiola izdalīšanos cilvēka krūts pienā. Ņemot vērā, ka kanabidiols plaši saistās ar olbaltumvielām un, visticamāk, tas brīvi izdalīsies no plazmas pienā, terapijas laikā barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par kanabidiola ietekmi uz fertilitāti.

Netika novērota ietekme uz žurku tēviņu vai mātīšu reproduktīvo spēju, lietojot kanabidiola perorālo devu līdz 150 mg/kg/dienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kanabidiols būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var izraisīt miegainību un sedāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr viņi nav guvuši pietiekamu pieredzi, lai izvērtētu, vai tas nelabvēlīgi ietekmē viņu spējas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lietojot kanabidiolu ieteicamajā devu diapazonā no 10 līdz 25 mg/kg/dienā, novērotās blakusparādības uzskaitītas tālāk.

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir miegainība, samazināta ēstgriba, caureja, drudzis, nogurums un vemšana.

Visbiežākais zāļu lietošanas pārtraukšanas iemesls bija transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot kanabidiolu placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, ir uzskaitītas zemāk esošajā tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasēm un biežumam.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula: Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Pneimonija ^a , urīnceļu infekcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Bieži	Aizkaitināmība, agresija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Miegainība ^a
	Bieži	Letarģija, krampji
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Bieži	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, vemšana
	Bieži	Slikta dūša
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	ASAT līmeņa paaugstināšanās, ALAT līmeņa paaugstināšanās, GGT līmeņa paaugstināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Drudzis, nogurums
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās

^a Grupētie termini: **Pneimonija**: pneimonija, pneimonija RSV, mikoplazmu pneimonija, adenovīrusa pneimonija, vīruspneimonija, aspirācijas pneimonija; **Miegainība**: miegainība, sedācija.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Hepatoceļulārie bojājumi

Kanabidiols var izraisīt devas atkarīgu ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrolētos LGS, DS (saņēma 10 vai 20 mg/kg/dienā) un TSC (saņēma 25 mg/kg/dienā) pētījumos, ALAT līmeņa paaugstināšanās 3 reizes virs ANR sastopamība bija 12% ar kanabidiolu ārstētu pacientu, salīdzinot ar < 1% pacientu, kas saņēma placebo.

Mazāk nekā 1% ar kanabidiolu ārstētu pacientu ALAT vai ASAT līmenis bija tāds, kas 20 reizes pārsniedz ANR. Ir bijuši gadījumi, kad pacientiem, kas lietoja kanabidiolu, transamināžu līmeņa paaugstināšanās bija saistīta ar hospitalizāciju.

Hepatocelulāro bojājumu riska faktori

Vienlaicīga valproāta un klobazāma lietošana, kanabidiola deva un sākotnējā transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Vienlaicīga valproāta un klobazāma lietošana

Ar kanabidiolu ārstētiem pacientiem, kas saņēma devas 10, 20 un 25 mg/kg/dienā, ALAT līmeņa paaugstināšanās vairāk kā 3-reizes virs ANR sastopamība bija 23% pacientu, kas vienlaicīgi lietoja gan valproātu, gan klobazāmu, 19% pacientu, kas vienlaicīgi lietoja valproātu (bez klobazāma), 3% pacientu, kas vienlaicīgi lietoja klobazāmu (bez valproāta) un 3% pacientu, kas nelietoja nekādas zāles.

Deva

15% pacientu, kas lietoja kanabidiolu 20 vai 25 mg/kg/dienā, tika ziņots par ALAT līmeņa paaugstināšanos vairāk kā 3 reizes virs ANR, salīdzinot ar 3% pacientu, kuri saņēma kanabidiola 10 mg/kg/dienā.

Kontrolētā TSC pētījumā ALAT līmeņa paaugstināšanās risks bija augstāks, lietojot devas virs 25 mg/kg/dienā.

Sākotnējā transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Kontrolētos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacientiem, kas lietoja kanabidiolu 20 vai 25 mg/kg/dienā, terapijas izraisīts ALAT līmeņa paaugstināšanās biežums vairāk kā 3 reizes virs ANR bija 29% (80% no tiem lietoja valproātu), kad sākuma stāvoklī ALAT bija augstāks par ANR, salīdzinot ar 12% pacientu (89% no tiem lietoja valproātu), kad sākuma stāvoklī ALAT bija normas robežās. Kopā 5% pacientu (visi lietoja valproātu), kas lietoja kanabidiolu 10 mg/kg/dienā, novēroja ALAT līmeņa paaugstināšanos vairāk kā 3 reizes virs ANR, kad sākuma stāvoklī ALAT bija augstāks par ANR, salīdzinot ar 3% pacientu (visi lietoja valproātu), kuriem sākuma stāvoklī ALAT bija normas robežās.

Miegainība un sedācija

Kontrolētos pētījumos (skatīt 4.4. apakšpunktu) ar kanabidiolu pacientiem ar LGS, DS un TSC novēroja miegainību un sedāciju (ieskaitot letarģiju), tostarp 29% pacientu, kuri ārstēti ar kanabidiolu (30% pacientu, kuri lietoja kanabidiolu 20 vai 25 mg/kg/dienā, un 27% pacientu, kuri lietoja kanabidiolu 10 mg/kg/dienā). Kontrolētā TSC pētījumā šīs blakusparādības biežāk tika novērotas, lietojot devas, kas augstākas par 25 mg/kg/dienā. Miegainības un sedācijas (ieskaitot letarģiju) biežums bija lielāks pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja klobazāmu (43% pacientu, kuri ārstēti ar kanabidiolu un lietoja klobazāmu, salīdzinot ar 14% pacientu, kuri ārstēti ar kanabidiolu un nelietoja klobazāmu).

Krampji

Kontrolētā pētījumā ar TSC pacientiem, lietojot devas, kas pārsniedza 25 mg/kg/dienā, biežāk novēroja ar krampju pastiprināšanos saistītas blakusparādības. Neskatoties uz to, ka skaidra shēma netika noteikta, nevēlamās blakusparādības atspoguļoja lēkmju biežuma vai intensitātes palielināšanos vai jaunus lēkmju veidus. Ar krampju pasliktināšanos saistīto nevēlamo blakusparādību biežums bija 11% pacientu, kuri lietoja kanabidiolu 25 mg/kg/dienā, un 18% pacientu, kuri lietoja kanabidiola devas augstākas par 25 mg/kg/dienā, salīdzinot ar 9% pacientu, kuri lietoja placebo.

Samazināta ķermeņa masa

Kanabidiols var izraisīt ķermeņa masas samazināšanos vai samazinātu ķermeņa masaspieaugumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). LGS, DS un TSC pacientiem ķermeņa masas samazinājums bija atkarīgs no devas, 21% pacientu, lietojot kanabidiolu 20 vai 25 mg/kg/dienā, ķermeņa masa samazinājās par

≥ 5%, salīdzinot ar 7% pacientu, kas saņēma kanabidiolu 10 mg/kg/dienā. Dažos gadījumos tika ziņots par samazinātu ķermeņa masu kā nevēlamu blakusparādību (skatīt 3. tabulu). Samazināta ēstgriba un ķermeņa masas samazināšanās var nedaudz samazināt auguma pieaugumu.

