ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera:

79 mg etanolu bezwodnego

736 mg oleju sezamowego rafinowanego

0,0003 mg alkoholu benzylowego

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Epidyolex jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (ang. tuberous sclerosis complex, TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego Epidyolex powinien wprowadzać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu padaczki.

Dawkowanie

LGS i DS

Zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po pierwszym tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę). Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę).

Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania (patrz punkt 4.4).

TSC

Zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po tym czasie dawkę należy zwiększyć do dawki 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę), a także ocenić odpowiedź kliniczną i tolerancję leczenia. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dalej zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) aż do maksymalnej zalecanej dawki 12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę).

Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 25 mg/kg mc./dobę, należy podejmować z uwzględnieniem indywidualnej korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące dawek w przypadku LGS, DS i TSC podsumowano w poniższej tabeli:

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawek

	Zespół Lennoxa-Gastauta (LGS) i zespół Dravet (DS)	**Zespół stwardnienia guzowatego (TSC)**
Dawka początkowa – pierwszy tydzień	2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)	
Drugi tydzień	Dawka podtrzymująca 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę)	5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę)
Dalsze dobieranie dawki, jeśli właściwe (etapy zwiększenia)	cotygodniowe zwiększenia dawki o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg/dobę)	
Maksymalna zalecana dawka	10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę)	12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę)

Każde pudełko produktu leczniczego Epidyolex zawiera:

- Dwie strzykawki o pojemności 1 ml z podziałką co 0,05 ml (każdy przyrost między kreskami na podziałce o 0,05 ml odpowiada 5 mg kannabidiolu)
- Dwie strzykawki o pojemności 5 ml z podziałką co 0,1 ml (każdy przyrost między kreskami na podziałce o 0,1 ml odpowiada 10 mg kannabidiolu)

Jeśli obliczona dawka wynosi 100 mg (1 ml) lub mniej, należy użyć mniejszą strzykawkę doustną o pojemności 1 ml.
Jeśli obliczona dawka jest większa niż 100 mg (1 ml), należy użyć większą strzykawkę doustną o pojemności 5 ml.

Obliczoną dawkę należy zaokrąglić do najbliższego oznaczonego przyrostu objętości.

Dostosowanie dawki innych produktów leczniczych stosowanych w połączeniu z kannabidiolem
Potrzebę dostosowania dawki produktu z kannabidiolem lub równocześnie przyjmowanego produktu(-ów) leczniczego(-ych) powinien ocenić lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów kilkoma lekami przeciwpadaczkowymi (LPP), aby poradzić sobie z potencjalnymi interakcjami z innymi lekami (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Odstawienie produktu leczniczego
W przypadku konieczności odstawienia kannabidiolu dawkę należy stopniowo zmniejszać. W badaniach klinicznych odstawiano kannabidiol, zmniejszając dawkę o około 10% na dobę przez 10 dni. Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi może być wymagane wolniejsze lub szybsze zmniejszanie dawki według uznania lekarza przepisującego produkt leczniczy.

Pominięcie dawek
W przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek, nie należy ich uzupełniać. Dawkowanie należy wznowić zgodnie z istniejącym schematem leczenia. Jeśli pominięto dawki przekraczające 7 dni, należy ponownie przeprowadzić dobieranie dawki terapeutycznej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Badania kliniczne stosowania kannabidiolu w leczeniu LGS, DS i TSC nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku powyżej 55 lat, aby ustalić, czy nie występuje u nich inna odpowiedź niż u młodszych pacjentów.

Zasadniczo, dobór dawki dla pacjenta w podeszłym wieku powinien być ostrożny, zwykle należy rozpocząć od dolnego końca zakresu dawkowania, ze względu na częstsze występowanie zmniejszonej czynności wątroby, nerek lub serca oraz współistniejącą chorobę lub równoczesne stosowanie innego leku (patrz punkt 4.4, „Uszkodzenie komórek wątroby" i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Kannabidiol można podawać pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bez konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2). Brak doświadczenia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Nie wiadomo, czy kannabidiol można usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby
Kannabidiol nie wymaga dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa i Pugha).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa i Pugha) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugha) (patrz punkty 4.3 i 4.4). Zaleca się stosowanie u nich mniejszej dawki początkowej. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzić zgodnie ze szczegółowymi informacjami podanymi w tabeli poniżej.

Tabela 2: Dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	Dawka początkowa u pacjentów z LGS, DS i TSC	Dawka podtrzymująca u pacjentów z LGS i DS	Drugi tydzień u pacjentów z TSC	Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z LGS i DS	Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z TSC
Umiarkowane	1,25 mg/kg mc. dwa razy na dobę (2,5 mg/kg mc./dobę)	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)		5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę)	6,25 mg/kg mc. dwa razy na dobę (12,5 mg/kg mc./dobę)
Ciężkie	0,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (1 mg/kg mc./dobę)	1 mg/kg mc. dwa razy na dobę (2 mg/kg mc./dobę)		2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (4 mg/kg mc./dobę)*	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)*

*Jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby można rozważyć zastosowanie większych dawek kannabidiolu.

Dzieci i młodzież

LGS i DS
Produkt leczniczy Epidyolex nie ma zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Epidyolex u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat. Dane nie są dostępne.

TSC
Kannabidiol nie jest stosowany u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kannabidiolu u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat. Aktualne dane dotyczące pacjentów w wieku od 1 do 2 lat przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne
Pokarm może zwiększać stężenie kannabidiolu i dlatego należy go stosować konsekwentnie z lub bez pokarmu, w tym z dietą ketogenną. W przypadku przyjmowania leku z pokarmem należy, jeśli to możliwe, rozważyć przestrzeganie podobnego składu pokarmu (patrz punkt 5.2).

Zaleca się podawanie doustne, w razie potrzeby jednak dopuszczalne może być podawanie drogą dojelitową przez zgłębnik nosowo-żołądkowy i sondę gastrostomijną.

Więcej informacji na temat stosowania zgłębników i sond do karmienia, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Aktywność aminotransferaz ponad 3-krotnie przekraczająca górną granicę normy (GGN) i stężenia bilirubiny ponad 2-krotnie przekraczające GGN (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uszkodzenie komórek wątroby

Kannabidiol może powodować zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i (lub) aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) (patrz punkt 4.8). Zwiększenia aktywności zwykle występują w pierwszych dwóch miesiącach leczenia; jednakże obserwowano przypadki zwiększenia aktywności trwające do 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian.

