VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epidyolex 100 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, oppløsning, inneholder 100 mg cannabidiol

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver ml oppløsning inneholder:

79 mg vannfri etanol

736 mg raffinert sesamolje

0,0003 mg benzylalkohol

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs til gul oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Epidyolex er indisert til bruk som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år og eldre.

Epidyolex er indisert til bruk som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Epidyolex skal initieres og følges opp av en lege med erfaring i behandling av epilepsi.

Dosering

For LGS og DS

Anbefalt startdose av cannabidiol er 2,5 mg/kg to ganger daglig (5 mg/kg/dag) i 1 uke. Etter 1 uke bør dosen økes til en vedlikeholdsdose på 5 mg/kg to ganger daglig (10 mg/kg/dag). På bakgrunn av individuell klinisk respons og tolerabilitet kan dosen økes ytterligere i ukentlige trinn på 2,5 mg/kg administrert to ganger daglig (5 mg/kg/dag), opptil en anbefalt maksimaldose på 10 mg/kg to ganger daglig (20 mg/kg/dag).

Dersom dosen økes til mer enn 10 mg/kg/dag, opptil den anbefalte maksimaldosen på 20 mg/kg/dag, må det gjøres på bakgrunn av en vurdering av individuell nytte og risiko og i samsvar med den fullstendige overvåkingsplanen (se pkt. 4.4).

For TSC

Anbefalt startdose av cannabidiol er 2,5 mg/kg to ganger daglig (5 mg/kg/dag) i 1 uke. Etter 1 uke bør dosen økes til 5 mg/kg to ganger daglig (10 mg/kg/dag) og klinisk respons og tolerabilitet bør evalueres. På bakgrunn av individuell klinisk respons og tolerabilitet kan dosen økes ytterligere i ukentlige trinn på 2,5 mg/kg administrert to ganger daglig (5 mg/kg/dag), opptil en anbefalt maksimaldose på 12,5 mg/kg to ganger daglig (25 mg/kg/dag).

Dersom dosen økes til mer enn 10 mg/kg/dag, opptil den anbefalte maksimaldosen på 25 mg/kg/dag, må det gjøres på bakgrunn av en vurdering av individuell nytte og risiko og i samsvar med den fullstendige overvåkingsplanen (se pkt. 4.4).

Doseringsanbefalingene for LGS, DS og TSC er oppsummert i følgende tabell:

Tabell 1: Doseringsanbefalinger

	LGS og DS	**TSC**
Startdose – første uke	2,5 mg/kg to ganger daglig (5 mg/kg/dag)	
Andre uke	Vedlikeholdsdose 5 mg/kg to ganger daglig (10 mg/kg/dag)	5 mg/kg to ganger daglig (10 mg/kg/dag)
Ytterligere titrering etter behov (trinnvise økninger)	ukentlige økninger på 2,5 mg/kg administrert to ganger daglig (5 mg/kg/dag)	
Maksimal anbefalt dose	10 mg/kg to ganger daglig (20 mg/kg/dag)	12,5 mg/kg to ganger daglig (25 mg/kg/dag)

I hver eske med Epidyolex medfølger:

- To 1 ml-sprøyter med gradering for hver 0,05 ml (hver 0,05 ml gradering tilsvarer 5 mg cannabidiol)
- To 5 ml-sprøyter med gradering for hver 0,1 ml (hver 0,1 ml gradering tilsvarer 10 mg cannabidiol)

Dersom den beregnede dosen er 100 mg (1 ml) eller lavere, skal den minste oralsprøyten på 1 ml brukes.
Dersom den beregnede dosen er høyere enn 100 mg (1 ml), skal den største oralsprøyten på 5 ml brukes.

Den beregnede dosen skal avrundes til nærmeste gradering.

Seponering
Dersom cannabidiol må seponeres, skal dosen reduseres gradvis. I kliniske studier ble cannabidiol seponert ved å redusere dosen med omtrent 10 % per dag i 10 dager. Langsommere eller raskere nedtitrering kan være nødvendig dersom forskrivende lege mener det er klinisk indisert.

Glemte doser
Dersom én eller flere doser blir glemt, skal de glemte dosene ikke kompenseres for. Doseringen skal gjenopptas i henhold til den eksisterende behandlingsplanen. Dersom dosene er glemt i mer enn 7 dager, skal det foretas en opptitrering til den terapeutiske dosen.

<u>Spesielle pasientgrupper</u>

Eldre
Kliniske studier med cannabidiol ved behandling av LGS, DS og TSC inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter over 55 år til å kunne fastslå hvorvidt de responderer annerledes enn yngre pasienter.

Generelt bør dosen til en eldre pasient velges med forsiktighet, vanligvis med en startdose i nedre doseområde. Høyere forekomst av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon hos eldre, samt

eksisterende sykdom eller annen legemiddelbehandling, bør tas i betraktning (se pkt. 4.4 under hepatocellulær skade og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Cannabidiol kan administreres til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon uten dosejustering (se pkt. 5.2). Det er ingen erfaring med pasienter som har terminal nyresykdom. Det er ikke kjent om cannabidiol kan fjernes ved dialyse.

Nedsatt leverfunksjon
Det er ikke nødvendig med dosejustering ved administrering av cannabidiol til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A).

Det må utvises forsiktighet ved administrering til pasienter med moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). En lavere startdose anbefales hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosetitreringen bør utføres som angitt i tabellen nedenfor.

Tabell 2: Dosejustering hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon	**Startdose** **For LGS, DS og TSC**	**Vedlikeholdsdose** **For LGS og DS**	**Andre uke** **For TSC**	**Anbefalt maksimaldose** **For LGS og DS**	**Anbefalt maksimaldose** **For TSC**
Moderat	1,25 mg/kg to ganger daglig (2,5 mg/kg/dag)	2,5 mg/kg to ganger daglig (5 mg/kg/dag)		5 mg/kg to ganger daglig (10 mg/kg/dag)	6,25 mg/kg to ganger daglig (12,5 mg/kg/dag)
Alvorlig	0,5 mg/kg to ganger daglig (1 mg/kg/dag)	1 mg/kg to ganger daglig (2 mg/kg/dag)		2 mg/kg to ganger daglig (4 mg/kg/dag)*	2,5 mg/kg to ganger daglig (5 mg/kg/dag)*

*Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan høyere doser av cannabidiol vurderes dersom den potensielle nytten oppveier risikoen.

Pediatrisk populasjon

Med LGS og DS
Det er ikke relevant å bruke cannabidiol hos barn yngre enn 6 måneder. Sikkerhet og effekt av cannabidiol hos barn i alderen 6 måneder til 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Med TSC
Det er ikke relevant å bruke cannabidiol hos barn yngre enn 1 måned. Sikkerhet og effekt av cannabidiol hos barn i alderen 1 måned til 2 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data for pasienter i alderen 1 til 2 år er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Dosejustering av andre legemidler som blir brukt i kombinasjon med cannabidiol
En lege med erfaring innen behandling av pasienter som mottar samtidige antiepileptika (AED-er), bør evaluere behovet for dosejusteringer av cannabidiol eller legemidlet/legemidlene som brukes samtidig for å håndtere mulige legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.4 og 4.5).

Administrasjonsmåte

Oral bruk
Mat kan øke konsentrasjonen av cannabidiol, og det må derfor tas konsekvent enten med eller uten mat, også under en ketogen diett. Ved inntak sammen med mat bør man, hvis mulig, spise mat med lik sammensetning. (se pkt. 5.2).

Oral administrasjon er anbefalt, men nasogastrisk sonde og gastrostomisonde kan imidlertid være akseptable enterale administrasjonsveier dersom nødvendig.

For ytterligere informasjon om bruk av ernæringssonder, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med forhøyede transaminasenivåer som er over tre ganger øvre normalgrense (ULN) og bilirubin over to ganger ULN (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hepatocellulær skade

Cannabidiol kan forårsake doserelatert økning av levertransaminaser (alanin aminotransferase [ALAT] og/eller aspartat aminotransferase [ASAT]) (se pkt. 4.8). Forhøyede levertransaminaser forekommer vanligvis i løpet av de første to behandlingsmånedene. Det er imidlertid observert tilfeller opptil 18 måneder etter behandlingsstart, spesielt hos pasienter som samtidig bruker valproat.

I kliniske studier forekom de fleste tilfellene av forhøyet ALAT hos pasienter som samtidig brukte valproat. Samtidig bruk av klobazam økte også insidensen av forhøyede transaminasenivåer, men i mindre grad enn valproat. Dosejustering eller seponering av valproat eller dosejustering av klobazam skal vurderes dersom forhøyede transaminasenivåer oppstår.

Det forhøyede transaminasenivået gikk tilbake ved seponering av cannabidiol eller dosereduksjon av cannabidiol og/eller samtidig valproat, i omtrent to tredjedeler av tilfellene. I omtrent en tredjedel av tilfellene gikk det forhøyede transaminasenivået tilbake under fortsatt behandling med cannabidiol, uten dosereduksjon.
Pasienter med transaminasenivåer som var over ULN ved baseline, hadde høyere forekomst av forhøyede transaminasenivåer under behandling med cannabidiol. Hos noen pasienter førte en synergistisk effekt ved samtidig valproatbehandling og forhøyede transaminaser ved baseline, til høyere risiko for transaminaseøkning.

I en ukontrollert studie med pasienter som hadde en annen ikke-epileptisk indikasjon, opplevde 2 eldre pasienter økning av alkalinfosfatase på over 2 ganger ULN i kombinasjon med forhøyede transaminasenivåer. De forhøyede nivåene gikk tilbake etter seponering av cannabidiol.

Overvåking
Generelt er forhøyede transaminasenivåer på over tre ganger ULN, samtidig med forhøyet bilirubin og uten en alternativ forklaring, en viktig prediktor på alvorlig leverskade. Tidlig identifisering av forhøyet transaminasenivå kan redusere risikoen for et alvorlig utfall. Pasienter med forhøyede transaminasenivåer på over tre ganger ULN, eller forhøyet bilirubin på over 2 ganger ULN, skal evalueres før behandling med cannabidiol igangsettes.

Før behandling med cannabidiol igangsettes, skal serumnivået av transaminaser (ALAT og ASAT) og totalt bilirubinnivå måles.

Rutinemessig overvåking:
Serumtransaminaser og totalt bilirubinnivå bør måles 1 måned, 3 måneder og 6 måneder etter at behandlingen med cannabidiol er igangsatt, og deretter regelmessig eller som klinisk indisert.

Ved doseendring av cannabidiol til over 10 mg/kg/dag eller endring av legemidler (doseendring eller tilføyelse) som man vet påvirker leveren, bør overvåkingsregimet gjenopptas.

Intensivert overvåking:
Hos pasienter som har forhøyet ALAT eller ASAT ved baseline og pasienter som bruker valproat, bør serumtransaminaser og totalt bilirubinnivå måles 2 uker, 1 måned, 2 måneder, 3 måneder og 6 måneder etter behandlingsstart med cannabidiol, og deretter regelmessig eller som klinisk indikert. Ved doseendring av cannabidiol til over 10 mg/kg/dag eller endring av legemidler (doseendring eller tilføyelse) som man vet påvirker leveren, bør dette overvåkingsregimet gjenopptas.

Hos pasienter som utvikler kliniske tegn eller symptomer på nedsatt leverfunksjon, skal serumtransaminaser og total bilirubin måles umiddelbart, og behandlingen med cannabidiol skal avbrytes eller seponeres, alt etter hva som er mest hensiktsmessig. Cannabidiol skal seponeres hos alle pasienter som får forhøyede transaminaser på over 3 ganger ULN og et bilirubinnivå på over 2 ganger ULN. Behandlingen skal også seponeres hos pasienter med vedvarende forhøyede transaminaser på over 5 ganger ULN. Pasienter med langvarige forhøyede serumtransaminaser skal undersøkes med tanke på andre mulige årsaker. Det bør vurderes å justere dosen av eventuelt samtidig administrert legemiddel som man vet påvirker leveren (f.eks. valproat og klobazam) (se pkt. 4.5).

Somnolens og sedasjon

Cannabidiol kan forårsake somnolens og sedasjon. Det er vanligst tidlig i behandlingen og kan forsvinne ved fortsatt behandling. Forekomsten var høyere hos pasienter som samtidig brukte klobazam (se pkt. 4.5 og 4.8). Andre CNS-dempende midler, inkludert alkohol, kan potensere somnolens og sedasjon.

Økt anfallsfrekvens

Som ved bruk av andre AED-er kan en klinisk relevant økt frekvens av anfall forekomme under behandling med cannabidiol. Dette kan kreve justering av dosen med cannabidiol og/eller samtidige AED-er eller seponering av cannabidiol, dersom nytte/risiko-forholdet blir negativt. I de kliniske fase 3-studiene som undersøkte LGS, DS og TSC, var den observerte forekomsten av status epilepticus tilsvarende i cannabidiol- og placebo-gruppene.