Caureja

Kanabidiols var izraisīt ar devu saistītu caureju. Kontrolētos pētījumos pacientiem ar LGS un DS caurejas biežums bija 13% pacientiem, kuri saņēma kanabidiolu 10 mg/kg/dienā, un 21% pacientiem, kuri saņēma kanabidiolu 20 mg/kg/dienā, salīdzinot ar 10% pacientiem, kuri saņēma placebo. Kontrolētā TSC pētījumā caurejas biežums bija 31% pacientiem, kuri saņēma kanabidiolu 25 mg/kg/dienā, un 56% pacientiem, kuri saņēma par 25 mg/kg/dienā lielākas kanabidiola devas, salīdzinot ar 25% pacientiem, kuri saņēma placebo.

Klīniskajos pētījumos caureja parasti pirmoreiz sākās pirmo 6 nedēļu laikā, lietojot kanabidiolu. Caurejas ilguma mediāna bija 8 dienas. 10% pacientu caurejas dēļ bija jāsamazina kanabidiola deva, 1% pacientu bija uz laiku jāpārtrauc lietošana, un 2% pacientu bija jāpārtrauc lietošana pastāvīgi.

Hematoloģiskās novirzes

Kanabidiols var izraisīt hemoglobīna un hematokrīta līmeņa pazemināšanos. LGS, DS un TSC pacientiem vidējais hemoglobīna līmeņa samazinājums no sākotnējā stāvokļa līdz ārstēšanas beigām bija -0,36 g/dl pacientiem, kas tika ārstēti ar kanabidiolu, saņemot 10, 20 vai 25 mg/kg/dienā. Tika novērots arī attiecīgs hematokrīta līmeņa samazinājums, ar vidējām izmaiņām -1,3% ar kanabidiolu ārstētiem pacientiem.

Divdesmit septiņiem procentiem (27%) pacientu ar LGS un DS, kas tika ārstēti ar kanabidiolu, un 38% pacientu ar TSC, kas tika ārstēti ar kanabidiolu (25 mg/kg/dienā), pētījuma gaitā attīstījās jauna laboratoriski apstiprināta anēmija (definēta kā normāla hemoglobīna koncentrācija sākotnējā stāvoklī, ar ziņotu rādījumu, kas bija zemāksa par normas apakšējo robežu attiecīgajā laika punktā).

Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās

Kanabidiols var izraisīt kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā. Mehānisms līdz šim nav zināms. Kontrolētos pētījumos ar veselīgiem pieaugušajiem un pacientiem ar LGS, DS un TSC 2 nedēļu laikā pēc kanabidiola lietošanas uzsākšanas novēroja kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā par aptuveni 10%. Pieaugums veselīgiem pieaugušajiem bija atgriezenisks. LGS, DS vai TSC pētījumos atgriezeniskums netika novērtēts.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Pieredze par devām, kas pārsniedz ieteicamo terapeitisko devu, ir ierobežota. Veselīgiem pieaugušajiem, kuri lietoja vienu 6000 mg devu, ziņots par vidēji smagu caureju un miegainību; tas atbilst devai, kas pārsniedz 85 mg/kg pieaugušajam ar 70 kg ķermeņa masu. Šīs blakusparādības izzuda pēc pētījuma pabeigšanas.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā jānovēro pacienta stāvoklis un jāveic atbilstoša simptomātiska ārstēšana, tostarp dzīvībai svarīgo pazīmju uzraudzība.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi; ATK kods: N03AX24

Darbības mehānisms

Precīzs kanabidiola kā pretkrampju līdzekļa iedarbības mehānisms uz cilvēkiem nav zināms. Kanabidiols savu pretkrampju iedarbību neveic, mijiedarbojoties ar kanabidiola receptoriem. Kanabidiols samazina neironu hiperuzbudināmību, modulējot intracelulāro kalciju caur G proteīnu saistītu receptoru 55 (GPR55) un pārejošiem receptoru potenciālu vaniloīdu 1 (*transient receptor potential vanilloid 1- TRPV-1*) kanāliem, kā arī modulējot adenoziņa mediētus signālmehānismus, izraisot adenoziņa šūnu uzņemšanas inhibīciju, izmantojot līdzsvarujošo nukleoziņu transportieri 1 (*equilibrative nucleoside transporter 1 - ENT-1*).

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ir iespējama papildinoša pretkrampju iedarbība no divvirzienu farmakokinētiskās mijiedarbības starp kanabidiolu un klobazāmu, kas var izraisīt to attiecīgo aktīvo metabolītu cirkulējošo līmeņu paaugstināšanos, 7-OH-CBD (par apmēram 1,5 reizēm) un N-CLB (par apmēram 3-reizēm) (skatīt 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte

Papildterapija pacientiem ar Lenoksa-Gasto sindromu (LGS)

Kanabidiola efektivitāte lēkmju papildterapijai, kas saistītas ar Lenoksa-Gasto sindromu (LGS), tika novērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, paralēlo grupu pētījumos (GWPCARE3 un GWPCARE4). Katrs pētījums sastāvēja no 4 nedēļu sākotnējā perioda, 2 nedēļu tīrēšanas perioda un 12 nedēļu ilga uzturošā perioda. Pētījuma populācijas vidējais vecums bija 15 gadi, un 94% pacientu pētījuma laikā lietoja 2 vai vairāk vienlaicīgas PEZ (vPEZ). Visbiežāk lietotās vPEZ (> 25% pacientu) abos pētījumos bija valproāts, klobazāms, lamotrigīns, levetiracetāms un rufinamīds. Apmēram 50% pacientu vienlaicīgi lietoja klobazāmu. No pacientiem, kas nelietoja klobazāmu, vairums iepriekš bija lietojuši un pēc tam pārtraukuši ārstēšanu ar klobazāmu.

Primārais galarezultāts bija 28 dienu ārstēšanās perioda laikā, salīdzinot ar sākumstāvokli, notikušo krišanas lēkmju biežuma procentuālās izmaiņas kanabidiola grupā, salīdzinot ar placebo. Krišanas lēkmes tika definētas kā atoniskas, toniskas vai toniski-kloniskas lēkmes, kas izraisīja vai varēja izraisīt krišanu vai radīt savainojumu. Galvenie sekundārie galarezultāti bija to pacientu īpatsvars, kuriem vismaz par 50% samazinājās krišanas lēkmju biežums, procentuālās kopējās lēkmju biežuma izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, un personas/aprūpētāja kopējais iespaids par izmaiņām pēdējās vizītes laikā.

Apakšgrupu analīzes tika veiktas vairākiem faktoriem, ieskaitot vPEZ. Apakšgrupu analīze starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar klobazāmu, un pacientiem, kuri netika ārstēti ar klobazāmu, norādīja, ka saistībā ar kanabidiola ārstēšanas efektivitāti pacientiem, kas nelieto klobazāmu, ir statistiska neskaidrība. Šajā populācijā efektivitāte nav pierādīta.