W badaniach klinicznych większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT wystąpiła u pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian. Jednoczesne stosowanie klobazamu również zwiększało częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz, chociaż w mniejszym stopniu niż w przypadku walproinianu. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz należy rozważyć dostosowanie dawki albo przerwanie leczenia walproinianem, lub dostosowanie dawki klobazamu.

W około dwóch trzecich przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło po odstawieniu kannabidiolu albo zmniejszeniu dawki kannabidiolu i (lub) jednocześnie stosowanego walproinianu. W około jednej trzeciej przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło podczas kontynuowania leczenia kannabidiolem, bez zmniejszenia jego dawki.

U pacjentów z wyjściowymi stężeniami transaminaz przekraczającymi górną granice normy stwierdzono większe zwiększenia aktywności aminotransferaz podczas przyjmowania kannabidiolu. U niektórych pacjentów synergiczny efekt jednoczesnego leczenia walproinianem w warunkach podwyższonej aktywności aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, skutkował wzrostem ryzyka zwiększenia aktywności aminotransferaz.

W badaniu prowadzonym bez grupy kontrolnej z udziałem pacjentów z innym niż padaczka wskazaniem u 2 pacjentów w podeszłym wieku wystąpił wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej powyżej 2-krotności GGN w połączeniu ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Podwyższone stężenia ustępowały po odstawieniu kannabidiolu.

Monitorowanie
Ogólnie zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej 3-krotności górnej granicy normy (GGN) w obecności podwyższonego stężenia bilirubiny bez alternatywnego wyjaśnienia stanowią ważny czynnik rokowniczy ciężkiego uszkodzenia wątroby. Wczesne rozpoznanie zwiększonej aktywności aminotransferazy może zmniejszać ryzyko poważnych następstw. Pacjenci z podwyższonymi aktywnościami aminotransferaz powyżej 3-krotności GGN przed rozpoczęciem leczenia lub zwiększenie stężenia bilirubiny powyżej 2-krotności GGN, powinni zostać poddani ocenie przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem.

Przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem należy zbadać aktywność aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej.

Rutynowe monitorowanie
Aktywności aminotransferaz w surowicy i stężenia bilirubiny całkowitej należy ocenić po 1 miesiącu, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Po zmianie dawki kannabidiolu powyżej 10 mg/kg mc./dobę lub po zmianach dotyczących produktów leczniczych (zmiana dawki lub dodatkowe leki), o których wiadomo, że wpływają na czynności wątroby, należy wznowić ten harmonogram monitorowania.

Wzmożone monitorowanie
U pacjentów ze zidentyfikowanymi podwyższonymi aktywnościami AlAT lub AspAT przed rozpoczęciem leczenia i pacjentów, którzy stosują walproinian, należy ocenić aktywność aminotransferaz w surowicy i stężenie bilirubiny całkowitej po 2 tygodniach, 1 miesiącu, 2 miesiącach, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniem klinicznym. Po zmianie dawki kannabidiolu o więcej niż 10 mg/kg mc./dobę lub po zmianach dotyczących produktów leczniczych (zmiana dawki lub dodatkowe leki), o których wiadomo, że wpływają na czynności wątroby, należy wznowić ten harmonogram monitorowania.

Jeśli u pacjenta wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące zaburzenia czynności wątroby, należy szybko ocenić aktywność aminotransferaz i bilirubiny całkowitej w surowicy, a następnie przerwać lub zakończyć leczenie kannabidiolem, zależnie od sytuacji. Kannabidiol należy odstawić u pacjentów z aktywnościami transaminaz większymi niż 3-krotność GGN i stężeniem bilirubiny większym niż 2-krotność GGN. Leczenie należy odstawić również u każdego pacjenta z utrzymującą się aktywnością aminotransferaz większą niż 5-krotność GGN. Pacjenci z długotrwałym podwyższeniem aktywności aminotransferaz w surowicy powinni być oceniani pod kątem innych możliwych przyczyn tego stanu. Należy rozważyć modyfikację dawki każdego jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, o którym wiadomo, że wpływa na czynności wątroby (np. walproinian i klobazam) (patrz punkt 4.5).

<u>Senność i uspokojenie polekowe</u>

Kannabidiol może powodować senność i uspokojenie polekowe, co występuje częściej na początku leczenia i może ustąpić w miarę jego kontynuacji. Objawy te występowały częściej u pacjentów przyjmujących jednocześnie klobazam (patrz punkty 4.5 i 4.8). Inne substancje o działaniu depresyjnym na OUN, w tym alkohol, mogą nasilać senność i uspokojenie polekowe.

Zwiększona częstość napadów padaczkowych

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych podczas leczenia kannabidiolem może dojść do klinicznie istotnego zwiększenia częstości napadów padaczkowych, co może wymagać dostosowania dawki kannabidiolu i (lub) jednocześnie przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych lub przerwania leczenia kannabidiolem, jeśli profil korzyści/ryzyka będzie niekorzystny. Podczas badań klinicznych III fazy, w których badano LGS, DS i TSC, częstość obserwowanych przypadków stanu padaczkowego była podobna w grupie pacjentów przyjmujących kannabidiol i w grupie placebo.

Zachowanie i myśli samobójcze

U pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w kilku wskazaniach zgłaszano myśli samobójcze i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych badań produktów przeciwpadaczkowych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany i dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania kannabidiolu.

Pacjenci powinni być objęci obserwacją w zakresie myśli i zachowań samobójczych i należy rozważyć stosowanie odpowiedniego leczenia. Należy zalecić pacjentom i opiekunom pacjenta zgłoszenie się do lekarza w razie pojawienia się myśli lub zachowań samobójczych.

Zmniejszenie masy ciała

Kannabidiol może powodować utratę masy ciała lub zmniejszenie przyrostu masy ciała (patrz punkt 4.8). U pacjentów z LGS, DS i TSC wydaje się to związane z wielkością dawki. W niektórych przypadkach zmniejszoną masę ciała zgłaszano jako działanie niepożądane. Zmniejszone łaknienie i zmniejszenie masy ciała może powodować niewielkie zmniejszenie przyrostu wzrostu. Należy okresowo sprawdzać, czy nie utrzymuje się zmniejszenie masy ciała/ brak przyrostu masy ciała, aby ocenić, czy można kontynuować leczenie kannabidiolem.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Olej sezamowy
Ten produkt leczniczy zawiera rafinowany olej sezamowy, który rzadko może powodować ciężkie reakcje uczuleniowe.