Suicidal atferd og selvmordstanker

Suicidal atferd og selvmordstanker er rapportert hos pasienter som behandles med AED-er ved flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte, placebokontrollerte studier av AED-er har vist en liten økt risiko for suicidal atferd og selvmordstanker. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og på bakgrunn av tilgjengelige data kan en økt risiko ved bruk av cannabidiol ikke utelukkes.

Pasientene bør derfor overvåkes med tanke på tegn på suicidal atferd og selvmordstanker, og hensiktsmessig behandling bør vurderes. Pasientene og deres omsorgspersoner bør rådes til å oppsøke medisinsk hjelp dersom tegn på suicidal atferd eller selvmordstanker skulle oppstå.

Vekttap

Cannabidiol kan forårsake vekttap eller redusert vektøkning (se pkt. 4.8). Hos pasienter med LGS, DS og TSC så dette ut til å være doserelatert. I enkelte tilfeller ble vekttap rapportert som en bivirkning (se tabell 3). Nedsatt appetitt og vekttap kan resultere i lett redusert høydevekst. Kontinuerlig vekttap / manglende vektøkning bør sjekkes opp regelmessig for å vurdere om cannabidiol-behandlingen bør fortsettes.

Sesamolje i formuleringen

Dette legemidlet inneholder raffinert sesamolje, som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol i formuleringen

Dette legemidlet inneholder 0,0003 mg/ml benzylalkohol. Dette tilsvarer 0,0026 mg per maksimale Epidyolex-dose (12,5 mg/kg per dose (TSC) for en voksen person som veier 70 kg). Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Populasjoner som ikke har blitt undersøkt

Pasienter med klinisk signifikante kardiovaskulære komplikasjoner ble ikke inkludert i det kliniske utviklingsprogrammet for TSC.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- eller CYP2C19-induktorer

Den kraftige induktoren av CYP3A4/2C19, rifampicin (600 mg administrert én gang daglig), reduserte plasmakonsentrasjonen av cannabidiol og 7-hydroksy-cannabidiol (7-OH-CBD, en aktiv metabolitt av cannabidiol) med henholdsvis ca. 30 % og 60 %. Når de blir administrert samtidig med cannabidiol, kan andre kraftige induktorer av CYP3A4 og/eller CYP2C19, som karbamazepin, enzalutamid, mitotan og johannesurt, også forårsake en tilsvarende nedgang i plasmakonsentrasjonen av cannabidiol og 7-OH-CBD. Disse endringene kan resultere i redusert effekt av cannabidiol. Det kan være behov for dosejustering.

UGT-hemmere

Cannabidiol er et substrat for UGT1A7, UGT1A9 og UGT2B7. Det har ikke blitt utført noen formelle studier av legemiddelinteraksjoner med cannabidiol i kombinasjon med UGT-hemmere, og derfor må det utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av legemidler som er hemmere av disse UGT-ene. Dosereduksjon av cannabidiol og/eller hemmeren kan være nødvendig ved samtidig administrering.

Samtidig behandling med antiepileptika

Farmakokinetikken til cannabidiol er kompleks og kan forårsake interaksjoner med pasientens samtidige AED-behandlinger. Cannabidiol og/eller samtidig AED-behandling bør derfor justeres i løpet av alminnelig medisinsk oppfølging, og pasienten bør overvåkes nøye for bivirkninger. I tillegg bør overvåking av plasmakonsentrasjoner vurderes.

Potensialet for legemiddelinteraksjoner med andre samtidig administrerte AED-er har blitt evaluert for klobazam, valproat, stiripentol og everolimus hos friske frivillige og epilepsipasienter. Selv om det ikke har blitt utført formelle studier av legemiddelinteraksjon for andre AED-er, vurderes fenytoin og lamotrigin ut fra *in vitro*-data.

Klobazam
Når cannabidiol og klobazam blir administrert samtidig, kan det forekomme farmakokinetiske interaksjoner som påvirker begge legemidler. På bakgrunn av en studie med friske frivillige kan forhøyet nivå (3 til 4 ganger økning) av N-desmetylklobazam (en aktiv metabolitt av klobazam) forekomme når det kombineres med cannabidiol, sannsynligvis mediert av CYP2C19-hemming, uten effekt på klobazam-nivåer. Det var dessuten økt eksponering for 7-OH-CBD, der plasmakonsentrasjonen (AUC) økte med 47 % (se pkt. 5.2). Økte systemiske nivåer av disse virkestoffene kan føre til forsterkede farmakologiske effekter og økte bivirkninger. Samtidig bruk av cannabidiol og klobazam øker insidensen av somnolens og sedasjon sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4 og 4.8). Dosereduksjon av klobazam bør vurderes dersom somnolens eller sedasjon oppstår når klobazam blir administrert samtidig med cannabidiol.

Valproat
Samtidig bruk av cannabidiol og valproat øker insidensen av forhøyede transaminaseenzymer (se pkt. 4.4). Mekanismen bak denne interaksjonen er ikke kjent. Dersom det oppstår en signifikant

økning av transaminaser, skal dosen av cannabidiol og/eller samtidig valproat reduseres eller seponeres hos alle pasienter inntil transaminaseøkningen går tilbake (se pkt. 4.4). Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne vurdere risikoen ved samtidig administrering av andre levertoksiske legemidler og cannabidiol (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av cannabidiol og valproat øker insidensen av diaré og nedsatt appetitt. Mekanismen bak denne interaksjonen er ikke kjent.

Stiripentol
Når cannabidiol ble kombinert med stiripentol i en klinisk studie med friske frivillige, oppstod en økning av stiripentolnivået på 28 % for maksimal målt plasmakonsentrasjon (C_{max}) og 55 % for AUC. Imidlertid var effekten mindre hos pasienter, med en økning i stripentolnivået på 17 % for C_{max} og 30 % for AUC. Den kliniske viktigheten av disse resultatene har ikke blitt undersøkt. Pasienten bør overvåkes nøye for bivirkninger.

Fenytoin
Eksponering for fenytoin kan øke ved samtidig administrering med cannabidiol, siden fenytoin i stor grad metaboliseres via CYP2C9 som blir hemmet av cannabidiol *in vitro*. Det har ikke blitt utført kliniske studier for å undersøke denne interaksjonen formelt. Fenytoin har en smal terapeutisk indeks, og kombinering av cannabidiol med fenytoin bør derfor initieres med forsiktighet, og dersom det oppstår problemer med toleranse, skal dosereduksjon av fenytoin vurderes.

Lamotrigin
Lamotrigin er et substrat for UGT-enzymer, inkludert UGT2B7 som blir hemmet av cannabidiol *in vitro*. Det har ikke blitt utført kliniske studier for å undersøke denne interaksjonen formelt. Høye Lamotrigin-nivåer kan oppstå når cannabidiol blir administrert samtidig.

Everolimus
Samtidig administrering av cannabidiol (12,5 mg/kg to ganger daglig) med P-pg- og CYP3A4-substratet everolimus (5 mg) i en studie med friske frivillige, førte til en økning i everolimus-eksponering på omkring 2,5 ganger for både C_{max} og AUC. Mekanismen for denne interaksjonen antas å være hemming av intestinal P-gp-effluks som fører til økt biotilgjengelighet av everolimus, fordi cannabidiol ikke påvirket midazolam-eksponering i en annen interaksjonsstudie. Halveringstiden til everolimus ble ikke berørt, noe som bekrefter mangelen på systemisk hemmende effekter av cannabidiol på P-gp- og CYP3A4-aktivitet. Ved oppstart av behandling med cannabidiol hos pasienter som tar everolimus, må de terapeutiske legemiddelnivåene av everolimus overvåkes og dosen justeres i henhold til dette. Ved oppstart av behandling med everolimus hos pasienter som tar en stabil dose med cannabidiol, anbefales en lavere oppstartsdose av everolimus med terapeutisk legemiddelovervåking.

<u>Den potensielle innvirkning av cannabidiol på andre legemidler</u>

Substrater for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 og UGT2B7
In vivo-data fra steady-state-dosering med cannabidiol (750 mg to ganger daglig) ved samtidig administrering med en enkeltdose koffein (200 mg), et sensitivt CYP1A2-substrat, viste en økning i eksponering for koffein på 15 % for C_{max} og 95 % for AUC, sammenlignet med når koffein ble administrert alene. Disse dataene indikerer at cannabidiol er en svak hemmer av CYP1A2. Lignende beskjedne økninger i eksponering kan bli observert med andre sensitive CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin eller tizanidin). Den kliniske viktigheten av disse funnene har ikke blitt undersøkt. Pasienten bør overvåkes nøye for bivirkninger.

In vitro-data tyder på legemiddelinteraksjoner med CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz), uridin-5'- difosfo-glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) (f.eks. diflunisal, propofol, fenofibrat) og UGT2B7 (f.eks. gemfibrozil, morfin, lorazepam) når de blir administrert samtidig med cannabidiol. Samtidig administrering med cannabidiol ser også ut til å forårsake klinisk signifikante interaksjoner med substrater for CYP2C8 (repaglinid) og CYP2C9 (f.eks. warfarin).

In vitro-data har vist at cannabidiol hemmer CYP2C19, noe som kan forårsake økt plasmakonsentrasjon av legemidler som blir metabolisert av dette isoenzymet, som klobazam og omeprazol. Dosereduksjon bør vurderes ved samtidig administrering av legemidler som er sensitive CYP2C19-substrater eller som har en smal terapeutisk indeks.

På grunn av potensiell hemming av enzymaktiviteten bør dosereduksjon av substrater for UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8, og CYP2C9 vurderes, etter hva som er klinisk hensiktsmessig, dersom bivirkninger oppstår ved samtidig administrering med cannabidiol. På grunn av muligheten for både induksjon og hemming av enzymaktiviteten bør dosejustering av substrater for CYP1A2 og CYP2B6 vurderes, på bakgrunn av hva som er klinisk hensiktsmessig.

In vitro-undersøkelse av interaksjon med UGT-enzymer
In vitro-data tyder på at cannabidiol er en reversibel hemmer av UGT1A9- og UGT2B7-aktivitet ved klinisk relevante konsentrasjoner. Metabolitten 7-karboksycannabidiol (7-COOH-CBD) er også en hemmer av UGT1A1-, UGT1A4- og UGT1A6-mediert aktivitet *in vitro.* Dosereduksjon av substratene kan være nødvendig når cannabidiol blir administrert samtidig med substrater for disse UGT-enzymene.

Sensitive P-gp-substrater gitt oralt
Samtidig administrering av cannabidiol med oralt administrert everolimus, et P-gp- og CYP3A4-substrat har økt biotilgjengeligheten til everolimus, sannsynligvis på grunn av everolimus sin hemming av intestinal P-gp-effluks. Økninger i eksponeringen av andre oralt administrerte sensitive P-gp-substrater (f.eks. sirolimus, takrolimus, digoksin) kan forekomme ved samtidig administrering med cannabidiol. Terapeutisk legemiddelovervåkning og dosereduksjon av andre P-gp-substrater bør vurderes når disse gis oralt og samtidig med cannabidiol.

Etanol i formuleringen

Hver ml med Epidyolex inneholder 79 mg etanol. Dette tilsvarer 10 % v/v vannfri etanol, dvs. opptil 691,3 mg etanol per maksimale enkeltdose Epidyolex (12,5 mg/kg) for en voksen som veier 70 kg (9,9 mg etanol/kg). For en voksen som veier 70 kg, tilsvarer dette 17 ml øl eller 7 ml vin per dose.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er kun begrenset mengde data på bruk av cannabidiol hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak skal cannabidiol ikke brukes under graviditet såfremt ikke fordelen for moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det finnes ingen kliniske data for utskillelse av cannabidiol eller metabolittene i morsmelk hos mennesker, for effektene hos diende spedbarn eller for effektene på melkeproduksjon.

Dyrestudier har vist toksikologiske endringer hos diegivende dyr når mordyret ble behandlet med cannabidiol (se pkt. 5.3).

Det finnes ingen humane studier på utskillelsen av cannabidiol i brystmelk. På bakgrunn av at cannabidiol er proteinbundet i høy grad og sannsynligvis passerer enkelt fra plasma til melk, skal som en forholdsregel amming opphøre under behandlingen.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data på effekten av cannabidiol på fertilitet.

Det ble ikke observert noen effekt på reproduksjonsevnen til hann- eller hunnrotter ved en oral dose cannabidiol på opptil 150 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cannabidiol har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, fordi det forårsaker somnolens og sedasjon (se pkt. 4.4). Pasientene bør rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner inntil de har fått tilstrekkelig erfaring med cannabidiol til å kunne avgjøre hvorvidt evnen blir negativt påvirket (pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger rapportert med cannabidiol innenfor det anbefalte doseområdet på 10 til 25 mg/kg/dag er vist nedenfor.