4. tabulā ir apkopoti primārie galarezultāti procentuālam krišanas lēkmju samazinājumam no sākumstāvokļa un galvenie sekundārie mērījumi pacientu īpatsvaram, kuriem vismaz par 50% samazinājās krišanas lēkmju biežums, kā arī apakšgrupu analīzes rezultāti šiem mērījumiem pacientiem, kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar klobazāmu.

4. tabula: Primārie un $\geq 50\%$ respondentu galvenie sekundārie rezultāti un apakšgrupu analīzes LGS pētījumos

		Kopējais	N	Apakšgrupa ar klobazāmu	N
KRIŠANAS LĒKMES 28 DIENU PERIODĀ					
Procentuāls samazinājums no sākumstāvokļa^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg/dienā	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg/dienā	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg/dienā	43,9%	86	62,4%	42
Atšķirība vai procentuāls samazinājums, salīdzinot ar placebo (95 % TI), p-vērtība^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/dienā	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%, 49,2%) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/dienā	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7%, 66,8%) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/dienā	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%, 59,6%) p < 0,0001 ^c	
$\geq 50\%$ KRIŠANAS LĒKMJU SAMAZINĀJUMS (RESPONENTU ANALĪZE)					
Procenti no $\geq 50\%$ respondentiem, p-vērtība^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg/dienā	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/dienā	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg/dienā	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 ^c	42

TI = 95% ticamības intervāls;

^a Dati kopējai populācijai atspoguļoti kā mediānais procentuālais samazinājums, salīdzinot ar sākumstāvokli. Dati par apakšgrupu, kas lietoja klobazāmu, norādīti kā procentuāls samazinājums, salīdzinot ar sākumstāvokli, kas aprēķināti, ņemot vērā negatīvo binoma regresijas analīzi.

^b Kopējie dati norādīti kā aprēķinātā mediānā atšķirība un p-vērtība no Vilksona rangu summas testa (*Wilcoxon rank-sum test*). Dati par apakšgrupu, kas lietoja klobazāmu, ir aprēķināti, ņemot vērā negatīvo binoma regresijas analīzi.

^c Nominālā p-vērtība

^d Kopējā p-vērtība ir balstīta uz Kohrana-Mantela-Henszela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testu; nominālās p-vērtības apakšgrupām, kas lietoja klobazāmu, ir balstītas uz loģistikas regresijas analīzi.

Papildus sekundārie iznākumu rezultāti pacientu apakšgrupā, kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar klobazāmu

Saistībā ar kanabidiola lietošanu procentuāli palielinājās indivīdu skaits, kam novēroja lielāku par vai vienādu ar 75% krišanas lēkmju biežuma samazinājumu katra pētījuma ārstēšanas periodā (11% 10 mg/kg/dienā kanabidiola, 31% līdz 36% 20 mg/kg/dienā kanabidiola, 3% līdz 7% placebo grupā).

Katrā pētījumā pacientiem, kas saņēma kanabidiolu, novēroja lielāku mediāno procentuālo kopējo lēkmju samazinājumu, salīdzinot ar placebo (53% 10 mg/kg/dienā, 64% līdz 66% 20 mg/kg/dienā, 25% katrā placebo grupā; p = 0,0025 10 mg/kg/dienā un p < 0,0001 abās 20 mg/kg/dienā grupā vs. placebo).

Par lielākiem uzlabojumiem kopējā stāvoklī, mērot pēc Globālā iespaيدا par izmaiņām skalas (*Global Impression of Change scores*) pēdējās vizītes laikā, ziņoja aprūpētāji un pacienti, kas lietoja abas kanabidiola devas (76% 10 mg/kg/dienā grupā, 80% katrā 20 mg/kg/dienā grupā, 31% līdz 46% placebo; $p = 0,0005$ 10 mg/kg/dienā grupā un $p < 0,0001$ un $0,0003$ 20 mg/kg/dienā grupās vs. placebo).

Salīdzinot ar placebo, katra klīniskā pētījuma laikā kanabidiola lietošana bija saistīta ar lielāku dienu skaitu, kad netika novērotas krišanas lēkmes. Tas atbilst 3,3 dienām 28 dienu periodā (10 mg/kg/dienā grupā) un 5,5 līdz 7,6 dienām 28 dienu periodā (20 mg/kg/dienā grupā).

Papildterapija pacientiem ar Draveta sindromu

Kanabidiola efektivitāte lēkmju papildterapijai, kas saistīta ar Draveta sindromu (DS), tika vērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, paralēlo grupu pētījumos (GWPCARE2 un GWPCARE1). Katrs pētījums sastāvēja no 4 nedēļu sākuma perioda, 2 nedēļu titrēšanas perioda un 12 nedēļu ilga uzturošā perioda. Pētījuma populācijas vidējais vecums bija 9 gadi, un 94% pacientu pētījuma laikā lietoja 2 vai vairāk vPEZ. Visbiežāk lietotās vPEZ (> 25% pacientu) abos pētījumos bija valproāts, klobazāms, stiripentols un levetiracetāms. Apmēram 65% pacientu vienlaicīgi lietoja klobazāmu. No pacientiem, kas nelietoja klobazāmu, vairums iepriekš bija lietojuši un pēc tam pārtraukuši ārstēšanu ar klobazāmu.

Primārais galarezultāts bija konvulsiju lēkmju biežuma izmaiņas ārstēšanas periodā (1. diena līdz novērtējamā perioda beigām), salīdzinot ar sākumstāvokli (GWPCARE2), un konvulsiju lēkmju procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa 28 dienu ārstēšanās periodā (GWPCARE1) kanabidiola grupās, salīdzinot ar placebo. Konvulsijas lēkmes tika definētas kā atoniskas, toniskas, kloniskas un toniski-kloniskas lēkmes. GWPCARE2 galvenie sekundārie galarezultāti bija to pacientu īpatsvars, kuriem vismaz par 50% samazinājās konvulsiju lēkmju biežums, kopējās lēkmju biežuma izmaiņas un aprūpētāja kopējais iespaids par izmaiņām pēdējās vizītes laikā. GWPCARE1 galvenais sekundārais galarezultāts bija to pacientu īpatsvars, kuriem bija vismaz 50% konvulsiju lēkmju biežuma samazināšanās.

Apakšgrupu analīzes tika veiktas vairākiem faktoriem, ieskaitot vPEZ. Apakšgrupu analīze starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar klobazāmu, un pacientiem, kuri netika ārstēti ar klobazāmu, norādīja, ka saistībā ar kanabidiola ārstēšanas efektivitāti pacientiem, kas nelieto klobazāmu, ir statistiska neskaidrība. Šajā populācijā efektivitāte nav pierādīta

5. tabulā ir apkopoti primārie galarezultāti procentuālam konvulsiju lēkmju samazinājumam no sākumstāvokļa un galvenie sekundārie mērījumi pacientu īpatsvaram, kuriem vismaz par 50% samazinājās konvulsiju lēkmju biežums, kā arī apakšgrupu analīzes rezultāti šiem mērījumiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar klobazāmu.