Alkohol benzylowy
Ten produkt leczniczy zawiera 0,0003 mg/ml alkoholu benzylowego co odpowiada 0,0026 mg na maksymalną dawkę produktu leczniczego Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg mc. na dawkę (TSC) w przypadku osoby dorosłej o masie ciała 70 kg).
Alkohol benzylowy może powodować reakcje uczuleniowe.
Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, ze względu na ryzyko kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Etanol
Każdy ml produktu leczniczego Epidyolex zawiera 79 mg etanolu, co odpowiada 10% v/v bezwodnego etanolu, tj. do 691,3 mg etanolu w maksymalnej pojedynczej dawce produktu leczniczego Epidyolex (12,5 mg/kg mc.) w przypadku osoby dorosłej o masie ciała 70 kg (9,9 mg etanolu/kg mc.). W przypadku dorosłych pacjentów o masie ciała 70 kg jest to równoważne 17 ml piwa lub 7 ml wina na dawkę.

Populacje nieobjęte badaniami

W programie badań klinicznych opracowania leku do leczenia TSC nie uwzględniono pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki indukujące aktywność metaboliczną CYP3A4 lub CYP2C19

Ryfampicyna (600 mg podawana raz na dobę), silna substancja indukująca CYP3A4/2C19, zmniejszała stężenie kannabidiolu i 7-hydroksy-kannabidiolu (7-OH-CBD; aktywny metabolit kannabidiolu) w osoczu odpowiednio o około 30% i 60%. Inne leki silnie indukujące CYP3A4 i (lub) CYP2C19, takie jak karbamazepina, enzalutamid, mitotan i ziele dziurawca, podawane w skojarzeniu z kannabidiolem, mogą również zmniejszać o podobną wartość stężenia kannabidiolu i 7-OH-CBD w osoczu. Te zmiany mogą powodować zmniejszenie skuteczności kannabidiolu. Konieczne może być dostosowanie dawki.

Inhibitory UGT

Kannabidiol jest substratem dla UGT1A7, UGT1A9 i UGT2B7. Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji produktu leczniczego Epidyolex z innymi lekami w skojarzeniu z inhibitorami UGT, dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktów leczniczych, które są znanymi inhibitorami tych UGT. Może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Epidyolex i (lub) inhibitora, jeśli kannabidiol jest podawany w skojarzeniu.

Leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu

Farmakokinetyka kannabidiolu jest złożona i może powodować interakcje u pacjentów przyjmujących w skojarzeniu leki przeciwpadaczkowe (LPP). W związku z tym dawkę kannabidiolu i (lub) stosowanego w skojarzeniu LPP należy dostosowywać podczas regularnej obserwacji pacjenta przez lekarza. Pacjent powinien być objęty ścisłą obserwacją w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z lekiem. Ponadto należy rozważyć monitorowanie stężeń w osoczu.

Prawdopodobieństwo interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi LPP oceniano u zdrowych ochotników i pacjentów z padaczką dla klobazamu, walproinianu, styrypentolu i ewerolimusu. Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań interakcji tego produktu leczniczego z innymi LPP, fenytoina i lamotrygina zostały omówione na podstawie danych pochodzących z obserwacji *in vitro*.

Klobazam
Jeśli kannabidiol i klobazam są podawane w skojarzeniu, występują dwukierunkowe interakcje farmakokinetyczne PK. Na podstawie badania u zdrowych ochotników stwierdzono, że w przypadku stosowania w skojarzeniu z kannabidiolem mogą wystąpić, prawdopodobnie w wyniku hamowania aktywności CYP2C19, podwyższone (3- lub 4-krotnie) stężenia N-dezmetyloklobazamu (czynny metabolit klobazamu), bez wpływu na stężenia klobazamu. Ponadto obserwowano zwiększone narażenie na 7-OH-CBD, dla którego wartość pola powierzchni pod krzywą (AUC) w osoczu zwiększyła się o 47% (patrz punkt 5.2). Zwiększone stężenie ogólnoustrojowe tych substancji czynnych może prowadzić do nasilenia działań farmakologicznych i zwiększenia działań niepożądanych związanych z lekiem. Jednoczesne stosowanie kannabidiolu i klobazamu zwiększa częstość występowania senności i uspokojenia polekowego w porównaniu z grupą placebo (patrz punkty 4.4 i 4.8). Należy rozważyć zmniejszenie dawki klobazamu, jeśli występuje senność lub uspokojenie polekowe w przypadku podawania klobazamu w skojarzeniu z kannabidiolem.

Walproinian
Jednoczesne stosowanie kannabidiolu i walproinianu zwiększa częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.8). Mechanizm takiej interakcji pozostaje nieznany. Jeśli wystąpi klinicznie istotne zwiększenie aktywności aminotransferaz, należy zmniejszyć lub przerwać stosowanie kannabidiolu i (lub) jednocześnie przyjmowanego walproinianu u wszystkich pacjentów, aż do uzyskania normalizacji aktywności aminotransferaz. Brak wystarczających danych do przeprowadzenia oceny ryzyka jednoczesnego stosowania innych hepatotoksycznych produktów leczniczych i kannabidiolu (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego kannabidiol i walproinianu zwiększa częstość występowania biegunki i przypadków zmniejszonego łaknienia. Mechanizm takiej interakcji jest nieznany.

Styrypentol
Gdy kannabidiol był stosowany w skojarzeniu ze styrypentolem w badaniu z udziałem zdrowych ochotników, obserwowano zwiększenie stężenia styrypentolu o 28% w przypadku maksymalnego zmierzonego stężenia w osoczu (C_{max}) i 55% w przypadku wartości AUC. Jednak u pacjentów działanie było słabsze - stężenia styrypentolu zwiększyły się o 17% w zakresie wartości C_{max} i o 30% w zakresie wartości AUC. Nie badano znaczenia tych wyników. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w zakresie działań niepożądanych związanych z lekiem.