De vanligste bivirkningene er somnolens, redusert appetitt, diaré, feber, fatigue og oppkast.

Den vanligste årsaken til seponering var forhøyede transaminaser.

Bivirkningstabell

Bivirkninger som er rapportert ved bruk av cannabidiol i placebokontrollerte kliniske studier, er oppgitt i tabellen nedenfor etter organklassesystem og frekvens.

Frekvensene er definert på følgende måte: svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkningstabell

Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkninger fra kliniske studier**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Pneumoni[a], urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Irritabilitet, aggresjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Somnolens[a]
	Vanlige	Letargi, krampeanfall
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, oppkast
	Vanlige	Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyet ASAT, forhøyet ALAT, forhøyet GGT
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber, fatigue
Undersøkelser	Vanlige	Vekttap

[a] Grupperte termer: **Pneumoni:** Pneumoni, RSV-pneumoni, mykoplasmapneumoni, adenoviral pneumoni, viral pneumoni, aspirasjonspneumoni; **Somnolens:** Somnolens, sedasjon.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hepatocellulær skade
Cannabidiol kan forårsake doserelaterte økninger av ALAT og ASAT (se pkt. 4.4).

I kontrollerte studier av LGS, DS (med doser på 10 eller 20 mg/kg/dag) og av TSC (med 25 mg/kg/dag), var insidensen av ALAT-økning på over 3 ganger ULN, 12 % hos cannabidiol-behandlede pasienter mot < 1 % hos pasienter på placebo.
Mindre enn 1 % av de cannabidiol-behandlede pasientene fikk ALAT- eller ASAT-nivå på mer enn 20 ganger ULN. Det har forekommet tilfeller av forhøyede transaminaser i forbindelse med sykehusinnleggelse av pasienter som tok cannabidiol.

Risikofaktorer for hepatocellulær skade
Samtidig bruk av valproat og klobazam, cannabidiol-dose og forhøyede transaminaser ved baseline

Samtidig bruk av valproat og klobazam
Hos cannabidiol-behandlede pasienter som fikk doser på 10, 20 og 25 mg/kg/dag, var insidensen av ALAT-økning på over 3 ganger ULN 23 % hos pasienter som brukte både valproat og klobazam, 19 % hos pasienter som samtidig brukte valproat (uten klobazam), 3 % hos pasienter som samtidig brukte klobazam (uten valproat) og 3 % hos pasienter som ikke tok noen av legemidlene.

Dose
ALAT-økning på over 3 ganger ULN ble rapportert hos 15 % av pasientene som brukte cannabidiol i en dose på 20 eller 25 mg/kg/dag, mot 3 % hos pasientene som brukte cannabidiol i en dose på 10 mg/kg/dag.
Risikoen for økninger i ALAT var høyere ved doser på over 25 mg/kg/dag i den kontrollerte studien for TSC.

Forhøyede transaminaser ved baseline
I kontrollerte studier (se pkt. 5.1) med pasienter som brukte cannabidiol i en dose på 20 eller 25 mg/kg/dag, var frekvensen av behandlingskrevende ALAT-økning på over 3 ganger ULN, 29 % (80 % av disse brukte valproat) når ALAT var over ULN ved baseline, mot 12 % (89 % av disse brukte valproat) når ALAT var innenfor normalområdet ved baseline. Totalt 5 % av pasientene (alle brukte valproat) som brukte cannabidiol i en dose på 10 mg/kg/dag, fikk ALAT-økning på over 3 ganger ULN når ALAT var over ULN ved baseline, mot 3 % av pasientene (alle brukte valproat) som hadde ALAT innenfor normalområdet ved baseline.

Somnolens og sedasjon
Somnolens og sedasjon (inkludert letargi) har blitt observert i kontrollerte studier (se pkt. 4.4) med cannabidiol ved LGS, DS og TSC, inkludert 29 % av pasienter behandlet med cannabidiol (30 % av pasienter som tok cannabidiol 20 eller 25 mg/kg/dag og 27 % av pasienter som tok cannabidiol 10 mg/kg/dag). Disse bivirkningene ble observert med høyere forekomst ved doser over 25 mg/kg/dag i den kontrollerte studien for TSC. Forekomsten av somnolens og sedasjon (inkludert letargi) var høyere hos pasienter som tok klobazam samtidig (43 % av pasienter behandlet med cannabidiol som tok klobazam, sammenlignet med 14 % hos pasienter behandlet med cannabidiol som ikke tok klobazam).

Krampeanfall
I den kontrollerte studien med TSC-pasienter ble det ved doser over 25 mg/kg/dag observert en økt frekvens i bivirkninger forbundet med forverring av krampeanfall. Selv om det ikke ble fastslått noe klart mønster, gjenspeilet bivirkningene økt hyppighet av eller intensitet i krampeanfallene, eller nye typer krampeanfall. Hyppigheten av bivirkninger forbundet med forverring av krampeanfall var 11 % hos pasienter som tok cannabidiol 25 mg/kg/dag og 18 % hos pasienter som tok cannabidioldoser over 25 mg/kg/dag, sammenlignet med 9 % hos pasienter som tok placebo.

Vekttap
Cannabidiol kan forårsake vekttap eller redusert vektøkning (se pkt. 4.4). Hos LGS-, DS- og TSC-pasienter syntes vektnedgangen å være doserelatert; 21 % av pasientene på cannabidiol 20 eller 25 mg/kg/dag hadde en vektnedgang på ≥ 5 %, mot 7 % av pasientene på cannabidiol 10 mg/kg/dag. I noen tilfeller ble vektnedgangen rapportert som en bivirkning (se tabell 3 ovenfor). Nedsatt appetitt og vekttap kan føre til lett redusert høydevekst.

Diaré
Cannabidiol kan forårsake doserelatert diaré. I kontrollerte studier for LGS og DS var frekvensen av diaré 13 % hos pasienter som fikk cannabidiol 10 mg/kg/dag og 21 % hos pasienter som fikk 20 mg/kg/dag cannabidiol, sammenlignet med 10 % hos pasienter som fikk placebo. I en kontrollert studie for TSC var frekvensen av diaré 31 % hos pasienter som fikk cannabidiol 25 mg/kg/dag og 56 % hos pasienter som fikk cannabidioldoser over 25 mg/kg/dag, sammenlignet med 25 % hos pasienter som fikk placebo.

I kliniske studier forekom det første tilfellet av diaré vanligvis i løpet av de første 6 ukene av behandlingen med cannabidiol. Median varighet av diaré var 8 dager. Diaré førte til reduksjon av cannabidiol-dosen hos 10 % av pasientene, midlertidig doseringsavbrudd hos 1 % av pasientene og permanent seponering hos 2 % av pasientene.

Hematologiske avvik
Cannabidiol kan forårsake redusert hemoglobin og hematokrit. Hos LGS-, DS- og TSC-pasienter, var den gjennomsnittlige reduksjonen i hemoglobin fra baseline til avslutning av behandlingen −0,36 g/dl hos cannabidiol-behandlede pasienter som fikk 10, 20 eller 25 mg/kg/dag. En tilsvarende reduksjon i hematokrit ble også observert, med en gjennomsnittlig endring på −1,3 % hos cannabidiol-behandlede pasienter.

Tjuesyv prosent (27 %) av de cannabidiol-behandlede pasientene med LGS og DS og 38 % av cannabidiol-behandlede pasienter (25 mg/kg/dag) med TSC utviklet ny laboratoriepåvist anemi i løpet av studien (definert som normal hemoglobinkonsentrasjon ved baseline og med en rapportert verdi under nedre normalgrense på et senere tidspunkt).

Forhøyet kreatinin
Cannabidiol kan forårsake forhøyet serumkreatinin. Mekanismen er enda ikke fastslått. I kontrollerte studier med friske voksne og hos pasienter med LGS, DS og TSC, ble det observert en økning i serumkreatinin på omtrent 10 % i løpet av 2 uker etter oppstart med cannabidiol. Økningen var reversibel hos friske voksne. I studier med LGS, DS og TSC ble det ikke undersøkt om økningen var reversibel.

Pneumoni
Pneumoni har blitt observert i kontrollerte studier med cannabidiol hos pasienter med LGS, DS eller TSC, inkludert 6 % av pasienter behandlet med cannabidiol sammenlignet med 1 % av pasienter som fikk placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er begrenset erfaring med høyere doser enn anbefalt terapeutisk dose. Mild diaré og somnolens er rapportert hos friske voksne personer som tok en enkeltdose på 6000 mg, noe som tilsvarer en dose på over 85 mg/kg for en voksen person på 70 kg. Disse bivirkningene forsvant da studien ble avsluttet.

Behandling ved overdose

Ved overdosering skal pasienten observeres, inklusive overvåking av vitale tegn, og hensiktsmessig symptomatisk behandling skal gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03A X24

Virkningsmekanisme

Den nøyaktige mekanismen bak den krampehemmende effekten til cannabidiol hos mennesker er ikke kjent. Cannabidiol utøver ikke sin antikonvulsive effekt via interaksjon med cannabinoidreseptorer. Cannabidiol reduserer nevronenes hyper-eksiterbarhet gjennom modellering av intracellulært kalsium via kanalene til GPR55 (G Protein-Coupled Receptor 55) og TRPV-1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), samt modellering av adenosinmediert signalering gjennom hemming av cellulært opptak av adenosin via ENT-1 (Equilibrative Nucleoside Transporter 1).

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter er det mulighet for en additiv antikonvulsiv effekt fra den tosidige farmakokinetiske interaksjonen mellom cannabidiol og klobazam, som fører til økninger i sirkulerende nivåer av deres respektive metabolitter, 7-OH-CBD (ca. 1,5 ganger) og N-CLB (ca. 3 ganger) (se pkt. 4.5, 5.1 og 5.2).

Klinisk effekt

Adjuvant behandling hos pasienter med Lennox-Gastaut syndrom (LGS)
Effekten av cannabidiol som adjuvant behandling mot anfall forbundet med Lennox-Gastaut syndrom (LGS), ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte parallellgruppe-studier (GWPCARE3 og GWPCARE4). Hver studie bestod av en 4-ukers baselineperiode, en 2-ukers titreringsperiode og en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen var 15 år, og 94 % brukte 2 eller flere andre antiepileptika under studien. De vanligst brukte antiepileptika (> 25 % av pasientene) i begge studier var valproat, klobazam, lamotrigin, levetiracetam og rufinamid. Ca. 50 % av pasientene tok samtidig behandling med klobazam. Av pasientene som ikke tok klobazam, hadde hovedandelen tatt det tidligere og siden seponert klobazam-behandlingen.

Det primære endepunktet var prosentvis endring av fallanfall 28 dager fra baseline og ut behandlingsperioden, der cannabidiol-gruppen ble sammenlignet med placebo. Fallanfall ble definert som atoniske, toniske eller tonisk-kloniske anfall som førte til, eller kunne ha ført til, et fall eller en skade. Viktige sekundære endepunkter var prosentandelen av pasienter med minst 50 % redusert hyppighet av fallanfall, prosentvis endring i total anfallsfrekvens fra baseline, og S/CGIC (Subject/Caregiver Global Impression of Change) ved siste legebesøk.

Analyser av undergrupper ble utført på flere faktorer, inkludert cAED-er. Resultatene av undergruppeanalysene for pasienter behandlet med klobazam sammenlignet med pasienter behandlet uten klobazam, indikerte at det fremdeles er statistisk usikkerhet rundt behandlingseffekten av cannabidiol hos pasienter som ikke tar klobazam. Effekt har ikke blitt fastslått i denne populasjonen.

Tabell 4 oppsummerer det primære endepunktet for prosentvis reduksjon fra baseline av fallanfall og det viktige sekundære målet for andelen pasienter med minst 50 % reduksjon i hyppighet av fallanfall, samt resultatene av undergruppeanalysene for disse utfallsmålene hos pasienter som fikk samtidig behandling med klobazam.