5. tabula: Primārie un $\geq 50\%$ respondentu galvenie sekundārie rezultāti un apakšgrupu analīzes DS pētījumos

		Kopējais	N	Apakšgrupa ar klobazāmu	N
KONVULSIJU LĒKMES 28 DIENU PERIODĀ					
Procentuāls samazinājums no sākumstāvokļa^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg/dienā	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg/dienā	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg/dienā	38,9%	61	53,6%	40
Atšķirība vai procentuāls samazinājums, salīdzinot ar placebo (95 % TI), p-vērtība^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/dienā	29,8% (8,4%, 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%, 54,5%) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/dienā	25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%, 50,4%) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/dienā	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p = 0,0032 ^c	
$\geq 50\%$ KONVULSIJU LĒKMJU SAMAZINĀJUMS (RESPONDENTU ANALĪZE)					
Procenti no $\geq 50\%$ respondentiem, p-vērtība^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg/dienā	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/dienā	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg/dienā	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^c	40

TI = 95 % ticamības intervāls

^a Pētījumam GWPCARE1, dati kopējai populācijai atspoguļoti kā mediānais procentuālais samazinājums, salīdzinot ar sākumstāvokli. Dati pētījumam GWPCARE2 un par apakšgrupu, kas lietoja klobazāmu, norādīti kā procentuāls samazinājums, salīdzinot ar sākumstāvokli, kas aprēķināts, ņemot vērā negatīvo binoma regresijas analīzi.

^b Pētījumam GWPCARE1, kopējie dati norādīti kā aprēķinātā mediānā atšķirība un p-vērtība no Vilksoksona rangu summas testa (*Wilcoxon rank-sum test*). Dati pētījumam GWPCARE2 un par apakšgrupu, kas lietoja klobazāmu, ir aprēķināti, ņemot vērā negatīvo binoma regresijas analīzi.

^c Nominālā p-vērtība

^d Kopējā p-vērtība ir balstīta uz Kohrana-Mantela-Henszela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testu; nominālās p-vērtības apakšgrupu, kas lietoja klobazāmu, ir balstītas uz loģistikas regresijas analīzi.

Papildus sekundārie iznākuma rezultāti pacientu apakšgrupā, kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar klobazāmu

Saistībā ar kanabidiola lietošanu procentuāli palielinājās indivīdu skaits, kam novēroja lielāku par vai vienādu ar 75% konvulsiju lēkmju biežuma samazinājumu katra pētījuma ārstēšanas periodā (36% 10 mg/kg/dienā kanabidiola, 25% katrā 20 mg/kg/dienā kanabidiola grupā, 10% līdz 13% placebo grupā).

Katrā pētījumā pacientiem, kas saņēma kanabidiolu, novēroja lielāku procentuālo kopējo lēkmju samazinājumu, salīdzinot ar placebo (66% 10 mg/kg/dienā, 54% līdz 58% 20 mg/kg/dienā, 27% līdz 41% placebo grupā; p = 0,0003 10 mg/kg/dienā un p = 0,0211 20 mg/kg/dienā grupā vs. placebo).

Par lielākiem uzlabojumiem kopējā stāvoklī, mērot pēc Globālā iespaida par izmaiņām skalas (*Global Impression of Change scores*) pēdējās vizītes laikā, ziņoja aprūpētāji un pacienti, kas lietoja abas kanabidiola devas (73% 10 mg/kg/dienā grupā, 62% līdz 77% 20 mg/kg/dienā grupā, 30% līdz 41%

placebo; $p = 0,0009$ 10 mg/kg/dienā grupā un $p = 0,0018$ un $0,0136$ 20 mg/kg/dienā grupā vs. placebo).

Salīdzinot ar placebo, katra klīniskā pētījuma laikā kanabidiola lietošana bija saistīta ar lielāku dienu skaitu, kad netika novērotas konvulsiju lēkmes. Tas atbilst 2,7 dienām 28 dienu periodā (10 mg/kg/dienā grupā) un 1,3 līdz 2,2 dienām 28 dienu periodā (20 mg/kg/dienā grupā).

Pieaugušo populācija

DS populācijas GWPCARE2 un GWPCARE1 pētījumos pārsvarā bija pediatrijas pacienti ar tikai 5 pieaugušiem pacientiem, kas bija 18 gadus veci (1,6%), un tāpēc tika iegūti ierobežoti efektivitātes un drošuma dati par pieaugušo DS populāciju.

Devas lielums un atbildes reakcija

Ņemot vērā, ka LGS un DS pētījumos starp 10 mg/kg/dienā un 20 mg/kg/dienā devām nebija konsekventas devas lieluma un atbildes reakcijas, kanabidiola sākotnēji jātitrē līdz ieteicamajai uzturošajai devai 10 mg/kg/dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Atsevišķiem pacientiem, ņemot vērā ieguvuma-riska attiecību, var apsvērt titrēšanu līdz maksimālajai devai 20 mg/kg/dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atklāto pētījumu dati

No abiem randomizētiem LGS pētījumiem, 99,5% pacientu ($N = 366$), kas pabeidza pētījumu, tika iekļauti ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma (*open-label extension* -OLE) pētījumā (GWPCARE5). Apakšgrupā ar LGS pacientiem, kas vienlaicīgi lietoja klobazāmu 37 līdz 48 nedēļas ($N = 168$), mediānais procentuālais krišanas lēkmju biežuma samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 71% 1-12 nedēļu laikā ($N = 168$), kas saglabājās līdz 37-48 nedēļai ar mediāno procentuālo krišanas lēkmju biežuma samazinājumu salīdzinājumā ar sākumstāvokli 62%.

No abiem randomizētiem DS pētījumiem, 97,7% pacientu ($N = 315$), kas pabeidza pētījumu, tika iekļauti GWPCARE5. Apakšgrupā ar DS pacientiem, kas vienlaicīgi lietoja klobazāmu 37 līdz 48 nedēļas ($N = 148$), mediānais procentuālais konvulsiju lēkmju biežuma samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 64% 1-12 nedēļu laikā ($N = 148$), kas saglabājās līdz 37.-48.nedēļai ar mediāno procentuālo konvulsiju lēkmju biežuma samazinājumu salīdzinājumā ar sākumstāvokli 58%.

Papildterapija pacientiem ar tuberozās sklerozes kompleksu (TSC)

Kanabidiola (25 un 50 mg/kg/dienā) efektivitāte ar TSC saistītu lēkmju papildterapijā tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā paralēlu grupu pētījumā (GWPCARE6). Pētījums sastāvēja no 4 nedēļu bāzes perioda, 4-nedēļu titrēšanas perioda un 12-nedēļu uzturošās terapijas perioda (16 nedēļu ārstēšanas un primārā novērtējuma periods).

Pētījuma populācijas vidējais vecums bija 14 gadi, un visi pacienti, izņemot vienu, pētījuma laikā lietoja vienu vai vairākas vienlaicīgi lietojamās PEZ (vPEZ). Visbiežāk lietotās vPEZ ($> 25\%$ pacientu) bija valproāts (45%), vigabatrīns (33%), levetiracetāms (29%) un klobazāms (27%).