Fenotyina
Narażenie na fenytoinę może być zwiększone, gdy jest ona podawana jednocześnie z kannabidiolem, ponieważ fenytoina jest w znacznym stopniu metabolizowana za pośrednictwem CYP2C9, który jest hamowany przez kannabidiol w badaniach *in vitro*. Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych formalnie badających tę interakcję. Fenytoina ma wąski indeks terapeutyczny, dlatego podawanie w skojarzeniu kannabidiolu z fenytoiną należy rozpoczynać ostrożnie i, jeśli pojawią się problemy z tolerancją, rozważyć zmniejszenie dawki fenytoiny.

Lamotrygina
Lamotrygina jest substratem dla enzymów UGT, w tym UGT2B7, który jest hamowany przez kannabidiol w badaniach *in vitro*. Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych formalnie badających tę interakcję. Podczas jednoczesnego podawania kannabidiolu stężenia lamotryginy mogą się zwiększyć.

Ewerolimus
Jednoczesne podawanie kannabidiolu (12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę) z ewerolimusem (5 mg) będącym substratem glikoproteiny P (P-gp) i CYP3A4 w badaniu z udziałem zdrowych ochotników prowadziło do około 2,5-krotnego zwiększenia narażenia na ewerolimus zarówno w przypadku wartości C_{max}, jak i wartości AUC. Uważa się, że mechanizm tej interakcji hamuje jelitowy wypływ P-gp, co prowadzi do zwiększonej biodostępności ewerolimusu, ponieważ kannabidiol nie zmieniał narażenia na midazolam w innym badaniu interakcji. Nie wpłynęło to na okres półtrwania ewerolimusu, co potwierdziło brak ogólnoustrojowego działania hamującego kannabidiolu na aktywność P-gp i CYP3A4. Rozpoczynając leczenie kannabidiolem u pacjentów przyjmujących ewerolimus należy monitorować terapeutyczne stężenia ewerolimusu i odpowiednio dostosować dawkę kannabidiolu. Rozpoczynając leczenie ewerolimusem u pacjentów przyjmujących stabilne dawki kannabidiolu zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej ewerolimusu i monitorowanie jego terapeutycznego stężenia.

<u>Możliwy wpływ kannabidiolu na inne produkty lecznicze</u>

Substraty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 i UGT2B7
Dane *in vivo* dotyczące dawkowania kannabidiolu w stanie stacjonarnym (750 mg dwa razy na dobę) z jednoczesnym podawaniem pojedynczej dawki kofeiny (200 mg), która jest wrażliwym substratem CYP1A2, wykazały zwiększenie narażenia na kofeinę o 15% w przypadku wartości C_{max} i o 95% w przypadku wartości AUC w porównaniu do podawania samej kofeiny. Te dane wskazują, że kannabidiol jest słabym inhibitorem CYP1A2. Podobne niewielkie zwiększenie narażenia można zaobserwować w przypadku innych wrażliwych substratów CYP1A2 (np. teofiliny lub tyzanidyny). Nie badano znaczenia klinicznego tych obserwacji. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w zakresie działań niepożądanych związanych z lekiem.

Dane *in vitro* każą przewidywać wystąpienie interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania kannabidiolu z lekami będącymi substratami CYP2B6 (np. bupropion, efawirenz), 5'-difosfo-glukuronylotransferazą urydyny1A9 (UGT1A9) (np. diflunizal, propofol, fenofibrat) i UGT2B7 (np. gemfibrozyl, morfina, lorazepam). Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie

kannabidiolu spowoduje także klinicznie istotne interakcje z substratami CYP2C8 (repaglinid) i CYP2C9 (np. warfaryną).

Dane *in vitro* wykazały, że kannabidiol hamuje aktywność metaboliczną CYP2C19, co może powodować zwiększenie stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez ten izoenzym, takich jak klobazam i omeprazol. Należy rozważyć zmniejszenie dawki w razie stosowania w skojarzeniu produktów leczniczych, które są wrażliwymi substratami CYP2C19, lub które mają wąski indeks terapeutyczny.

Ze względu na potencjalne hamowanie aktywności enzymów, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania z kannabidiolem, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć zmniejszenie dawki substratów UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 i CYP2C9. Ze względu na możliwość zarówno indukowania, jak i hamowania aktywności enzymów, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć dostosowanie dawki substratów CYP1A2 i CYP2B6.

Ocena in vitro *interakcji z enzymami UGT*
Dane z badań *in vitro* sugerują, że kannabidiol w klinicznie istotnych stężeniach jest odwracalnym inhibitorem aktywności metabolicznej UGT1A9 i UGT2B7. Metabolit 7-karboksy-kannabidiol (7-COOH-CBD) jest również *in vitro* inhibitorem aktywności metabolicznej, w której pośredniczą UGT1A1, UGT1A4 i UGT1A6. Może być konieczne zmniejszenie dawki substratów, jeśli kannabidiol jest podawany w skojarzeniu z substratami tych UGT.

Wrażliwe substraty P-gp podawane doustnie
Jednoczesne stosowanie kannabidiolu z podawanym doustnie ewerolimusem, substratem P-gp i CYP3A4, zwiększyło biodostępność ewerolimusu, prawdopodobnie ze względu na hamowanie pośredniczonego przez P-gp jelitowego wypływu ewerolimusu. Podczas jednoczesnego podawania z kannabidiolem może wystąpić zwiększenie narażenia na inne podawane doustnie wrażliwe substraty P-gp (np. syrolimus, takrolimus, digoksyna). W przypadku podawania doustnego i jednocześnie z kannabidiolem należy brać pod uwagę monitorowanie terapeutycznego stężenia leku i zmniejszenie dawki innych substratów P-gp.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania kannabidiolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności kannabidiolu nie wolno stosować w okresie ciąży z wyjątkiem sytuacji, gdy potencjalne korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych klinicznych dotyczących obecności kannabidiolu lub jego metabolitów w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka.

Badania na zwierzętach wykazały objawy toksyczności u zwierząt w okresie laktacji, gdy matka otrzymywała kannabidiol (patrz punkt 5.3).

Brak danych na temat przenikania kannabidiolu do mleka ludzkiego. W związku z tym, że kannabidiol silnie wiąże się z białkami i prawdopodobnie swobodnie przenika z osocza do mleka, ze względów bezpieczeństwa należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia.