Tabell 4: Primære og viktige sekundære utfallsmål for ≥ 50 % respondere og undergruppeanalyser i LGS-studier

		Samlet	N	Undergruppe med klobazam	N
FALLANFALL PER 28 DAGER					
Prosentvis reduksjon fra baseline[a]					
GWPCARE3	Placebo	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/dag	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/dag	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Placebo	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/dag	43,9 %	86	62,4 %	42
Differanse eller prosentvis reduksjon sammenlignet med placebo (95 % KI), p-verdi[b]					
GWPCARE3	10 mg/kg/dag	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %, 49,2 %) p = 0,0355[c]	
	20 mg/kg/dag	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %, 66,8 %) P < 0,0001[c]	
GWPCARE4	20 mg/kg/dag	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %, 59,6 %) p < 0,0001[c]	
≥ 50 % REDUKSJON I FALLANFALL (RESPONDERANALYSE)					
Prosentandel på ≥ 50 % respondere, p-verdi[d]					
GWPCARE3	Placebo	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/dag	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584[c]	37
	20 mg/kg/dag	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021[c]	36
GWPCARE4	Placebo	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/dag	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140[c]	42

KI = 95 % konfidensintervall;
[a] Data for den samlede populasjonen er presentert som median prosentvis reduksjon fra baseline. Data for undergruppen med klobazam er presentert som prosentvis reduksjon fra baseline estimert ut ifra en negativ binomial regresjonsanalyse.
[b] Samlede data er presentert som estimert median differanse og p-verdi fra en Wilcoxon ranksummeringstest. Data for undergruppen med klobazam er estimert ut fra en negativ binomial regresjonsanalyse.
[c] Nominell p-verdi.
[d] Samlet p-verdi er basert på en Cochran-Mantel-Haenszel-test; nominelle p-verdier for undergruppen med klobazam er basert på logistiske regresjonsanalyser.

Ytterligere sekundære utfallsmål i pasientundergruppen behandlet med samtidig klobazam
Cannabidiol ble forbundet med en økning i prosentandelen pasienter som opplevde en reduksjon på 75 % eller mer i hyppighet av fallanfall i løpet av behandlingsperioden i hver studie (11 % 10 mg/kg/dag cannabidiol, 31 % til 36 % 20 mg/kg/dag cannabidiol, 3 % til 7 % placebo).

I hver studie opplevde pasienter som fikk cannabidiol, en større median prosentvis reduksjon i totale anfall sammenlignet med placebo (53 % 10 mg/kg/dag, 64 % til 66 % 20 mg/kg/dag, 25 % for hver placebogruppe; p = 0,0025 for 10 mg/kg/dag og p < 0,0001 for hver gruppe med 20 mg/kg/dag vs. placebo).

Større bedringer i generell tilstand, som målt ved Global Impression of Change-scorer ved forrige besøk, ble rapportert av omsorgspersoner og pasienter med begge dosene av cannabidiol (76 % med 10 mg/kg/dag, 80 % for hver gruppe med 20 mg/kg/dag, 31 % til 46 % med placebo; p = 0,0005 for 10 mg/kg/dag and p < 0,0001 og 0,0003 for 20 mg/kg/dag vs. placebo).

Sammenlignet med placebo var cannabidiol i hver studie forbundet med flere dager uten fallanfall i behandlingsperioden; tilsvarende 3,3 dager per 28 dager (10 mg/kg/dag) og 5,5 til 7,6 dager per 28 dager (20 mg/kg/dag).

Adjuvant behandling hos pasienter med Dravets syndrom
Effekten av cannabidiol som adjuvant behandling mot anfall forbundet med Dravets syndrom (DS), ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte parallellgruppe-studier (GWPCARE2 og GWPCARE1). Hver studie bestod av en 4-ukers baselineperiode, en 2-ukers titreringsperiode og en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen var 9 år, og 94 % brukte 2 eller flere andre antiepileptika under studien. De vanligst brukte antiepileptika (> 25 % av pasientene) i begge studier var valproat, klobazam, stiripentol og levetiracetam. Ca. 65 % av pasientene fikk samtidig behandling med klobazam. Av pasientene som ikke tok klobazam hadde hovedandelen tidligere tatt og siden seponert klobazam-behandlingen.

Det primære endepunktet var endringen i hyppighet av krampeanfall i løpet av behandlingsperioden (dag 1 til slutten av den evaluerbare perioden) sammenlignet med baseline (GWPCARE2), og prosentvis endring fra baseline i krampeanfall per 28 dager i løpet av behandlingsperioden for cannabidiol-gruppen sammenlignet med placebo. Krampeanfall var definert som atoniske, toniske, kloniske og tonisk-kloniske anfall. Viktige sekundære endepunkter for GWPCARE2 var pasientandelen med minst 50 % redusert hyppighet av krampeanfall, endringen i total hyppighet av anfall, samt CGIC (Caregiver Global Impression of Change) ved siste besøk. Det viktigste sekundære endepunktet for GWPCARE1 var pasientandelen med minst 50 % redusert hyppighet av krampeanfall.

Analyser av undergrupper ble utført på flere faktorer, inkludert cAED-er. Resultatene av undergruppeanalysene for pasienter behandlet med klobazam sammenlignet med pasienter behandlet uten klobazam, indikerte at det fremdeles er statistisk usikkerhet rundt behandlingseffekten av cannabidiol hos pasienter som ikke tar klobazam. Effekt har ikke blitt fastslått i denne populasjonen.

Tabell 5 oppsummerer det primære endepunktet for prosentvis reduksjon fra baseline av fallanfall, og det viktige sekundære målet for andelen pasienter med minst 50 % reduksjon i hyppighet av fallanfall, samt resultatene av undergruppeanalysene for disse utfallsmålene hos pasienter som fikk samtidig behandling med klobazam.

Tabell 5: **Primært og viktige sekundære utfallsmål for ≥ 50 % respondere og undergruppeanalyser i DS-studier**

		Samlet	N	Undergruppe med klobazam	N
KRAMPEANFALL PER 28 DAGER					
Prosentvis reduksjon fra baseline[a]					
GWPCARE2	Placebo	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/dag	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/dag	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Placebo	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/dag	38,9 %	61	53,6 %	40
Differanse eller prosentvis reduksjon sammenlignet med placebo (95 % KI), p-verdi[b]					
GWPCARE2	10 mg/kg/dag	29,8 % (8,4 %, 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %, 54,5 %) p = 0,0042[c]	
	20 mg/kg/dag	25,7 % (2,9 %, 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %, 50,4 %) p = 0,0297[c]	
GWPCARE1	20 mg/kg/dag	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %, 60,4 %) p = 0,0032[c]	
≥ 50 % REDUKSJON I KRAMPEANFALL (RESPONDERANALYSE)					
Prosentandel på ≥ 50 % respondere, p-verdi[d]					
GWPCARE2	Placebo	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/dag	43,9 % p = 0,0332	66	55,6 % p = 0,0623[c]	45
	20 mg/kg/dag	49,3 % p = 0,0069	67	62,5 % p = 0,0130[c]	40
GWPCARE1	Placebo	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/dag	42,6 % p = 0,0784	61	47,5 % p = 0,0382[c]	40

KI = 95 % konfidensintervall;
[a] For studien GWPCARE1 er samlede data presentert som median prosentvis reduksjon fra baseline. Data fra studien GWPCARE2 og undergruppen med klobazam er presentert som prosentvis reduksjon fra baseline estimert ut ifra en negativ binomial regresjonsanalyse.
[b] For studien GWPCARE1 er samlede data presentert som estimert median differanse og p-verdi fra en Wilcoxon-ranksummeringstest. Data for studien GWPCARE2 og undergruppen med klobazam er estimert ut ifra en negativ binomial regresjonsanalyse.
[c] Nominell p-verdi.
[d] Samlet p-verdi er basert på en Cochran-Mantel-Haenszel-test; nominelle p-verdier for undergruppen med klobazam er basert på logistiske regresjonsanalyser.

Ytterligere sekundære utfallsmål i pasientundergruppen behandlet med samtidig klobazam
Cannabidiol ble forbundet med en økning i prosentandelen pasienter som opplevde en reduksjon på 75 % eller mer i hyppighet av krampeanfall i løpet av behandlingsperioden i hver studie (36 % 10 mg/kg/dag cannabidiol, 25 % 20 mg/kg/dag cannabidiol, 10 % til 13 % placebo).

I hver studie opplevde pasienter som fikk cannabidiol, en større median prosentvis reduksjon i totale anfall sammenlignet med placebo (66 % 10 mg/kg/dag, 54 % til 58 % 20 mg/kg/dag, 27 til 41 % placebo; p = 0,0003 for 10 mg/kg/dag og p = 0,0341 og 0,0211 for 20 mg/kg/dag vs. placebo).

Større bedringer i generell tilstand, som målt ved Global Impression of Change-scorer ved forrige besøk, ble rapportert av omsorgspersoner og pasienter med begge dosene av cannabidiol (73 % med 10 mg/kg/dag, 62 % til 77 % med 20 mg/kg/dag, 30 % til 41 % med placebo; p = 0,0009 for 10 mg/kg/dag and p = 0,0018 og 0,0136 for 20 mg/kg/dag vs. Placebo).

Sammenlignet med placebo var cannabidiol i hver studie forbundet med flere dager uten krampeanfall i behandlingsperioden; tilsvarende 2,7 dager per 28 dager (10 mg/kg/dag) og 1,3 til 2,2 dager per 28 dager (20 mg/kg/dag).

Voksen populasjon
DS-populasjonen i studiene GWPCARE2 og GWPCARE1 var hovedsakelig pediatriske pasienter. Det deltok bare 5 voksne pasienter (18 år eller eldre), og det ble derfor oppnådd begrensede data for sikkerhet og effekt for den voksne populasjonen med DS.

Doserespons
Gitt at det ikke var konsistent doserespons mellom 10 mg/kg/dag og 20 mg/kg/dag i LGS- og DS-studiene, bør cannabidiol initielt titreres til anbefalt vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag (se pkt. 4.2). Hos individuelle pasienter kan titrering opptil en maksimumsdose på 20 mg/kg/dag vurderes, basert på nytte og risiko (se pkt. 4.2).

Data fra åpen studie

På tvers av begge de randomiserte LGS-studiene ble 99,5 % av pasientene (N = 366) som fullførte studiene, tatt opp i den langsiktige åpne utvidelsesstudien (GWPCARE5). I undergruppen av LGS-pasienter som fikk samtidig behandling med klobazam i 37 til 48 uker (N = 168), var median prosentvis redusert hyppighet av fallanfall fra baseline 71 % i løpet av uke 1-12 (N = 168), og dette ble opprettholdt til uke 37-48 med en median prosentvis redusert hyppighet i fallanfall fra baseline på 62 %.

På tvers av begge de randomiserte DS-studiene ble 97,7 % av pasientene (N = 315) som fullførte studiene, tatt opp i GWPCARE5. I undergruppen av DS-pasienter som fikk samtidig behandling med klobazam i 37 til 48 uker (N = 148), var median prosentvis redusert hyppighet av krampeanfall fra baseline 64 % i løpet av uke 1-12 (N = 148), og dette ble opprettholdt til uke 37-48 med en median prosentvis redusert hyppighet i krampeanfall fra baseline på 58 %.

Adjuvant behandling hos pasienter med tuberøs sklerose-kompleks (TSC)
Effekten av cannabidiol (25 og 50 mg/kg/dag) for adjuvant behandling av TSC-assosierte anfall ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert, parallell gruppestudie (GWPCARE6). Studien besto av en 4-ukers baselineperiode, en 4-ukers titreringsperiode og en 12-ukers vedlikeholdsperiode (16-ukers behandling og primær evalueringsperiode).

Gjennomsnittsalder for studiepopulasjonen var 14 år og alle pasientene unntatt én tok ett eller flere samtidige antiepileptika (cAED-er) under studien. De mest brukte cAED-ene (> 25 % av pasientene) var valproat (45 %), vigabatrin (33 %), levetiracetam (29 %) og klobazam (27 %).

Det primære endepunktet var endring i antallet TSC-assosierte anfall under behandlingsperioden (vedlikehold og titrering) sammenlignet med baseline for cannabidiol-gruppen sammenlignet med placebo. TSC-assosierte anfall ble definert som fokale motoriske anfall uten nedsatt bevissthet eller klarhet; fokale anfall med nedsatt bevissthet eller klarhet; fokale anfall som utviklet seg til bilaterale generaliserte krampeanfall og generaliserte anfall (tonisk-kloniske, kloniske eller atoniske anfall). Viktige sekundære endepunkter var andel pasienter som hadde minst 50 % reduksjon i frekvensen av TSC-assosierte anfall, S/CGIC (Subject/Caregiver Global Impression of Change) ved siste oppmøte og prosentvis endring fra baseline for total anfallsfrekvens.

Cannabidiol 50 mg/kg/dag viste seg å ha et lignende nivå av anfallsreduksjon som 25 mg/kg/dag. Imidlertid var denne dosen forbundet med en økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med 25 mg/kg/dag, og maksimal anbefalt dose er derfor 25 mg/kg/dag.

Tabell 6 oppsummerer det primære endepunktet for prosentvis reduksjon fra baseline i TSC-assosierte anfall, og det viktige sekundære målet for andelen pasienter med minst 50 % reduksjon i frekvensen av TSC-assosierte anfall for den maksimale anbefalte dosen 25 mg/kg/dag.