Primārais mērķa kritērijs bija ar TSC saistītu lēkmju skaita izmaiņas ārstēšanas periodā (uzturošās terapijas un titrēšanas periodā) salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni kanabidiola grupā, salīdzinot ar placebo. Ar TSC saistītas lēkmes tika definētas kā fokālās motoriskās lēkmes bez apziņas vai izpratnes traucējumiem; fokālās lēkmes ar apziņas vai izpratnes traucējumiem; fokālās lēkmes, kas attīstās līdz divpusējiem vispārējiem konvulsīviem krampjiem un ģeneralizētiem krampjiem (toniski – kloniski, toniski, kloniski vai atoniski krampji). Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija to pacientu īpatsvars, kuriem ar TSC saistītu lēkmju biežums samazinājās vismaz par 50%, subjekta/aprūpētāja vērtējums pēc Globālā iespaida par izmaiņām skalas (*Global Impression of Change scale*) pēdējā apmeklējuma laikā un procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo kopējo krampju biežumu.

Tika pierādīts, ka, lietojot kanabidiolu devā 50 mg/kg/dienā, krampju samazināšanās līmenis ir līdzīgs, kā lietojot 25 mg/kg/dienā. Tomēr šī deva bija saistīta ar paaugstinātu nevēlamo blakusparādību biežumu, salīdzinot ar 25 mg/kg/dienā, un tāpēc maksimālā ieteicamā deva ir 25 mg/kg/dienā.

6. tabulā ir apkopoti dati par primāro mērķa kritēriju — ar TSC saistītu lēkmju biežuma procentuālo samazinājumu, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, un par galveno sekundāro rādītāju — tādu pacientu īpatsvaru, kuriem vismaz par 50% samazinājās ar TSC saistītu lēkmju biežums, lietojot maksimālo ieteicamo devu 25 mg/kg/dienā.

6. tabula: Primārais iznākuma rādītājs un galvenais sekundārais iznākuma rādītājs — $\geq 50\%$ reakcija — TSC pētījumā (kopējā pacientu populācija)

	<i>Pētījums</i> GWPCARE6	
	Kanabidiols 25 mg/kg/day (n = 75)	Placebo (n = 76)
<i>Primārais mērķa kritērijs – ar TSC saistītu lēkmju biežuma procentuālais samazinājums^a</i>		
<i>Ar TSC saistītas lēkmes % samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni</i>	48,6%	26,5%
<i>Procentuālais samazinājums, salīdzinot ar placebo</i>	30,1%	
95% TI	13,9%, 43,3%	
P-vērtība	0,0009	
<i>Galvenais sekundārais mērķa kritērijs - AR TSC saistītu lēkmju biežuma samazinājums par $\geq 50\%$ (ANALĪZE PAR PACIENTIEM AR ATBILDES REAKCIJU)</i>		
Procenti pacientu ar samazinājumu par $\geq 50\%$	36%	22,4%
P vērtība ^b	0,0692	

TI = 95% ticamības intervāls.

^a Dati par pētījumu GWPCARE6 tiek parādīti kā samazinājums procentos, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, kas noteikts pēc negatīvas binomālās regresijas analīzes.

^b Kopējā p vērtība ir balstīta uz Kohrana Mantela Hensela testu.

Apakšgrupu analīzes par ārstēšanu ar klobazāmu vai bez tā

GWPCARE6 pētījumā 22,7% TSC pacientu 25 mg/kg/dienā grupā un 32,9% placebo grupā vienlaicīgi lietoja klobazāmu. Apakšgrupu analīzes rezultāti atkarībā no klobazāma lietošanas parādīja kanabidiola papildu pretkrampju iedarbību klobazāma klātbūtnē.

Pacientu apakšgrupā, kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar klobazāmu, pacientiem, kuri saņēma 25 mg/kg/dienā kanabidiolu, ar TSC saistītu krampju biežums samazinājās par 61,1%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bet placebo grupā šis rādītājs bija 27,1%, pamatojoties uz negatīvu binomiālās regresijas analīzi. Salīdzinot ar placebo, kanabidiols bija saistīts ar 46,6% samazinājumu (nominālais $p = 0,0025$) ar TSC saistītos krampjos (95% TI: 20,0%, 64,4%).

Pacientu apakšgrupā, kuri tika ārstēti, vienlaicīgi nelietojot klobazāmu, pacientiem, kuri saņēma 25 mg/kg/dienā kanabidiolu, ar TSC saistītu krampju biežums samazinājās par 44,4%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bet placebo grupā šis rādītājs bija 26,2%; pamatojoties uz negatīvu binomiālās regresijas analīzi. Salīdzinot ar placebo, kanabidiols bija saistīts ar krampju, kas saistīti ar TSC, biežuma samazinājumu par 24,7% (nominālā p vērtība = 0,0242) (95% TI: 3,7%, 41,1%).

Papildu sekundārie izpētes rezultāti attiecībā uz kanabidiolu 25 mg/kg/dienā (kopējā pacientu populācija)

Kanabidiols bija saistīts ar to pacientu procentuālās daļas pieaugumu (16,0%), kuriem ārstēšanas laikā ar TSC saistītu lēkmju biežums samazinājās par 75% vai vairāk, salīdzinot ar placebo grupu (0%).

Pacientiem, kuri saņēma kanabidiolu, krampju lēkmju kopējais procentuālais samazinājums bija lielāks (48,1%), salīdzinot ar placebo (26,9%).

Aprūpētāji un pacienti ziņoja par rādītājiem, ko mēra pēc Globālā iespaida par izmaiņām skalas (*Global Impression of Change scale*), pēdējā apmeklējuma laikā. 68,6% pacientu kanabidiola grupā, salīdzinot ar 39,5% placebo grupā novēroja uzlabojumus.

Salīdzinot ar placebo, kanabidiols bija saistīts ar dienu, kurās nebija ar TSC saistītu lēkmju, skaita palielināšanos ārstēšanas periodā, kas ir vienāds ar 2,82 dienām 28 dienās.

Kanabidiola ietekme uz krampjiem zīdaiņiem/epileptiskiem krampjiem, kas saistīti ar TSC, nav pilnībā novērtēta.

Atklāto pētījumu dati

No 201 pacienta, kurš pabeidza GWPCARE6 pētījumu, 99,0% (199 pacienti) tika iekļauti OLE pētījumā. OLE vidējais procentuālais samazinājums ar TSC saistītu lēkmju biežumā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija 61% 1.-12. nedēļā ($N = 199$), kas saglabājās līdz 37.-48. nedēļai, un ar TSC saistītu lēkmju biežuma procentuālā samazinājuma mediāna bija 68%.

Ļaunprātīga lietošana

Cilvēku ļaunprātīgas lietošanas potenciāla pētījumā kanabidiola vienreizējā lietošana terapeitiskās un supratherapeitiskās devās pieaugušajiem, kas lieto narkotikas tikai izklaides vietās un nav no tām atkarīgi, radīja nelielu atbildes reakciju uz pozitīviem subjektīviem mērījumiem, piemēram, zāļu patikšanu un to lietošanu atkal. Salīdzinot ar dronabinolu (sintētiskais THC) un alprazolāmu, kanabidiolam ir zems ļaunprātīgas lietošanas potenciāls.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus kanabidiola vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar DS, LGS un TSC saistīto lēkmju ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā

GWPCARE6 pētījumā, kas tika veikts pacientiem ar TSC, visās ārstēšanas grupās piedalījās 8 bērni vecumā no 1 līdz 2 gadiem. Lai gan dati ir ierobežoti, novērotā ārstēšanas ietekme un panesamība bija līdzīga tai, kāda novērota pacientiem no 2 gadu vecuma un vecākiem, tomēr efektivitāte, drošums un farmakokinētika bērniem < 2 gadus veciem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Kanabidiols strauji parādās plazmā ar laiku līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā 2,5–5 stundas līdzsvara koncentrācijā.

Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2-4 dienu laikā pēc divreiz dienā lietotās devas, pamatojoties uz pirms devas (C_{trough}) koncentrāciju. Straujā līdzsvara koncentrācijas sasniegšana ir saistīta ar zāļu daudz-fāžu eliminācijas profilu, kurā terminālā eliminācija veido tikai nelielu daļu no zāļu klīrensa.

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem kanabidiola (750 vai 1500 mg) vienlaicīga lietošana ar augstu tauku/augstu kaloriju saturošu maltīti veselīgiem brīvprātīgajiem palielināja absorbcijas ātrumu un apjomu (5 reizes palielināja C_{max} un 4 reizes palielināja AUC) un samazināja kopējo iedarbības mainīgumu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Lai gan efekts ir nedaudz mazāks, lietojot zema tauku/zemu kaloriju saturošu maltīti, iedarbības palielināšanās arvien ir ievērojama (4 reizes palielinājās C_{max} , 3-reizes palielinājās AUC). Turklāt, kanabidiola lietošana vienlaicīgi ar liellopu pienu, palielināja iedarbību apmēram 3-reizes C_{max} un 2,5-reizes AUC. Lietojot kanabidiolu vienlaicīgi ar alkoholupalielinājās arī kanabidiola iedarbība ar 63% lielāku AUC.

Randomizētos kontrolētos pētījumos nebija ierobežojumu attiecībā uz kanabidiola devas lietošanas laiku attiecībā pret ēdienreizi laiku. Tika pierādīts, ka maltīte ar augstu tauku saturu pacientiem palielina kanabidiola biopieejamību (trīs reizes). Šis pieaugums bija mērens, ja ēdienreizes saturs nebija pilnībā zināms, t.i., relatīvās biopieejamības palielināšanās bija 2,2-reizes.

Lai samazinātu kanabidiola biopieejamības mainīgumu individuāliem pacientiem, kanabidiola jālieto vienā laikā attiecībā pret ēdienreizēm, ieskaitot ketogēnu diētu (augsta tauku saturs maltīte), t.i., Epidyolex konsekventi jālieto vai nu ēdienreizi laikā, vai ārpus ēdienreizēm. Lietojot ēdienreizi laikā, ja iespējams, jālieto līdzīga sastāva ēdiens

Izkliede

In vitro > 94% kanabidiola un tā I fāzes metabolīti bija saistīti ar plazmas olbaltumvielām, pārsvarā saistīšanās ir ar cilvēka seruma albumīnu.

Šķietamais izklijes tilpums veselīgiem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgas lietošanas bija augsts – 20,963 l līdz 42,849 l, un lielāks par kopējo ūdens daudzumu ķermenī, kas liecina par plašu kanabidiola izklijedi.

Biotransformācija un eliminācija

Veselīgiem brīvprātīgajiem pēc kanabidiola lietošanas divas reizes dienā, 7 dienas, pusperiods plazmā bija 56-61 stundas.

Metabolisms

Kanabidiols tiek plaši metabolizēts aknās, izmantojot CYP450 enzīmus un UGT enzīmus. Galvenās CYP450 izoformas, kas ir atbildīgas par kanabidiola I fāzes metabolismu, ir CYP2C19 un CYP3A4. UGT izoformas, kas ir atbildīgas par kanabidiola II fāzes konjugāciju, ir UGT1A7, UGT1A9 un UGT2B7.

Pētījumi ar veselīgiem indivīdiem pierādīja, ka nav būtiskas atšķirības kanabidiola iedarbībai plazmā vidējiem un ultra-ātrajiem CYP2C19 metabolizētājiem, salīdzinot ar intensīviem metabolizētājiem.

I fāzes metabolīti, kas identificēti standarta *in vitro* testos, bija 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD un 6-OH-CBD (neliels cirkulējošais metabolīts).

Pēc vairākkārtējas kanabidiola devas 7-OH-CBD metabolīts (aktīvs pre-klīniskajā lēmju modelī) cirkulē cilvēka plazmā zemākā koncentrācijā nekā pamatzāles kanabidiols (~ 40% CBD iedarbības), pamatojoties uz AUC.

Ekskrēcija

Kanabidiola plazmas klīrenss pēc vienreizējas 1500 mg kanabidiola devas ir aptuveni 1111 l/st.

Kanabidiols galvenokārt tiek izvadīts metabolisma ceļā aknās un zarnās, un izdalās ar izkārnījumiem; pamatzāļu nieru klīrenss ir maznozīmīgs izvadīšanas ceļš.

Kanabidiolam nav mijiedarbības ar galvenajiem nieru un aknu transportieriem tādā veidā, kas varētu izraisīt atbilstošu zāļu mijiedarbību.

Linearitāte

Terapeitiskās devas robežās (10-25 mg/kg/dienā) kanabidiola C_{max} un AUC ir gandrīz devu-proporcionāla. Pēc vienreizējas devas iedarbība 75-6000 mg diapazonā palielinās mazāk nekā devu-proporcionāla veidā, kas liecina, ka kanabidiola absorbcija var būt piesātināma. Arī vairāku devu lietošana TSC pacientiem norādīja, ka absorbēšanās ir piesātināta, lietojot devas augstākas par 25 mg/kg/dienā.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Vecuma, ķermeņa masa, dzimuma, rases ietekme

Populācijas farmakokinētiskās analīzes parādīja, ka vecumam, ķermeņa masai, dzimumam vai rasei nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanabidiola iedarbību.

Gados vecāki pacienti

Kanabidiola farmakokinētika nav pētīta subjektiem > 74 gadu vecumā.

Pediatrijas pacienti

Kanabidiola farmakokinētika nav pētīta pediatrijas pacientiem < 2 gadu vecumā.

Neliels skaits pacientu < 2 gadu vecumā ar terapijas rezistentu epilepsiju (ieskaitot TSC, LGS un DS) ir bijuši iesaistīti kanabidiola klīniskajos pētījumos un zāļu lietošanas līdzjutības dēļ programmā.

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienreizējas kanabidiola 200 mg devas lietošanas pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, netika novērota nekāda ietekme uz kanabidiola C_{max} vai AUC. Pacienti ar nieru slimību beigu stadijā netika pētīti.

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienreizējas kanabidiola 200 mg devas lietošanas pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem netika novērota nekāda ietekme uz kanabidiola vai metabolītu iedarbību.

Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija augstāka kanabidiola koncentrācija plazmā (aptuveni 2,5-5,2 reizes augstāka AUC, salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem ar normālu aknu funkciju). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem kanabidiols jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama mazāka sākuma deva. Devas titrēšana jāveic saskaņā ar aprakstu, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecības(-s)

LGS

Pacientiem ar LGS populācijas farmakokinētiskā farmakodinamiskā (FK/FD) modelēšana liecināja par iedarbībai pakļautu efektivitātes attiecību, kas saistīta ar iespējamību panākt $\geq 50\%$ krišanas lēkmju biežuma samazinājumu testētajā kanabidiola devas diapazonā (0 [placebo], 10 un 20 mg/kg/dienā). Tika novērota būtiska pozitīva korelācija starp iegūto kanabidiola AUC un $\geq 50\%$ atbildes reakcijas varbūtību. Atbildes reakcijas rādītāja analīze arī pierādīja korelāciju starp iedarbību un atbildes reakciju attiecībā uz kanabidiola aktīvo metabolītu (7-OH-CBD). FK/FD analīze arī norādīja, ka kanabidiola sistēmiskā iedarbība korelēja ar dažām blakusparādībām, proti, paaugstināts ALAT līmenis, paaugstināts ASAT līmenis, caureja, nogurums, paaugstināts GGT līmenis, samazināta ēstgriba, izsitumi un miegainība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klobazāms (atsevišķā analīzē) bija ievērojams kovariāts, kas iespējams izraisīja GGT līmeņa paaugstināšanos, samazināja ēstgribas zudumu un palielināja miegainību.

TSC

TSC pacientiem, pamatojoties uz efektivitātes mērķa kritērijiem, nav iedarbības - reakcijas attiecības, jo novērtētās devas ir devas - reakcijas attiecības augstākajā galā. Tomēr 7-OH-CBD metabolīta iedarbības un reakcijas attiecība tika noteikta attiecībā pret ASAT paaugstināšanos. CBD vai tā metabolītiem netika konstatēta cita FK/FD saistība ar drošuma mērķa kritērijiem.

Zāļu mijiedarbības pētījumi

Zāļu mijiedarbības novērtējums in vitro

Kanabidiols ir CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 un UGT2B7 substrāts.

In vitro dati liecina, ka klīniski nozīmīgās koncentrācijās kanabidiols ir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 un UGT2B7 aktivitātes inhibitors. *In vitro* klīniski nozīmīgās koncentrācijās metabolīts 7-karboksi-kanabidiols (7-COOH-CBD) ir UGT1A1, UGT1A4 un UGT1A6 mediētās aktivitātes inhibitors (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Kanabidiols *in vitro* klīniski nozīmīgās koncentrācijās izraisa CYP1A2 un CYP2B6 mRNS ekspresiju. *In vivo* pētījums ar kofeīnu parādīja, ka kanabidiols neinducē CYP1A2 *in vivo*.

Kanabidiolam un metabolītam 7-OH-CBD nav mijiedarbības ar galvenajiem nieru vai aknu uzņemšanas transportieriem un tāpēc maz ticams, ka tas izraisītu būtiskas zāļu mijiedarbības: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 un OATP1B3. Kanabidiols nav AATP1A2 un OATP2B1 smadzeņu uzņemšanas transportieru substrāts vai inhibitors. *In vitro* kanabidiols un 7-OH-CBD nav izplūdes transportieru P-gp/MDR1, BCRP vai BSEP substrāti vai inhibitori. *In vivo* dati par everolīmu liecina, ka kanabidiols var ietekmēt P-gp mediētu P-gp substrāta izplūdi zarnās (skatīt 4.5. apakšpunktu), bet pamatojoties uz midazolāma pētījumu *in vivo*, kanabidiols neinhibēja un neinducēja CYP3A4. Metabolīts 7-COOH-CBD ir P-gp/MDR1 substrāts, un tas var inhibēt BCRP, OATP1B3 un OAT3.

Zāļu mijiedarbības novērtējums in vivo

Zāļu mijiedarbības pētījumi ar PEZ

Potenciālās mijiedarbības starp kanabidiola (750 mg divas reizes dienā veselīem brīvprātīgajiem un 20 mg/kg/dienā pacientiem) un citām PEZ tika pētīta zāļu mijiedarbības pētījumos ar veselīem brīvprātīgajiem un pacientiem, kā arī zāļu koncentrācijas plazmā populācijas farmakokinētikas analīzē no placebo kontrolētiem pētījumiem pacientiem ar LGS.

Kanabidiola kombinācija ar klobazāmu izraisīja aktīvā metabolīta N-desmetilklobazāma iedarbības paaugstināšanos, neietekmējot klobazāma līmeni. Lai gan klobazāma lietošana īpaši neietekmēja kanabidiola iedarbību, aktīvā metabolīta 7-OH-CBD līmenis šajā kombinācijā paaugstinājās. Tāpēc var būt nepieciešama kanabidiola vai klobazāma devas pielāgošana.

Kanabidiola un everolima vienlaicīga lietošana izraisīja everolima iedarbības pastiprināšanos. Tādēļ, vienlaicīgi lietojot everolimu un kanabidiolu, var būt nepieciešama everolima devas pielāgošana un terapeitiska zāļu kontrole.

In vivo mijiedarbība ar klobazāmu, everolimu un citiem vienlaicīgi lietotiem PEZ ir apkopota tabulā zemāk.

7. tabula: Zāļu mijiedarbība starp kanabidiola un vienlaicīgi lietotām pretepilepsijas zālēm

Vienlaicīgi lietotas PEZ	PEZ ietekme uz kanabidiola	kanabidiola ietekme uz PEZ
Klobazāms	Nav ietekmes uz kanabidiola līmeni. Mijiedarbība, kuras rezultātā pieaug aktīvā metabolīta 7-OH-CBD iedarbība VB* pētījumos. ^a	Nav ietekmes uz klobazāma līmeni. Mijiedarbība, kas aptuveni 3 reizes palielina N-desmetilklobazāma metabolīta iedarbību. ^b
Valproāts	Nav ietekmes uz CBD vai tā metabolītiem	Nav ietekmes uz valproīnskābes iedarbību vai iedarbību uz domājamo hepatotoksisko metabolītu 2-propil-4-pentenīnskābe (4-ene-VPA).
Stiripentols	Nav ietekmes uz kanabidiola līmeni. Mijiedarbība, kas izraisa aktīvā metabolīta 7-OH-CBD C _{max} un AUC samazināšanos (aptuveni par 30%) pētījumos, kas veikti ar VB* un epilepsijas pacientiem.	Mijiedarbība, kuras rezultātā C _{max} palielinās par aptuveni 28% un AUC palielinās par 55% VB* pētījumā un C _{max} palielinās par 17% un AUC palielinās par 30% pacientiem.
Everolims	Everolima ietekme uz kanabidiolu nav vērtēta.	Kanabidiola (12,5 mg/kg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana ar everolimu (5 mg) VB* pētījumā izraisīja everolima iedarbības palielināšanos aptuveni 2,5 reizes gan attiecībā uz C _{max} , gan AUC.

^a vidējais pieaugums 47 % AUC un 73% C_{max}.

^b pamatojoties uz C_{max} un AUC.