Płodność

Brak dostępnych danych z badań prowadzonych z udziałem ludzi dotyczących wpływu kannabidiolu na płodność.

Nie stwierdzono wpływu na zdolności reprodukcyjne samców ani samic szczura po podaniu doustnym kannabidiolu w dawkach do 150 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Kannabidiol wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ może wywoływać senność i uspokojenie polekowe (patrz punkt 4.4). Pacjentom należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie zdobędą odpowiedniego doświadczenia w zakresie działania produktu leczniczego Epidyolex, aby móc ocenić, czy produkt nie wpływa niekorzystnie na te ich zdolności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kannabidiolu w zalecanym zakresie dawek od 10 do 25 mg/kg mc./dobę.

Najczęściej występujące działania niepożądane to: senność (23%), zmniejszenie łaknienia (21%), biegunka (20%), gorączka (16%), wymioty (12%) i zmęczenie (10%).

Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferaz (2%), senność (2%) oraz zmniejszenie łaknienia (1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kannabidiolu w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wymieniono w tabeli poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość określono jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10) i niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100). W ramach każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według stopnia nasilenia.

Tabela 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	**Kategoria częstości**	**Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie płuc[a]
		Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny
		Zmniejszenie wartości hematokrytu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Rozdrażnienie
		Agresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność[a]
	Często	Letarg
		Napady padaczkowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
		Wymioty
	Często	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności AspAT
		Zwiększenie aktywności AlAT
		Zwiększenie aktywności GGT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
		Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała

[a] Terminy pogrupowane: **Zapalenie płuc:** zapalenie płuc, zapalenie płuc RSV, mykoplazmatyczne zapalenie płuc, adenowirusowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc; **Senność:** senność/uspokojenie polekowe.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Uszkodzenie komórek wątroby
Kannabidiol może powodować zależne od dawki podwyższenie aktywności AlAT i AspAT (patrz punkt 4.4).

W badaniach z grupą kontrolną prowadzonych z udziałem pacjentów z LGS, DS (otrzymujących dawkę 10 lub 20 mg/kg mc./dobę) oraz pacjentów z TSC (otrzymujących dawkę 25 mg/kg mc./dobę) częstość występowania zwiększenia aktywności AlAT przekraczająca 3-krotnie górną granicę normy (GGN) wynosiła 12% u pacjentów leczonych kannabidiolem w porównaniu do < 1% u pacjentów otrzymujących placebo.

U mniej niż 1% pacjentów leczonych kannabidiolem występowało zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT większe niż 20-krotność GGN. U pacjentów przyjmujących kannabidiol występowały przypadki zwiększenia aktywności aminotransferaz wymagające hospitalizacji.

Czynniki ryzyka uszkodzenia komórek wątroby
Podawanie walproinianu i klobazamu w skojarzeniu, dawka kannabidiolu i wyjściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz

Stosowanie w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem
U pacjentów leczonych kannabidiolem otrzymujących dawki 10, 20 i 25 mg/kg mc./dobę częstość wzrostu aktywności AlAT przekraczająca 3-krotnie GGN wynosiła: 23% u pacjentów przyjmujących równocześnie walproinian i klobazam, 19% u pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian (bez klobazamu), 3% u pacjentów przyjmujących jednocześnie klobazam (bez walproinianu) i 3% u pacjentów nieprzyjmujących żadnego z tych produktów leczniczych.

Dawka
Zwiększenie aktywności AlAT przekraczające 3-krotnie GGN było zgłaszane u 15% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę w porównaniu do 3% u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę.
Ryzyko wystąpienia zwiększenia aktywności AlAT było większe dla dawek większych niż 25 mg/kg mc./dobę w badaniu pacjentów z TSC prowadzonym z grupą kontrolną.

Podwyższona wyjściowa aktywność aminotransferaz
W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną (patrz punkt 5.1) u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę częstość występowania aktywności AlAT przekraczającej 3-krotność GGN wynosiła 29% (80% z tych pacjentów przyjmowało walproinian), gdy przed rozpoczęciem leczenia aktywność AlAT była powyżej GGN, w porównaniu

do 12% (89% z tych pacjentów przyjmowało walproinian), gdy aktywność AlAT mieściła się w tym czasie w prawidłowym zakresie. Łącznie u 5% pacjentów (wszyscy przyjmowali walproinian) stosujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT większe niż 3-krotność GGN, gdy aktywność AlAT była powyżej GGN przed rozpoczęciem leczenia, w porównaniu do 3% pacjentów (wszyscy przyjmowali walproinian), u których aktywność AlAT mieściła się w prawidłowym zakresie.

Senność i uspokojenie polekowe
Obserwowano działania niepożądane związane z sennością i uspokojeniem polekowym (w tym letarg) w kontrolowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4) stosowania kannabidiolu w LGS, DS i TSC, w tym u 29% pacjentów leczonych kannabidiolem (30% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę i u 27% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę). Te działania niepożądane obserwowano częściej w przypadku stosowania dawek większych niż 25 mg/kg mc./dobę w badaniu pacjentów z TSC prowadzonym z grupą kontrolną. Odsetek przypadków senności i uspokojenia polekowego (w tym letargu) był wyższy u pacjentów leczonych w skojarzeniu z klobazamem (43% u pacjentów leczonych kannabidiolem przyjmujących klobazam w porównaniu do 14% u pacjentów leczonych kannabidiolem i nie przyjmujących klobazamu).

Napady (padaczkowe)
W badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z TSC prowadzonym z grupą kontrolną obserwowano zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nasileniem napadów padaczkowych w przypadku stosowania dawek większych niż 25 mg/kg mc./dobę. Chociaż nie ustalono wyraźnego wzorca, działania niepożądane odzwierciedlały zwiększoną częstość lub nasilenie napadów padaczkowych, lub nowe typy napadów. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z nasileniem się napadów wynosiła 11% u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę i 18% u pacjentów przyjmujących dawki kannabidiolu większe niż 25 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 9% u pacjentów przyjmujących placebo.