Tabell 6: **Primært og viktig sekundært utfallsmål for ≥ 50 % respondere i TSC-studien (samlet pasientpopulasjon)**

	Studie GWPCARE6	
	Cannabidiol 25 mg/kg/dag (n = 75)	**Placebo** (n = 76)
Primært endepunkt –Prosentvis reduksjon i frekvens av TSC-assosierte anfall[a]		
TSC-assosierte anfall **% reduksjon fra baseline** ***Prosentvis reduksjon sammenlignet med placebo*** 95 % KI P-value	48,6 % 30,1 % 13,9 %; 43,3 % 0,0009	26,5 %
Viktig sekundært endepunkt - ≥ 50 % REDUKSJON I TSC-assosierte anfall (RESPONDERANALYSE)		
Prosentandel av pasienter med en ≥ 50 % reduksjon P-verdi [b]	36 % 0,0692	22,4 %

KI = 95 % konfidensintervall.
[a] Data for studien GWPCARE6 er presentert som prosentvis reduksjon fra baseline estimert fra en negativ binominal regresjonsanalyse.
[b] Samlet p-verdi er basert på en Cochran Mantel Haenszel-test.

Undergruppeanalyser med og uten klobazambehandling

I studien GWPCARE6 ble 22,7 % av TSC-pasientene i gruppen på 25 mg/kg/dag og 32,9 % i placebogruppen samtidig behandlet med klobazam. Resultatene fra undergruppeanalysen av klobazambruk viste additive antikonvulsive effekter av cannabidiol ved samtidig bruk av klobazam.

I undergruppen av pasienter som samtidig ble behandlet med klobazam, opplevde pasienter som fikk cannabidiol 25 mg/kg/dag 61,1 % reduksjon fra baseline i frekvensen av TSC-assosierte anfall, mot 27,1 % reduksjon i placebogruppen, basert på en negativ binomial regresjonsanalyse. Sammenlignet med placebo, var cannabidiol forbundet med 46,6 % reduksjon (nominal p = 0,0025) i TSC-assosierte anfall (95 % KI: 20,0 %, 64,4 %).

I undergruppen av pasienter som ikke ble behandlet med klobazam samtidig, opplevde pasientene som fikk cannabidiol 25 mg/kg/dag, 44,4 % reduksjon fra baseline i frekvensen av TSC-assosierte anfall, mot 26,2 % reduksjon i placebogruppen; basert på en negativ binomial regresjonsanalyse. Sammenlignet med placebo, var cannabidiol forbundet med 24,7 % reduksjon (nominal p = 0,0242) i TSC-assosierte anfall (95 % KI: 3,7 %, 41,1 %).

Ytterligere sekundære utfallsmål for cannabidiol 25 mg/kg/dag (samlet pasientpopulasjon)

Cannabidiol var forbundet med en økning i prosentandelen personer (16,0 %) som opplevde 75 % eller høyere reduksjon i frekvensen av TSC-assosierte anfall i behandlingsperioden, sammenlignet med placebogruppen (0 %).

Pasienter som fikk cannabidiol, opplevde en høyere prosentvis reduksjon i totale anfall (48,1 %) sammenlignet med placebo (26,9 %).

Global Impression of Change-score ved siste legebesøk ble rapportert av omsorgspersoner og pasienter. 68,6 % av pasientene i cannabidiol-gruppen vs. 39,5 % i placebogruppen opplevde bedring.

Sammenlignet med placebo ble cannabidiol forbundet med en økning i antall dager uten TSC-assosierte anfall under behandlingsperioden, tilsvarende 2,82 dager per 28 dager.

Effekten av cannabidiol på infantile/epileptiske spasmer forbundet med TSC har ikke blitt fullstendig evaluert.

Data fra åpen studie

Av de 201 pasientene som fullførte studien GWPCARE6, ble 99,0 % (199 pasienter) inkludert i den åpne studien. Det mediane typetallet for dosering var 25 mg/kg/dag, og median behandlingsperiode var 90 uker (område: 2,6–209 uker). I den åpne studien var median prosentvis reduksjon fra baseline i frekvens av TSC-assosierte anfall 54 % i uke 1–12 (N = 199), noe som ble opprettholdt helt til uke 85–96 (N = 98), med en median prosentvis reduksjon fra baseline i frekvens av TSC-assosierte anfall på 75 %.

Misbruk

I en studie av potensielt misbruk hos mennesker, førte akutt administrering av cannabidiol til ikke-avhengige voksne rekreasjonsbrukere av psykoaktive stoffer, i terapeutiske doser og høyere doser til små responser på positive subjektive mål som Drug Liking og Take Drug Again. Sammenlignet med dronabinol (syntetisk THC) og alprazolam har cannabidiol lavt misbrukspotensial.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med cannabidiol i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av anfall i forbindelse med LGS, DS og TSC (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Studien GWPCARE6, utført hos pasienter med TSC, inkluderte 8 barn mellom 1 og 2 år på tvers av alle behandlingsgrupper. Selv om dataene er begrensede var observert behandlingseffekt og tolerabilitet tilsvarende det som ble sett hos pasienter i alderen 2 år og oppover. Imidlertid har ikke effekt, sikkerhet og farmakokinetikk hos barn < 2 år blitt fastslått (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Cannabidiol opptas raskt i plasma, og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 2,5–5 timer ved steady state.

Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 2-4 dager med administrering to ganger daglig, basert på konsentrasjonen før ny administrering (C_{trough}). Den raske oppnåelsen av steady state er relatert til den flerfasede eliminasjonsprofilen til legemidlet, der den terminale eliminasjonen representerer bare en liten fraksjon av legemidlets clearance.

I studier med friske frivillige førte samtidig inntak av cannabidiol (750 eller 1500 mg) og et kaloririkt måltid med høyt fettinnhold, til økt absorpsjonsgrad og -hastighet (5 ganger høyere C_{max} og 4 ganger høyere AUC) og reduserte den totale eksponeringsvariabiliteten sammenlignet med fastende tilstand hos friske frivillige. Selv om effekten er noe mindre for et fettfattig/kalorifattig måltid, er økningen i eksponering fremdeles markant (4 ganger høyere C_{max}, 3 ganger høyere AUC). Cannabidiol tatt sammen med kumelk ga dessuten økning i eksponering med ca. 3 ganger høyere C_{max} og 2,5 ganger høyere AUC. Cannabidiol tatt sammen med alkohol ga også økt eksponering for cannabidiol, med 63 % høyere AUC.

I de randomiserte, kontrollerte studiene ble ikke tidspunkt for cannabidiol-dosen i relasjon til måltider begrenset. Hos pasienter viste det seg også at et fettrikt måltid økte biotilgjengeligheten av cannabidiol (med 3 ganger). Denne økningen var moderat når det var usikkerhet rundt prandial status, dvs. en 2,2 gangers økning i den relative biotilgjengeligheten.

For å minimere den variable biotilgjengeligheten av cannabidiol hos den individuelle pasienten, bør administrering av cannabidiol standardiseres når det gjelder matinntak, inklusive en ketogen diett (fettrikt måltid) dvs., Epidyolex bør konsekvent tas med eller uten mat. Ved inntak sammen med mat bør man, hvis mulig, spise mat med lik sammensetning.

Distribusjon

In vitro var > 94 % av cannabidiol og fase I-metabolittene bundet til plasmaproteiner med forbindelser som bindes hovedsakelig til humant serumalbumin.
Tilsynelatende distribusjonsvolum etter inntak av oral dose var høyt hos friske frivillige (20,963 liter til 42,849 liter) og høyere enn kroppens totale vanninnhold, noe som tyder på at cannabidiol har en omfattende distribusjon.

Biotransformasjon og eliminasjon

Halveringstiden til cannabidiol i plasma var 56-61 timer etter administrering til voksne frivillige to ganger daglig i 7 dager.

Metabolisme
Cannabidiol gjennomgår omfattende metabolisering i leveren via CYP450-enzymer og UGT-enzymene. De viktigste CYP450-isoformene bak fase I-metaboliseringen av cannabidiol, er CYP2C19 og CYP3A4. De viktigste CYP450-isoformene bak fase II-konjugeringen av cannabidiol er UGT1A9 og UGT2B7.
Studier med friske frivillige viste at det ikke var store forskjeller i plasmaeksponering for cannabidiol hos middels raske metaboliserere og ultraraske metaboliserere, sammenlignet med raske metaboliserere.
Fase I-metabolittene som er identifisert i standard *in vitro*-analyser, er 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD og 6-OH-CBD (en mindre viktig sirkulerende metabolitt).
Etter flere doser cannabidiol er plasmakonsentrasjonen av metabolitten 7-OH-CBD (aktiv i en preklinisk anfallsmodell) hos mennesker, lavere enn konsentrasjonen av den opprinnelige forbindelsen cannabidiol (~ 40 % av CBD-eksponeringen) basert på AUC.

Eliminasjon
Plasmaclearance av cannabidiol etter en enkeltdose cannabidiol på 1500 mg, er omtrent 1111 l/t.
Cannabidiol metaboliseres hovedsakelig i lever og tarm og utskilles hovedsakelig via feces. Utskillelse av uendret legemiddel gjennom nyrene er en mindre viktig eliminasjonsvei.
Sannsynligvis interagerer ikke cannabidiol med de viktigste renale og hepatiske transportproteinene på en måte som vil resultere i relevante legemiddelinteraksjoner.

Linearitet

C_{max} og AUC til cannabidiol er nesten doseproporsjonal over det terapeutiske doseringsområdet (10-25 mg/kg/dag). Etter en enkeltdose øker eksponeringen over området 750-6000 mg mindre enn doseproporsjonalt, noe som tyder på at cannabidiol kan ha mettbar absorpsjon. Bruk av flere doser hos TSC-pasienter indikerte også at absorpsjonen mettes ved doser over 25 mg/kg/dag.

Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

Effekt av alder, vekt, kjønn, etnisitet
Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste at alder, kroppsvekt, kjønn eller etnisitet ikke hadde kliniske relevante effekter på eksponeringen for cannabidiol.

Eldre
Farmakokinetikken til cannabidiol er ikke undersøkt hos forsøkspersoner eldre enn 74 år.

Pediatrisk populasjon
Farmakokinetikken til cannabidiol er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter yngre enn 2 år.

Et lite antall pasienter yngre enn 2 år som hadde behandlingsresistent epilepsi (inkludert TSC, LGS og DS), har vært eksponert for cannabidiol i kliniske studier og i et Expanded Access Program.

Nedsatt nyrefunksjon
Det ble ikke observert effekter på C_{max} eller AUC til cannabidiol etter administrering av en enkeltdose cannabidiol 200 mg til personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Pasienter med terminal nyresykdom ble ikke studert.

Nedsatt leverfunksjon
Det ble ikke observert effekter på eksponeringen for cannabidiol eller metabolitter etter administrering av en enkeltdose cannabidiol på 200 mg til personer med lett nedsatt leverfunksjon.

Personer med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon hadde høyere plasmakonsentrasjon av cannabidiol (omtrent 2,5-5,2 ganger høyere AUC enn friske personer med normal leverfunksjon). Cannabidiol må brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. En lavere startdose anbefales hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosetitreringen bør utføres som angitt under pkt. 4.2.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved LGS

Hos pasienter med LGS indikerte farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) populasjonsmodellering at det foreligger en sammenheng mellom eksponering og effekt når det gjelder sannsynligheten for å oppnå ≥ 50 % redusert hyppighet av fallanfall på tvers av det testede doseringsområdet for cannabidiol (0 [placebo], 10 og 20 mg/kg/dag). Det var en signifikant positiv korrelasjon mellom beregnet AUC for cannabidiol og sannsynligheten for en respons på ≥ 50 %. Også analysen av responderraten viste en korrelasjon mellom forholdet eksponering/respons for den aktive metabolitten til cannabidiol (7-OH-CBD). PK/PD-analyser viste også at systemisk eksponering for cannabidiol var korrelert med noen bivirkninger, nemlig forhøyet ALAT, ASAT, diaré, fatigue, GGT, nedsatt appetitt, utslett og somnolens (se pkt. 4.8). Klobazam (separat analyse) var en signifikant kovariat som gjorde at sannsynligheten for at GGT økte, den for nedsatt appetitt ble redusert og den for somnolens økte.

Ved TSC

Hos TSC-pasienter finnes det ikke noe eksponering/respons-forhold basert på effektendepunkter, da de evaluerte dosene befinner seg på den øvre delen av dose/respons-forholdet. Imidlertid ble det fastslått et eksponering/respons-forhold for metabolitten 7-OH-CBD i forbindelse med økning av ASAT. Ingen andre PK/PD-forhold med sikkerhetsendepunkter ble identifisert for CBD eller dens metabolitter.