* VB = vesels brīvprātīgais.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Mutagenitāte un kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm Epidyolex iekšķīga lietošana (0 [ūdens], 0 [nesējs], 30, 100 vai 300 mg/kg/dienā) 2 gadus ilgi palielināja labdabīgu hepatocelulāru adenomu biežumu peļu tēviņiem visās pārbaudāmajās devās un peļu mātītēm, lietojot lielāko pārbaudāmo devu. Lietojot lielāko novērtēto devu, plazmas iedarbība (AUC) pelēm bija aptuveni 7 reizes lielāka nekā paredzamā iedarbība uz cilvēkiem, lietojot devu 25 mg/kg/dienā.

Nav veikts pētījums par kanabidiola kancerogēno potenciālu žurkām

Genotoksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda mutagēna vai klastogēna iedarbība.

Reproduktīvā toksicitāte

Nevēlamas blakusparādības attiecībā uz žurku tēviņu vai mātīšu auglību vai reproduktīvo veikspēju netika novērotas, lietojot devas līdz 250 mg/kg/dienā (aptuveni 34 reizes lielāka nekā maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva [*maximum recommended human dose-MRHD*] 25 mg/kg/dienā).

Embrija/augļa attīstības (*embryo-foetal development*-EFD) pētījums ar trušiem novērtēja 50, 80 vai 125 mg/kg/dienā devas. 125 mg/kg/dienā deva izraisīja samazinātu augļa ķermeņa masu un palielināja augļa strukturālās atšķirības, kas saistītas ar toksisku ietekmi uz māti. Mātes plazmas kanabidiola iedarbība, pie līmeņa, kad nav novērotas blakusparādības (*no-observed-adverse-effect-level*-NOAEL) uz trušu embrionālās un augļa attīstības toksicitāti, bija mazāka nekā cilvēkiem, lietojot devu 25 mg/kg/dienā.

EFD pētījums ar žurkām novērtēja 75, 150 vai 250 mg/kg/dienā devas. Embriofetāla mirstība tika novērota, lietojot lielu devu, taču bez terapijas izraisītas ietekmes uz implantācijas zudumu ārstējot ar zemām vai vidējām devām. NOAEL bija saistīts ar aptuveni 9 reizes lielāku iedarbību mātes plazmā (AUC), nekā paredzams cilvēkiem, lietojot devu 25 mg/kg/dienā.

Pre- un postnatālas attīstības pētījums tika veikts ar žurkām, lietojot 75, 150 vai 250 mg/kg/dienā. Pēcnācējiem, lietojot ≥ 150 mg/kg/dienā devas, tika novērota samazināta augšana, aizkavēta dzimumnobriešana, uzvedības izmaiņas (samazināta aktivitāte) un nelabvēlīga ietekme uz vīriešu reproduktīvo orgānu attīstību (mazi sēklinieki pieaugušiem pēcnācējiem) un fertilitāti. NOAEL bija saistīta ar kanabidiola līmeni mātes plazmā, kas bija aptuveni 5 reizes lielāka nekā cilvēkiem, lietojot devu 25 mg/kg/dienā.

Juvenīla toksicitāte

Kanabidiola ievadīšana 10 nedēļas ilgi jaunām žurkām (subkutānas devas 0 vai 15 mg/kg 4.-6. pēcdzemdību dienās [*post natal day*-PND], kam sekoja iekšķīga 0, 100, 150 vai 250 mg/kg lietošana 7.-77. PND) radīja palielinātu ķermeņa masu, aizkavētu vīriešu dzimumnobriešanu, ietekmi uz neuro-uzvedību, palielinātu kaulu minerālvielu blīvumu un aknu hepatocītu vakuolizāciju. Bez-efekta deva netika noteikta. Zemākā deva, kas izraisīja toksisku ietekmi uz juvenīlo žurku attīstību (15 mg/kg subkutāni /100 mg/kg iekšķīgi), bija saistīta ar aptuveni 8 reizes lielāku kanabidiola koncentrāciju (AUC) nekā cilvēkiem, lietojot 25 mg/kg/dienā. Citā pētījumā kanabidiols juvenīlām žurkām tika ievadīts no 4.līdz 21. PND (subkutānas injekcijas veidā) un no 22.līdz 50.PND (intravenozas injekcijas veidā). NOAEL bija 15 mg/kg/dienā.

Ļaunprātīga lietošana

Pētījumi, kas saistīti par ļaunprātīgu izmantošanu dzīvniekiem, liecina, ka kanabidiols nerada tipiskās ar kanabidiolu saistītās uzvedības reakcijas, tostarp ģeneralizāciju ar delta-9-tetrahidrokanabinolu (THC) zāļu atšķirības pētījumā. Kanabidiols nerada arī dzīvnieku pašlietošanu, kas liek domāt, ka tas nerada atlīdzības efektu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Rafinēta sezama eļļa
Bezūdens etilspirts
Sukraloze (E955)
Zemeņu aromātviela (ieskaitot benzilspirtu)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Izlietot 12 nedēļu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzintara krāsas stikla pudele (III tipa) ar bērniem neatveramu uzskrūvējamu vāciņu, kas aprīkots ar neskartības pazīmi (polipropilēna). Pudelite ir iepakota kartona kastītē ar divām 5 ml un divām 1 ml kalibrētām dozēšanas šļircēm perorālai ievadīšanai (ABPE virzulis un polipropilēna cilindrs) un diviem pudeles adapteriem (ZBPE). 5 ml šļirces tiek graduētas pa 0,1 ml iedaļām, un 1 ml šļirces tiek graduētas pa 0,05 ml iedaļām.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Var izmantot no silikona izgatavotas nazogastrālās caurulītes, kuras ir garākas par 50 cm un maksimāli 125 cm garas, lielākas par 5 FR diametrā, maksimāli - 12 FR. Jāizvairās no silikona nazogastrālajām caurulītēm, kuras ir 50 cm garas vai īsākas un 5 FR vai mazākā diametrā. Var izmantot kuņģa caurulītes, kas izgatavotas no silikona, ar garumu no 0,8 līdz 4 cm un diametru no 12 FR līdz 24 FR. Caurulītes, kas izgatavotas no polivinilhlorīda un poliuretāna, nedrīkst lietot.

Pēc ievadīšanas enterālā barošanas caurulīte vismaz vienu reizi jāizskalo ar istabas temperatūras ūdeni. Ja tiek ievadītas vairākas zāles, caurulīte jāizskalo pēc katru zāļu lietošanas. Ieteicams, lai skalošanas tilpums ir aptuveni 5 reizes lielāks par ievadīto zāļu tilpumu (vismaz 3 ml īsākajām/šaurākajām caurulītēm līdz maksimāli 20 ml garākajām/lielākajām caurulītēm). Pacienti ar šķidruma ierobežojumiem var būt nepieciešams mainīt skalošanas tilpumu.

Enterālajām caurulītēm ar ENFit[®] savienojumiem ir jāizmanto ar ENFit saderīgas šļirces un pudeļu adapteri. Lai maksimāli palielinātu devas precizitāti, devām ≤ 1 ml jālieto 1 ml šļirces.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1389/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 19. septembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2022

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.