Zmniejszenie masy ciała
Kannabidiol może powodować zmniejszenie masy ciała lub zmniejszenie jej przyrostu ciała (patrz punkt 4.4). U pacjentów z LGS, DS i TSC zmniejszenie masy ciała wydawało się zależne od dawki, a zmniejszenie masy ciała o ≥ 5% wystąpiło u 21% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 7% u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę. W niektórych przypadkach zmniejszenie masy ciała zgłaszano jako działanie niepożądane (patrz tabela 3 powyżej). Zmniejszone łaknienie i zmniejszenie masy ciała mogą powodować niewielkie ograniczenie wzrostu.

Biegunka
Kannabidiol może powodować biegunkę zależną od wielkości dawki. W badaniach klinicznych LGS i DS prowadzonych z grupą kontrolną częstość występowania biegunki wynosiła 13% u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę i 21% u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 20 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 10% u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu klinicznym TSC prowadzonym z grupą kontrolną częstość występowania biegunki wynosiła 31% u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę i 56% u pacjentów otrzymujących dawki kannabidiolu większe niż 25 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 25% u pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach klinicznych pierwsze wystąpienie biegunki następowało zwykle w pierwszych 6 tygodniach leczenia kannabidiolem. Mediana czasu trwania biegunki wynosiła 8 dni. Biegunka przyczyniła się do zmniejszenia dawki kannabidiolu u 10% pacjentów, tymczasowego przerwania podawania dawki u 1% pacjentów i trwałego przerwania terapii u 2% pacjentów.

Nieprawidłowe wyniki badań hematologicznych
Kannabidiol może powodować zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. U pacjentów z LGS, DS i TSC średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowych (przed rozpoczęciem leczenia) do wartości końcowych (na zakończenie leczenia) wynosiło –0,36 g/dl u

pacjentów leczonych kannabidiolem w dawce 10, 20 lub 25 mg/kg mc./dobę. Zaobserwowano również zmniejszenie stężenia hematokrytu, ze średnią zmianą o –1,3% u pacjentów leczonych kannabidiolem.

W trakcie badania u dwudziestu siedmiu procent (27%) pacjentów z LGS i DS oraz u 38% pacjentów z TSC leczonych kannabidiolem (25 mg/kg mc./dobę) rozwinęła się *de novo* niedokrwistość, ujawniona w badaniach laboratoryjnych (zdefiniowana jako prawidłowe stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia i wartość mniejsza niż dolna granica normy obserwowana w kolejnym punkcie czasowym).

Zwiększone stężenie kreatyniny
Kannabidiol może powodować zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Nie ustalono dotychczas mechanizmu działania. W kontrolowanych badaniach u zdrowych osób dorosłych oraz u pacjentów z LGS, DS i TSC stwierdzono zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o około 10% w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia stosowania kannabidiolu. Zwiększenie było przemijające u zdrowych osób dorosłych. Nie oceniano odwracalności w badaniach z udziałem pacjentów z LGS, DS lub TSC.

Zapalenie płuc
Obserwowano działania niepożądane związane z zapaleniem płuc w kontrolowanych badaniach klinicznych stosowania kannabidiolu u pacjentów z LGS, DS lub TSC, w tym u 6% pacjentów leczonych kannabidiolem w porównaniu do 1% pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecane dawki terapeutyczne jest ograniczone. U zdrowych dorosłych uczestników przyjmujących pojedynczą dawkę 6000 mg zgłaszano łagodną biegunkę i senność. Jest to ilość leku odpowiadająca dawce przekraczającej 85 mg/kg mc. u dorosłej osoby o masie ciała 70 kg. Te działania niepożądane ustąpiły po zakończeniu badania.

Postępowanie po przedawkowaniu

W razie przedawkowania należy obserwować pacjenta i stosować odpowiednie leczenie objawowe, w tym monitorowanie czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX24

Mechanizm działania

Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego kannabidiolu u ludzi. Kannabidiol nie wywiera działania przeciwdrgawkowego poprzez interakcję z receptorami kannabinoidowymi. Kannabidiol zmniejsza nadpobudliwość neuronalną poprzez modulację

wewnątrzkomórkowego wapnia za pośrednictwem sprzężonego z białkiem G receptora 55 (GPR55) i kanałów receptorów przejściowego potencjału waniloidowego 1 (TRPV-1), a także modulację przekazywania sygnałów za pośrednictwem adenozyny poprzez hamowanie wychwytu komórkowego adenozyny przez równoważący transporter nukleozydowy 1 (ENT-1).

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów występuje potencjalne addytywne działanie przeciwdrgawkowe wynikające z dwukierunkowej interakcji farmakokinetycznej zachodzącej między kannabidiolem i klobazamem, co prowadzi do zwiększenia stężeń krążących ich odpowiednich czynnych metabolitów, 7-OH-CBD (około 1,5-krotne) i N-CLB (około 3-krotne) (patrz punkty 4.5, 5.1 i 5.2).

Skuteczność kliniczna

Leczenie wspomagające pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS)
Skuteczność kannabidiolu w leczeniu wspomagającym napadów drgawek związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) oceniano w dwóch badaniach randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, w grupach równoległych (GWPCARE3 i GWPCARE4). Każde badanie obejmowało 4-tygodniowy okres początkowy, 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki i 12-tygodniowy okres stosowania dawki podtrzymującej. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 15 lat i 94% pacjentów przyjmowało w skojarzeniu 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych (LPP) w trakcie badania. Najczęściej stosowane dodatkowo w obu badaniach leki (> 25% pacjentów) to walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam i rufinamid. Około 50% pacjentów przyjmowało jednocześnie klobazam. Spośród pacjentów, którzy nie przyjmowali w badaniu klobazamu, większość wcześniej go stosowała, a następnie odstawiła.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 dni w okresie leczenia w grupie pacjentów otrzymujących kannabidiol w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Napady padaczkowe z upadkiem definiowano jako atoniczne, toniczne lub toniczno-kloniczne, które mogły prowadzić do nagłego upadku lub urazu. Główne drugorzędowe punkty końcowe badania obejmowały odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych z upadkiem, procentową zmianę całkowitej częstości napadów (względem wartości wyjściowych) oraz Ogólne Wrażenie Zmiany zgłaszane przez uczestnika/opiekuna podczas ostatniej wizyty w ramach badania.