Legemiddelinteraksjonsstudier

In vitro-undersøkelse av legemiddelinteraksjoner
Cannabidiol er et substrat for CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 og UGT2B7.
In vitro-data tyder på at cannabidiol er en hemmer av aktivitet for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 og UGT2B7 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Metabolitten 7-karboksy-cannabidiol (7-COOH-CBD) er en hemmer av UGT1A1-, UGT1A4- og UGT1A6-mediert aktivitet *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner (se også pkt. 4.5).

Cannabidiol induserer CYP1A2- og CYP2B6-mRNA-ekspresjon *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. En *in vivo*-studie med koffein viste at cannabidiol ikke induserer CYP1A2 *in vivo*.

Cannabidiol og metabolitten 7-OH-CBD interagerer ikke med de viktigste renale og hepatiske opptakstransportørene og medfører sannsynligvis ikke relevante legemiddelinteraksjoner: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 og OATP1B3. Cannabidiol er ikke et substrat for en hemmer av hjerneopptakstransportørene OATP1A2 og OATP2B1. *In vitro* er ikke cannabidiol og 7-OH-CBD substrater for eller hemmere av efflukstransportørene P-gp/MDR1, BCRP eller BSEP. *In vivo*-data med everolimus viste at cannabidiol kan påvirke P-gp-mediert intestinal effluks av et P-gp-substrat (se pkt. 4.5), men cannabidiol verken hemmet eller induserte CYP3A4 basert på en *in vivo*-studie av midazolam. Metabolitten 7-COOH-CBD er et P-gp/MDR1-substrat og har potensial til å hemme BCRP, OATP1B3 og OAT3.

In vivo-undersøkelse av legemiddelinteraksjoner
Legemiddelinteraksjonsstudier med antiepileptika
Potensielle interaksjoner mellom cannabidiol (750 mg to ganger daglig til friske frivillige og 20 mg/kg/dag til pasienter) og andre antiepileptika ble undersøkt i legemiddelinteraksjonsstudier med friske frivillige personer og pasienter, samt i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av plasmakonsentrasjoner av legemidler i placebokontrollerte studier ved behandling av pasienter med LGS.

Kombinasjonen av cannabidiol og klobazam førte til økt eksponering for den aktive metabolitten N-desmetylklobazam uten noen effekt på klobazam-nivåer. Eksponeringen for cannabidiol ble ikke merkbart påvirket av klobazam, men nivået av den aktive metabolitten 7-OH-CBD økte ved bruk av denne kombinasjonen. Dosejustering av cannabidiol eller klobazam kan derfor være nødvendig.

Samtidig administrering av cannabidiol og everolimus førte til en økning i everolimus-eksponering. Dosejusteringer og legemiddelovervåking av everolimus kan derfor være nødvendig når everolimus og cannabidiol brukes samtidig.

In vivo-interaksjoner for klobazam, everolimus og andre samtidig administrerte antiepileptika er oppsummert i tabellen nedenfor.

Tabell 7: Legemiddelinteraksjoner mellom cannabidiol og samtidig brukte antiepileptika

Samtidig brukte antiepileptika	Innvirkningen av antiepileptika på cannabidiol	Innvirkningen av cannabidiol på antiepileptika
Klobazam	Ingen effekt på cannabidiolnivå. Interaksjon fører til økt eksponering for den aktive metabolitten 7-OH-CBD i studier med friske frivillige. [a]	Ingen effekt på klobazamnivå. Interaksjon fører til omtrent 3 ganger høyere eksponering for metabolitten N-desmetylklobazam. [b]
Valproat	Ingen effekt på CBD eller dets metabolitter	Ingen effekt på eksponering for valproinsyre eller den antatt hepatotoksiske metabolitten 2-propyl-4-pentensyre (4-ene-VPA).
Stiripentol	Ingen effekt på cannabidiolnivå. Interaksjon førte til redusert (omtrent 30 %) C_{max} og AUC for den aktive metabolitten 7-OH-CBD i studier utført med friske frivillige og pasienter med epilepsi.	Interaksjon førte til omtrent 28 % økning i C_{max} og 55 % økning i AUC i en studie med friske frivillige, og 17 % økning i C_{max} og 30 % økning i AUC hos pasienter.
Everolimus	Effekten av everolimus på cannabidiol har ikke blitt vurdert.	Samtidig administrering av cannabidiol (12,5 mg/kg to ganger daglig) med everolimus (5 mg) førte til en økning i everolimus-eksponering på ca. 2,5 ganger for både C_{max} og AUC i en studie med friske frivillige.

[a] gjennomsnittlig økning på 47 % i AUC og 73 % i C_{max}
[b] basert på C_{max} og AUC

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagenisitet og karsinogenitet

I en 2 års karsinogenitetsstudie på mus økte oral administrering av Epidyolex (0 [vann], 0 [vehikkel], 30, 100 eller 300 mg/kg/dag) forekomsten av benigne hepatocellulære adenomer hos hannmus ved alle doser som ble testet, og hos hunnmus ved den høyeste dosen som ble testet. Ved den høyeste dosen som ble evaluert, var plasmaeksponeringene (AUC) hos mus omkring 7 ganger høyere enn den forventede eksponeringen hos mennesker ved en dose på 25 mg/kg/dag.

En studie av det karsinogene potensialet til cannabidiol hos rotter har ikke blitt utført.

Gentoksisitetsstudier har ikke detektert mutagen eller klastogen aktivitet.

Reproduksjonstoksisitet

Det ble ikke observert bivirkninger på fertilitet eller reproduksjon hos hannrotter eller hunnrotter ved doser opptil 250 mg/kg/dag (omtrent 34 ganger høyere enn ved anbefalt maksimaldose til mennesker på 25 mg/kg/dag).

Studien av embryoføtal utvikling (EFD) utført på kaniner evaluerte doser på 50, 80 eler 125 mg/kg/dag. Dosenivå 125 mg/kg/dag induserte redusert føtal kroppsvekt og økte strukturvariasjoner hos fosteret forbundet med maternal toksisitet. Plasmakonsentrasjonen av cannabidiol hos mordyret ved dosenivå uten observerte bivirkninger (no observed adverse effect level – NOAEL) for embryoføtal utviklingstoksisitet hos kaniner, var lavere enn hos mennesker ved en dosering på 25 mg/kg/dag.

Hos rotter evaluerte EFD-studien doser på 75, 150 eller 250 mg/kg/dag Embryoføtal mortalitet ble observert ved høyeste dose, men ingen behandlingsrelaterte effekter på implantasjonstap ved minste eller middels doser. NOAEL var forbundet med en plasmaeksponering (AUC) hos mordyret som var omtrent 9 ganger høyere enn forventet eksponering hos mennesker ved en dosering på 25 mg/kg/dag.

En pre- og postnatal utviklingsstudie ble utført på rotter med doser på 75, 150 eller 250 mg/kg/dag. Redusert vekst, forsinket kjønnsmodning, atferdsendringer (nedsatt aktivitet) og bivirkninger på utvikling av reproduksjonsorganer hos hanner (små testikler på voksent avkom) samt fertilitet ble observert hos avkom ved doser ≥ 150 mg/kg/dag. NOAEL var forbundet med plasmakonsentrasjoner av cannabidiol hos mordyret som var omtrent 5 ganger høyere enn hos mennesker ved en dosering på 25 mg/kg/dag.

Toksisitet hos unge

Hos unge rotter resulterte administrering av cannabidiol i 10 uker (subkutane doser på 0 eller 15 mg/kg på postnatal dag [PND] 4-6, fulgt av oral administrering av 0, 100, 150 eller 250 mg/kg på PND 7-77) i økt kroppsvekt, forsinket kjønnsmodning hos hanner, nevrologiske effekter på atferd, redusert benmineraltetthet samt vakuoler i hepatocytter. En no-effect-dose ble ikke fastslått. Den laveste dosen som forårsaket utviklingstoksisitet hos unge rotter (15 mg/kg subkutant/100 mg/kg oralt), var forbundet med eksponeringer for cannabidiol (AUC) som var omtrent 8 ganger høyere enn hos mennesker ved 25 mg/kg/dag.
I en annen studie ble cannabidiol administrert til unge rotter på PND 4-21 (som en subkutan injeksjon) og på PND 22-50 (som en intravenøs injeksjon). Et NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) på 15 mg/kg/dag ble fastslått.

Misbruk

Dyrestudier relatert til misbruk viser at cannabidiol ikke gir cannabinoid-lignende atferdsrespons, heller ikke ved generalisering til delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) i en sammenligningsstudie. Cannabidiol fører heller ikke til at dyr selvadministrerer, noe som tyder på at det ikke har belønningseffekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Raffinert sesamolje
Vannfri etanol
Sukralose (E955)
Jordbærsmak (omfatter benzylalkohol)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Skal brukes innen 12 uker etter åpnet flaske.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget glassflaske (type III) med barnesikret og forseglet skrulokk (polypropylen).

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige for Epidyolex 100 mg/ml mikstur, oppløsning:

100 ml (1 × 100 ml flaske) med 2 × 5 ml og 2 × 1 ml kalibrerte oralsprøyter (HDPE-stempel og polypropylensylinder) og to flaskeadaptere (LDPE).

300 ml (3 × 100 ml flasker) med 2 × 5 ml og 2 × 1 ml kalibrerte oralsprøyter (HDPE-stempel og polypropylensylinder) og tre flaskeadaptere (LDPE).

5 ml-sprøytene har gradering hver 0,1 ml og 1 ml-sprøytene har gradering hver 0,05 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Nasogastriske sonder laget av silikon, med en lengde på over 50 cm og maksimal lengde 125 cm og diameter på mer enn 5 FR og maksimalt 12 FR, kan brukes. Nasogastriske sonder laget av silikon, på 50 cm eller kortere og 5 FR eller mindre i diameter, skal unngås. Gastriske sonder laget av silikon, med en lengde på 0,8 til 4 cm og en diameter på 12 FR til 24 FR, kan brukes. Sonder laget av polyvinylklorid og polyuretan skal ikke brukes.
Etter administrasjon skal den enterale ernæringssonden skylles minst én gang med romtemperert vann. Hvis det administreres mer enn ett legemiddel, skal sonden skylles mellom hvert legemiddel. Det anbefales et skyllevolum på ca. 5 ganger sondens primingvolum (med minst 3 ml for de

korteste/tynneste sondene til maksimalt 20 ml for de lengste/tykkeste sondene). Skyllevolumet må muligens tilpasses hos pasienter med væskerestriksjoner.
Enterale sonder med ENFit®-forbindelser krever bruk av ENFit-kompatible sprøyter og flaskeadaptere. For maksimal dosenøyaktiget skal det benyttes 1 ml sprøyter for doser på ≤ 1 ml.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1389/001
EU/1/19/1389/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2019

10. OPPDATERINGSDATO

05/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Mikstur, oppløsning – Kartong med 100 ml (1 × 100 ml flaske) mikstur, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epidyolex 100 mg/ml mikstur, oppløsning
cannabidiol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur, oppløsning, inneholder 100 mg cannabidiol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder raffinert sesamolje, etanol og jordbærsmak (omfatter benzylalkohol).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning
Én 100 ml flaske
To 1 ml oralsprøyter med flaskeadapter
To 5 ml oralsprøyter med flaskeadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Ubrukt legemiddel skal kastes 12 uker etter at flasken ble åpnet første gang.
Dato for første åpning:

____/_____/_____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1389/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

epidyolex

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Mikstur, oppløsning – Kartong med 300 ml (3 × 100 ml flasker) mikstur, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epidyolex 100 mg/ml mikstur, oppløsning
cannabidiol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur, oppløsning, inneholder 100 mg cannabidiol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder raffinert sesamolje, etanol og jordbærsmak (omfatter benzylalkohol).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning
3 × 100 ml flasker
To 1 ml oralsprøyter med flaskeadapter
To 5 ml oralsprøyter med to flaskeadaptere

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Ubrukt legemiddel skal kastes 12 uker etter at flasken ble åpnet første gang.
Dato for første åpning:

____/_____/_____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1389/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

epidyolex

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epidyolex 100 mg/ml mikstur, oppløsning
cannabidiol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur, oppløsning, inneholder 100 mg cannabidiol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder raffinert sesamolje, etanol og jordbærsmak (omfatter benzylalkohol).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Ubrukt legemiddel skal kastes 12 uker etter at flasken ble åpnet første gang.
Dato for første åpning:
____/_____/_____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1389/001 (pakning med 1 × 100 ml flaske)
EU/1/19/1389/002 (pakning med 3 × 100 ml flasker)

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Epidyolex 100 mg/ml mikstur, oppløsning
cannabidiol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Epidyolex er og hva det brukes mot
2. Hva du eller pasienten må vite før du eller pasienten bruker Epidyolex
3. Hvordan du eller pasienten bruker Epidyolex
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Epidyolex
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Epidyolex er og hva det brukes mot

Epidyolex inneholder cannabidiol, et legemiddel som kan brukes til behandling av epilepsi, en tilstand som innebærer anfall eller kramper.