Przeprowadzono analizy w podgrupach dla wielu czynników, w tym dla leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu. Wyniki analizy w podgrupie pacjentów leczonych klobazamem w porównaniu do pacjentów nim nieleczonych wskazują na resztkową niepewność statystyczną dotycząca wpływu leczenia kannabidiolem u pacjentów nieprzyjmujących klobazamu. W tej populacji skuteczność nie została ustalona.

Tabela 4 podsumowuje pierwszorzędowy punkt końcowy - odsetek zmniejszenia (wobec wartości wyjściowych) liczby napadów oraz główne drugorzędowe punkty końcowe - odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów, a także wyniki analizy w podgrupach dotyczące tych wyników końcowych u pacjentów leczonych w skojarzeniu z klobazamem.

Tabela 4: Pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe (pacjenci z ≥50% odpowiedzią) i analiza w podgrupach w badaniach LGS

		Łącznie	**N**	**Podgrupa z klobazamem**	**N**
NAPADY DRGAWKOWE W CIĄGU 28 DNI					
Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem (w porównaniu do wartości wyjściowej)[a]					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg mc./dobę	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg mc./dobę	41,9%	76	64,3%	36

		Łącznie	N	Podgrupa z klobazamem	N
GWPCARE4	Placebo 20 mg/kg mc./dobę	21,8% 43,9%	85 86	30,7% 62,4%	42 42
Różnica lub procentowa redukcja w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (95% CI), wartość p[b]					
GWPCARE3	10 mg/kg mc./dobę 20 mg/kg mc./dobę	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016 21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		29,6% (2,4%, 49,2%) p = 0,0355[c] 53,8% (35,7%, 66,8%) p < 0,0001[c]	
GWPCARE4	20 mg/kg mc./dobę	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%, 59,6%) p < 0,0001[c]	
≥ 50% ZMNIEJSZENIE NAPADÓW Z UPADKIEM (ANALIZA ODPOWIEDZI)					
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ≥ 50%, wartość p[d]					
GWPCARE3	Placebo 10 mg/kg mc./dobę 20 mg/kg mc./dobę	14,5% 35,6% p = 0,0030 39,5% p = 0,0006	76 73 76	21,6% 40,5% p = 0,0584[c] 55,6% p = 0,0021[c]	37 37 36
GWPCARE4	Placebo 20 mg/kg mc./dobę	23,5% 44,2% p = 0,0043	85 86	28,6% 54,8% p = 0,0140[c]	42 42

CI = 95% przedział ufności
[a] Dane dla całej populacji przedstawiono jako medianę odsetka zmniejszenia w porównaniu do wartości wyjściowej. Dane dla podgrupy przyjmującej klobazamu przedstawiono jako odsetek zmniejszenia wartości wyjściowej szacowany na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji.
[b] Dane dla całej populacji przedstawiono jako szacunkową medianę różnicy i wartość p- z testu sumy stopni Wilcoxona. Dane dla podgrupy przyjmującej klobazamu są szacowane na podstawie Dwumianowa negatywna analiza regresji.
[c] Nominalna wartość p-.
[d] Całościowa wartość p- opiera się na teście Cochrana-Mantela-Haenszela; nominalne wartości p- dla podgrupy przyjmującej klobazamu opierają się na analizie regresji logistycznej

Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe w podgrupie pacjentów leczonych jednocześnie klobazamem
Stosowanie kannabidiolu wiązało się ze wzrostem odsetka uczestników, u których występowało zmniejszenie częstości napadów padaczkowych większe lub równe 75% podczas okresu leczenia w każdym badaniu (11% pacjentów otrzymujących 10 mg/kg mc./dobę kannabidiolu, od 31% do 36% pacjentów otrzymujących 20 mg/kg mc./dobę kannabidiolu, od 3% do 7% pacjentów otrzymujących placebo).

W każdym badaniu u pacjentów otrzymujących kannabidiol stwierdzono większą medianę procentowego zmniejszenia całkowitej liczby napadów w porównaniu do grupy placebo (53% dla 10 mg/kg mc./dobę, od 64% do 66% dla 20 mg/kg mc./dobę, 25% w przypadku każdej grupy placebo; p = 0,0025 dla 10 mg/kg mc./dobę i p < 0,0001 w przypadku każdej dawki 20 mg/kg mc./dobę w porównaniu do grupy placebo).

Większą poprawę ogólnego stanu zdrowia, mierzoną za pomocą wyników ogólnego wrażenia zmiany podczas ostatniej wizyty, zgłaszali opiekunowie i pacjenci dla obu dawek kannabidiolu (76% w przypadku dawki 10 mg/kg mc./dobę, 80% w przypadku każdej dawki 20 mg/kg mc./dobę, od 31% do

46% w przypadku grup placebo; p = 0,0005 w przypadku dawki 10 mg/kg mc./dobę i p < 0,0001 i 0,0003 w przypadku dawki 20 mg/kg mc./dobę w porównaniu do grupy placebo).

W porównaniu do placebo leczenie kannabidiolem wiązało się ze zwiększeniem liczby dni bez napadów padaczkowych w okresie leczenia w każdym badaniu; co odpowiadało 3,3 dnia/28 dni (10 mg/kg mc./dobę) oraz od 5,5 do 7,6 dnia/28 dni (20 mg/kg mc./dobę).

Leczenie wspomagające u pacjentów z zespołem Dravet
Skuteczność kannabidiolu w leczeniu wspomagającym napadów drgawek związanych z zespołem Dravet (DS) oceniano w dwóch badaniach randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, w grupach równoległych (GWPCARE2 i GWPCARE1). Każde badanie obejmowało 4-tygodniowy okres początkowy, 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki i 12-tygodniowy okres stosowania dawki podtrzymującej. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 9 lat i 94% pacjentów przyjmowało w skojarzeniu 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych (LPP) podczas badania. Najczęściej stosowane dodatkowo leki przeciwpadaczkowe (> 25% pacjentów) w obu badaniach to: walproinian, klobazam, styrypentol i lewetyracetam. Około 65% pacjentów przyjmowało jednocześnie klobazam. Spośród pacjentów, którzy nie przyjmowali w badaniu klobazamu, większość wcześniej go stosowała, a następnie odstawiła.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana częstości napadów drgawek w okresie leczenia (od Dnia 1 do końca okresu oceny) w porównaniu do wartości wyjściowych (GWPCARE2) oraz procentowa zmiana wobec wartości wyjściowych liczby napadów drgawek na 28 dni w grupie otrzymującej kannabidiol w porównaniu do grupy placebo (GWPCARE1). Napady drgawek określano jako atoniczne, toniczne, kloniczne i toniczno-kloniczne napady padaczkowe. Główne drugorzędowe punkty końcowe badania GWPCARE2 obejmowały odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów drgawek, zmianę w zakresie całkowitej częstości napadów oraz Ogólne Wrażenie Zmiany zgłaszane przez opiekuna podczas ostatniej wizyty w ramach badania. Główny drugorzędowy punkt końcowy badania GWPCARE1 obejmował odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów drgawek.