Epidyolex blir brukt i kombinasjon med klobazam eller med klobazam og andre legemidler mot epilepsi, for å behandle anfall i forbindelse med to sjeldne tilstander som kalles Dravets syndrom og Lennox-Gastaut syndrom. Det kan brukes hos voksne, ungdom og barn fra og med 2 år.

Epidyolex brukes også i kombinasjon med andre antiepileptika (legemidler mot epilepsi) for å behandle krampeanfall som forekommer ved en genetisk lidelse kalt tuberøs sklerose-kompleks (TSC). Det kan brukes av voksne, ungdom og barn fra og med 2 år.

2. Hva du eller pasienten må vite før du eller pasienten bruker Epidyolex

Bruk ikke Epidyolex
- dersom du er allergisk overfor cannabidiol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom legen fastslår at du har visse unormale blodverdier for leveren

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker Epidyolex eller under behandlingen:
- dersom du har eller har hatt leverproblemer, siden det er mulig legen vil endre dosen av Epidyolex eller avgjør at Epidyolex ikke er egnet for deg.
  Legen vil kanskje ta blodprøver for å sjekke leveren din før du begynner med dette legemidlet og under behandlingen, siden Epidyolex kan forårsake leverproblemer. Dersom leveren din ikke fungerer slik den skal, må kanskje behandlingen avsluttes.
- dersom du merker uvanlige endringer i humør eller atferd eller har tanker om å begå selvmord eller skade deg selv. **Kontakt lege eller oppsøk legevakt umiddelbart** (se pkt. 4)**.**

- Epidyolex kan gjøre deg søvnig. Du må ikke kjøre bil, bruke maskiner eller utføre aktiviteter som krever årvåkenhet og høy kontroll, som sykling, inntil du vet hvordan Epidyolex påvirker deg.
- dersom du brått slutter å bruke Epidyolex.
- dersom du får anfall oftere eller du får et alvorlig anfall mens du bruker Epidyolex. **Kontakt lege eller oppsøk legevakt umiddelbart.**
- dersom du opplever vekttap eller ikke klarer å legge på deg. Legen vil følge med på vekten din og vurdere om behandlingen med Epidyolex skal fortsette.

Barn og ungdom
Epidyolex er ikke anbefalt til bruk hos barn yngre enn 2 år.

Andre legemidler og Epidyolex
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Å kombinere Epidyolex med visse andre legemidler kan føre til bivirkninger, kan innvirke på hvordan de andre legemidlene virker eller kan innvirke på hvordan Epidyolex virker. Du må ikke begynne eller slutte med andre legemidler uten å snakke med lege eller apotek først.
Informer legen hvis du tar noen av følgende legemidler, siden dosen kanskje må justeres:
- andre legemidler mot epilepsi, som karbamazepin, klobazam, lamotrigin, lorazepam, fenytoin, stiripentol og valproat, som brukes mot anfall/kramper
- andre legemidler som brukes til behandling av TSC, inkludert everolimus eller takrolimus
- legemidler for behandling av syrerefluks (halsbrann eller sure oppstøt), som omeprazol
- mitotan (et legemiddel for behandling av svulster i binyrene)
- morfin eller diflusinal (smertestillende legemidler)
- efavirenz (et legemiddel mot hiv/aids)
- teofyllin (et legemiddel mot astma)
- koffein (et legemiddel som brukes til babyer som trenger hjelp til å puste)
- propofol (et bedøvelsesmiddel som brukes under kirurgi)
- simvastatin, fenofibrat, gemfibrozil (kolesterolsenkende legemidler)
- enzalutamid (et legemiddel mot prostatakreft)
- bupropion (et legemiddel som brukes ved røykestopp eller mot fedme)
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) (et plantebasert legemiddel som brukes mot lett depresjon)
- legemidler mot bakterieinfeksjoner, som rifampin, klaritromycin og erytromycin

Inntak av Epidyolex sammen med mat
Bruk alltid Epidyolex nøyaktig slik legen har fortalt deg og ta det konsekvent enten med eller uten mat, inkludert fettholdige måltider (f.eks. ved en ketogen diett). Hvis du tar Epidyolex sammen med mat, bør du, hvis mulig, spise samme type måltid (f.eks. omtrent samme fettinnhold). (Se også pkt. 3, Hvordan du eller pasienten bruker Epidyolex).

Graviditet, amming og fertilitet
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør ikke ta Epidyolex mens du er gravid med mindre legen bestemmer at fordelene oppveier for den mulige risikoen.
Du bør ikke amme mens du bruker Epidyolex, siden Epidyolex trolig utskilles i brystmelken.

Kjøring og bruk av maskiner
Snakk med lege om å kjøre bil og bruke maskiner eller delta i aktiviteter som sykling eller idrett, siden du eller pasienten kan føle seg søvnig etter å ha tatt dette legemidlet.
Du må ikke kjøre bil, bruke maskiner eller utføre aktiviteter som krever årvåkenhet og høy kontroll, inntil det er avklart at din evne til å utføre slike aktiviteter, ikke er påvirket.

Epidyolex inneholder sesamolje, alkohol (etanol), jordbærsmak (omfatter benzylalkohol).
Epidyolex inneholder raffinert sesamolje som i sjeldne tilfeller forårsaker alvorlige allergiske reaksjoner.

Hver ml med Epidyolex inneholder 79 mg etanol. Dette tilsvarer 10 % v/v vannfri etanol, dvs. opptil 691,3 mg etanol per maksimale enkeltdose Epidyolex (12,5 mg/kg) for en voksen som veier 70 kg (9,9 mg etanol/kg). For en voksen som veier 70 kg, tilsvarer dette 17 ml øl eller 7 ml vin per dose.

Dette legemidlet inneholder 0,0003 mg/ml benzylalkohol. Dette tilsvarer 0,0026 mg per maksimale Epidyolex-dose (12,5 mg/kg Epidyolex per dose for en voksen person som veier 70 kg). Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du eller pasienten bruker Epidyolex

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Epidyolex er en mikstur, oppløsning (en væske som skal svelges). Lege eller apotek vil fortelle deg hvor mye (hvor mange ml) Epidyolex du skal ta hver dag, hvor mange ganger daglig du skal ta det og hvilken sprøyte du skal bruke til din dose (1 ml eller 5 ml).

Legen vil beregne dosen på bakgrunn av kroppsvekten din. Du skal kanskje starte på en lav dose som legen gradvis øker over tid. Kontakt lege dersom du er usikker på dosen eller dersom du tror dosen bør endres.

Inntak av Epidyolex sammen med mat kan øke mengden av legemiddel som tas opp i kroppen. Du bør så langt det lar seg gjøre, være konsekvent når det gjelder Epidyolex og mat. Ta Epidyolex enten med eller uten mat, og i henhold til din daglige rutine, slik at du får samme effekt hver gang. Hvis du tar Epidyolex sammen med mat, bør du, hvis mulig, spise samme type måltid (f.eks. omtrent samme fettinnhold).

Om nødvendig kan Epidyolex tas via nasogastrisk sonde eller gastrostomisonde. Legen vil gi deg instruksjoner om hvordan du gjør dette. Spør lege eller apotek hvis du er usikker.

Informer lege dersom du har leverproblemer, siden legen kanskje må justere dosen.

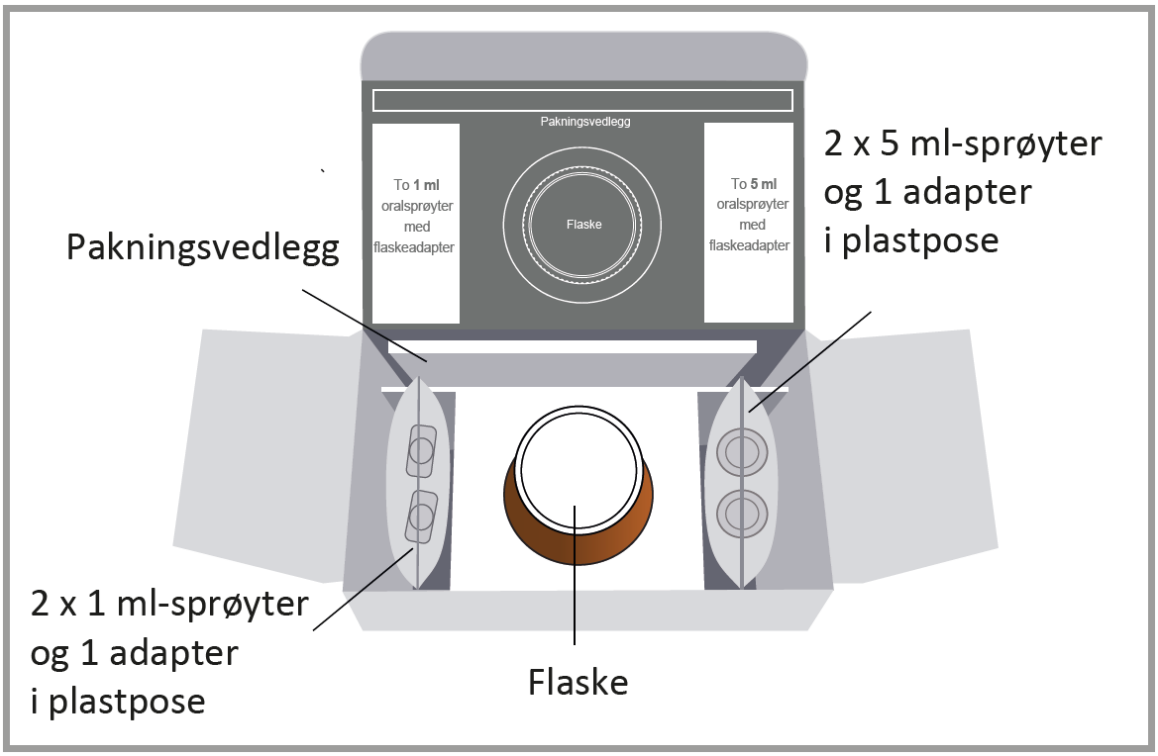
Du må ikke redusere dosen eller slutte å bruke dette legemidlet uten at legen har bedt deg om det.

<u>Bruksanvisning for oral bruk av Epidyolex</u>

Pakningen med 1 flaske inneholder følgende:
- flaske med Epidyolex mikstur, oppløsning
- en plastpose som inneholder to 1 ml oralsprøyter og en flaskeadapter
- en plastpose som inneholder to 5 ml oralsprøyter og en flaskeadapter

Pakningen med 3 flasker inneholder følgende:
- tre flasker med Epidyolex mikstur, oppløsning
- en plastpose som inneholder to 1 ml oralsprøyter og en flaskeadapter
- en plastpose som inneholder to 5 ml oralsprøyter og to flaskeadaptere

Det medfølger en ekstra sprøyte av hver størrelse i tilfelle den første blir ødelagt eller mistet. For pakningen med 3 flasker er det nødvendig med alle tre adapterne fra begge sprøytepakningene.



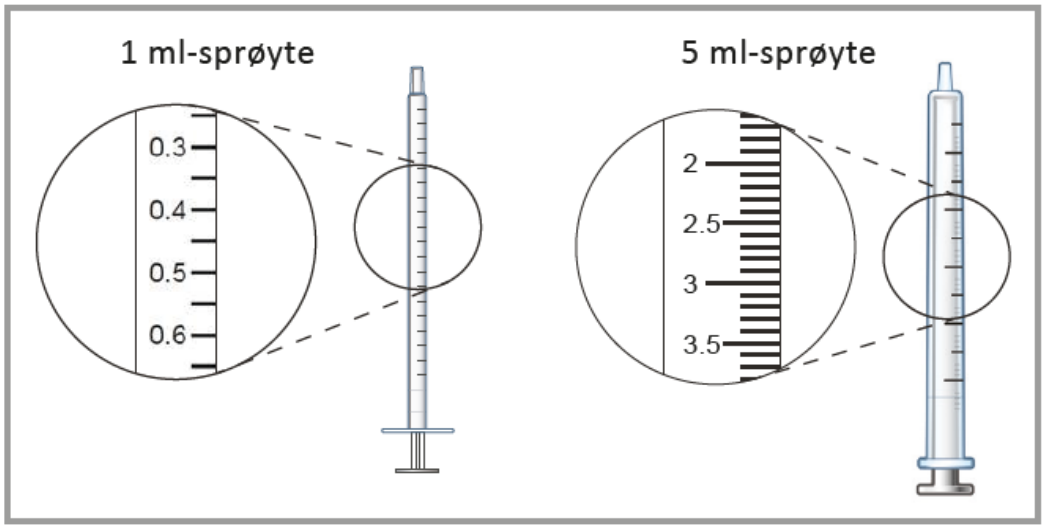
Bildet ovenfor er kun illustrerende.

1. Åpne plastposen som inneholder den riktige oralsprøyten for oppmåling av dosen din.

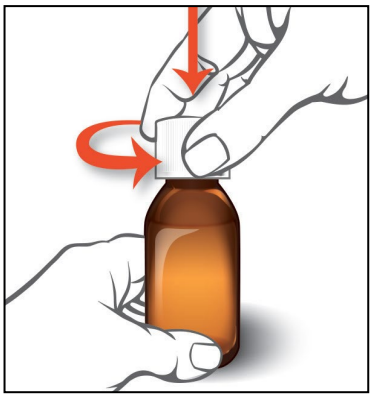
   - Dersom dosen din er **1 ml (100 mg) eller mindre,** skal du bruke 1 ml-sprøyten (den minste).
   - Dersom dosen din er **mer enn 1 ml (100 mg)**, skal du bruke 5 ml-sprøyten (den største).

   - Dersom dosen din er **mer enn 5 ml (500 mg)**, må du bruke 5 ml-sprøyten (den største) flere ganger. I så fall må du følge nøye med på hvor mange ganger du har fylt sprøyten (f.eks. ved å notere ned hver 5 ml dose), slik at du tar riktig dose.

Det er viktig at du bruker den riktige oralsprøyten til å måle opp dosen din. Lege eller apotek vil fortelle deg hvilken sprøyte du skal bruke, avhengig av dosen som er forskrevet.
Posen som inneholder de andre sprøytene og adapteren, skal kastes i henhold til instruksjoner fra lege eller apotek, såfremt ikke lege eller apotek ber deg beholde begge sprøyter inntil du har fått siste dose. Hvis du får foreskrevet en pakning med 3 flasker, må du ta vare på alle tre adapterne.

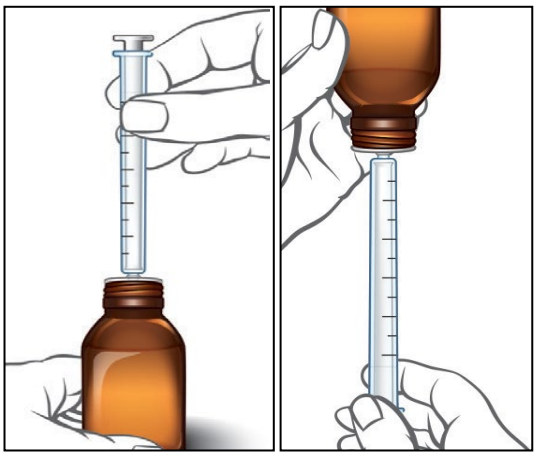


2. Fjern den barnesikrede flaskekorken ved å trykke ned korken samtidig som du skrur korken mot klokken.



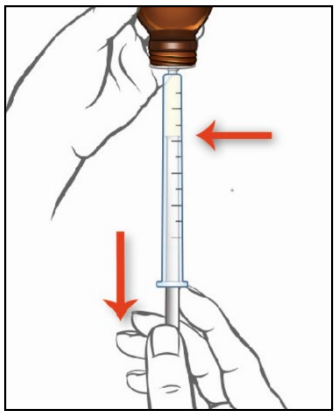
3. Press flaskeadapteren godt ned i flaskehalsen, og sjekk at den er helt på plass. Adapteren kan falle ut og forårsake kvelning dersom den ikke er skjøvet helt på plass.

4. Før tuppen til den riktige oralsprøyten helt inn i flaskeadapteren, og med oralsprøyten på plass snur du flasken opp-ned.

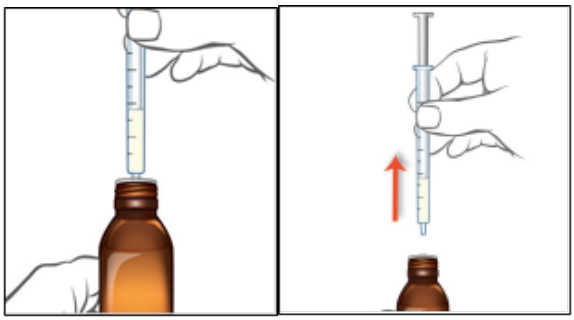


5. Trekk sprøytesylinderen langsomt tilbake, slik at det nødvendige volumet (antall ml) mikstur trekkes inn i sprøyten. Plasser stempelenden på linje med riktig volummarkering, som vist på tegningen.

   Dersom det er en luftboble i sprøyten, skal væsken skyves tilbake i flasken mens flasken holdes opp-ned. Gjenta deretter trinn 5 til boblen er borte.

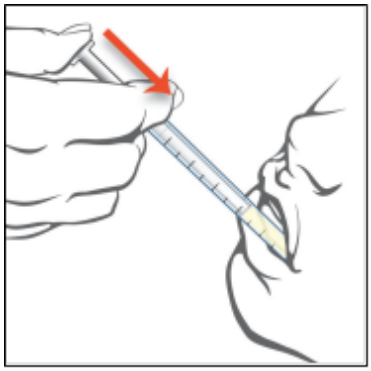


6. Snu flasken riktig vei, og fjern forsiktig oralsprøyten fra adapteren.



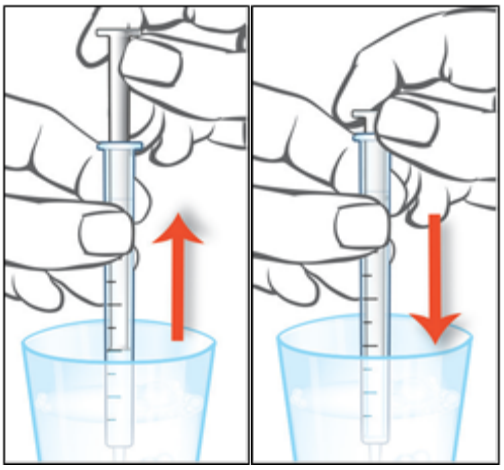
7. Plasser tuppen til oralsprøyten inne i munnen, mot kinnet, og skyv stempelet forsiktig inn, slik at legemidlet sprøytes ut. Ikke bruk kraft på stempelet, og ikke sikt bak i munnen eller mot svelget med sprøytetuppen.

   Dersom dosen er mer enn 5 ml, gjentas trinn 4 til 7 med den 5 ml oralsprøyten inntil resten av dosen er tatt.



8. Skru den barnesikrede korken på flasken igjen ved å skru korken med klokken. Du behøver ikke å fjerne flaskeadapteren siden korken kan skrus fast på den.

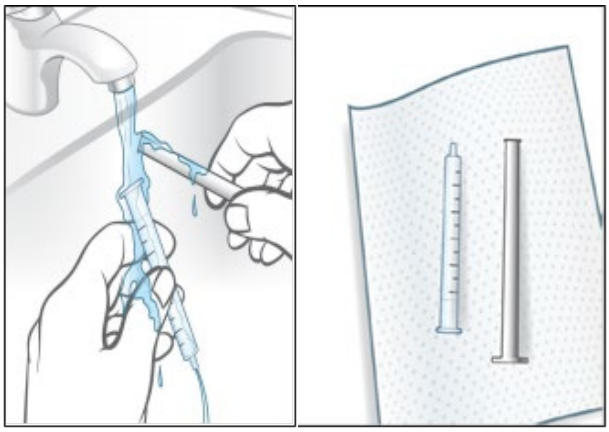
9. Fyll en kopp med varmt såpevann, og skyll oralsprøyten ved å skyve stempelet ut og inn.



10. Trekk stempelet helt ut av sprøyten, og skyll begge deler under springen. Oralsprøyten må ikke vaskes i oppvaskmaskin.

    Rist vannet av stempelet og sprøyten, og la delene lufttørke til neste gang de skal brukes. Sørg for at oralsprøyten er helt tørr før den brukes neste gang. Dersom det kommer vann inn i flasken, kan miksturen bli uklar.

    Miksturen virker like bra selv om den har blitt uklar i flasken. Fortsett å bruke legemidlet som vanlig.



Dersom du eller pasienten tar for mye av Epidyolex
Dersom du har tatt mer Epidyolex enn du skulle, må du informere lege eller apotek umiddelbart eller kontakte nærmeste legevakt. Ta med deg legemidlet.
Tegn på at du har tatt mer Epidyolex enn du skulle omfatter diaré og søvnighet.
Dersom du eller pasienten har glemt å ta Epidyolex
Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose til vanlig tid. Dersom du glemmer mange doser, må du snakke med lege om hvor stor dose du skal ta.
Dersom du eller pasienten avbryter behandling med Epidyolex
Du må ikke redusere dosen eller slutte å bruke Epidyolex uten å snakke med legen først. Legen vil forklare hvordan du gradvis slutter å bruke Epidyolex.
Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være **svært alvorlige**:

- Høyt nivå av leverenzymer (forhøyede transaminaser) er sett ved blodprøver fra pasienter som bruker Epidyolex. Det kan være tegn på leverskade.
- Personer som bruker dette legemidlet, kan få tanker om å begå selvmord eller å skade seg selv. Kontakt lege dersom du på noe tidspunkt får slike tanker.

Du kan få følgende bivirkninger av dette legemidlet. Informer legen dersom du får noe av følgende:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- døsighet eller søvnighet
- diaré
- nedsatt appetitt
- feber
- oppkast
- tretthet

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 100 personer):

- blodprøver som viser økte nivåer av visse leverenzymer
- krampeanfall
- dårlig humør (irritabel, aggressiv)
- utslett
- mangel på energi
- hoste
- lungebetennelse
- vekttap
- kvalme
- urinveisinfeksjon

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Epidyolex

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dersom det er mikstur igjen i flasken mer enn 12 uker etter at den ble åpnet første gang, skal du ikke bruke den.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Epidyolex
- Virkestoffet er cannabidiol. Hver ml Epidyolex mikstur, oppløsning, inneholder 100 mg cannabidiol.
- Andre innholdsstoffer er raffinert sesamolje, vannfri etanol, sukralose og jordbærsmak (omfatter benzylalkohol)

Hvordan Epidyolex ser ut og innholdet i pakningen
Epidyolex er en klar, fargeløs til gul mikstur, oppløsning. Legemidlet leveres i en ravfarget glassflaske med barnesikret skrulokk.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige for Epidyolex:

100 ml (1 × 100 ml flaske) med 2 × 5 ml og 2 × 1 ml kalibrerte oralsprøyter og to flaskeadaptere.

300 ml (3 × 100 ml flasker) med 2 × 5 ml og 2 × 1 ml kalibrerte oralsprøyter og tre flaskeadaptere.

5 ml-sprøytene har gradering for hver 0,1 ml, og 1 ml-sprøyten har gradering hver 0,05 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland
e-post: medinfo-int@jazzpharma.com

Tilvirker

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Nederland
e-post: medinfo-int@jazzpharma.com

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +31 207176898	**Lietuva** Tel: +353 1 968 1631
България Тел.: +353 1 968 1631	**Luxembourg/Luxemburg** Tél/Tel: +31 207176898
Česká republika Tel: +353 1 968 1631	**Magyarország** Tel.: +353 1 968 1631
Danmark Tlf: +45 69918419	**Malta** Tel: +353 1 968 1631
Deutschland Tel: +49(0)3022957821	**Nederland** Tel: +31 207176898
Eesti Tel: +353 1 968 1631	**Norge** Tlf: +353 1 968 1631
Ελλάδα Τηλ: +353 1 968 1631	**Österreich** Tel: +353 1 968 1631

España Jazz Pharmaceuticals Iberia, S.L. Tel: +34 914142493	**Polska** Tel.: +353 1 968 1631
France Exploitant : Jazz Pharmaceuticals France SAS Tél: +33 176728925	**Portugal** Tel: +351 308805626
Hrvatska Tel: +353 1 968 1631	**România** Tel: +353 1 968 1631
Ireland Tel: +353 1 968 1631	**Slovenija** Tel: +353 1 968 1631
Ísland Sími: +353 1 968 1631	**Slovenská republika** Tel: +353 1 968 1631
Italia Jazz Healthcare Italy S.r.l. Tel: +39 (0)800959164	**Suomi/Finland** Puh/Tel: +353 1 968 1631
Κύπρος Τηλ: +353 1 968 1631	**Sverige** Tel: +46 406688521
Latvija Tel: +353 1 968 1631	**United Kingdom (Northern Ireland)** Tel: +44 8081890387 (toll free)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert 05/2023.

Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.