Analizy w podgrupach przeprowadzono dla wielu czynników, w tym dla LPP stosowanych w skojarzeniu. Wyniki analizy w podgrupie pacjentów leczonych klobazamem w porównaniu do pacjentów nim nieleczonych wskazują na rezydualną niepewność statystyczną dotyczącą wpływu leczenia kannabidiolem u pacjentów nieprzyjmujących klobazamu. W tej populacji skuteczność nie została ustalona.

Tabela 5 podsumowuje pierwszorzędowy punkt końcowy odsetka zmniejszenia napadów drgawkowych w porównaniu do pomiaru przed leczeniem oraz kluczowe drugorzędowe punkty końcowe - odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów drgawkowych, jak również wyniki analizy w podgrupach dotyczące tych wyników leczenia u pacjentów leczonych w skojarzeniu z klobazamem.

Tabela 5: Pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe (pacjenci z odpowiedzią ≥ 50%) i analiza w podgrupach w badaniach DS

		Łącznie	**N**	**Podgrupa z klobazamem**	**N**
NAPADY DRGAWKOWE W CIĄGU 28 DNI					
Procentowa redukcja w porównaniu do pomiaru przed leczeniem					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg mc./dobę	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg mc./dobę	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg mc./dobę	38,9%	61	53,6%	40
Różnica lub procentowa redukcja w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (95% CI), wartość p[b]					
GWPCARE2	10 mg/kg mc./dobę	29,8%		37,4%	

		Łącznie	N	Podgrupa z klobazamem	N
	20 mg/kg mc./dobę	(8,4%, 46,2%) p = 0,0095 25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		(13,9%, 54,5%) p=0,0042[c] 30,% (3,6%, 50,%) p=0,0297[c]	
GWPCARE1	20 mg/kg mc./dobę	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p=0,0032[c]	
≥50% ZMNIEJSZENIE NAPADÓW DRGAWKOWYCH (ANALIZA ODPOWIEDZI)					
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ≥ 50%, wartość p[d]					
GWPCARE2	Placebo 10 mg/kg mc./dobę 20 mg/kg mc./dobę	26,2% 43,9% p = 0,0332 49,3% p = 0,0069	65 66 67	36,6% 55,6% p = 0,0623[c] 62,5% p = 0,0130[c]	41 45 40
GWPCARE1	Placebo 20 mg/kg mc./dobę	27,1% 42,6% p = 0,0784	59 61	23,7% 47,5% p = 0,032[c]	38 40

CI = 95% przedział ufności;
[a] W przypadku badania GWPCARE1 dane dla całej populacji przedstawiono jako medianę odsetka zmniejszenia w porównaniu do pomiaru przed leczeniem. Dane z badania GWPCARE2 i dla podgrupy przyjmującej klobazamu przedstawiono jako odsetek zmniejszenia w porównaniu do pomiaru przed leczeniem szacowany na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji.
[b] W przypadku badania GWPCARE1 dane dla całej populacji przedstawiono jako szacunkową medianę różnicy i wartość p- z testu sumy stopni Wilcoxona. Dane z badania GWPCARE2 i dla podgrupy przyjmującej klobazamu szacowane na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji.
[c] Nominalna wartość p-.
[d] Całościowa wartość p- opiera się na teście Cochrana-Mantela-Haenszela; nominalna wartość p-dla podgrupy przyjmującej klobazamu opierają się na analizie regresji logistycznej.

Dodatkowe drugorzędowe pomiary końcowe w podgrupie pacjentów leczonych jednocześnie klobazamem
Stosowanie kannabidiol wiązało się ze wzrostem odsetka uczestników, u których występowało zmniejszenie częstości napadów drgawkowych większe lub równe 75% podczas okresu leczenia w każdym badaniu (36% dla dawki kannabidiolu 10 mg/kg mc./dobę, 25% dla każdej dawki 20 mg/kg mc./dobę zawierającej kannabidiol, od 10% do 13% u pacjentów otrzymujących placebo).

W każdym badaniu u pacjentów otrzymujących kannabidiol wystąpił większy odsetek zmniejszenia łącznej liczby napadów niż w grupie placebo (66% w przypadku dawki 10 mg/kg mc./dobę, od 54% do 58% w przypadku dawki 20 mg/kg mc./dobę, od 27% do 41% w przypadku grupy placebo; p = 0,0003 w przypadku dawki 10 mg/kg mc./dobę i p = 0,0341 i 0,0211 w przypadku dawki 20 mg/kg mc./dobę w porównaniu do grupy placebo).

Większa poprawa ogólnego stanu zdrowia, mierzona za pomocą wyników Ogólnego Wrażenia Zmiany podczas ostatniej wizyty, została zgłoszona przez opiekunów i pacjentów otrzymujących obie dawki kannabidiolu (73% w przypadku dawki 10 mg/kg mc./dobę, od 62% do 77% w przypadku dawki 20 mg/kg mc./dobę, od 30% do 41% w przypadku placebo; p = 0,0009 w przypadku dawki 10 mg/kg mc./dobę i p = 0,0018 i 0,0136 w przypadku dawki 20 mg/kg mc./dobę w porównaniu do grupy placebo).

W porównaniu do placebo leczenie kannabidiolem wiązało się ze zwiększeniem liczby dni bez napadów drgawek w okresie leczenia w każdym badaniu; co odpowiadało odpowiednik 2,7 dnia/28 dni (10 mg/kg mc./dobę) oraz od 1,3 do 2,2 dnia/28 dni (20 mg/kg mc./dobę).

Populacja osób dorosłych
Populacja pacjentów z DS uczestniczących w badaniach GWPCARE2 i GWPCARE1 obejmowała głównie dzieci i młodzież, z udziałem jedynie 5 dorosłych pacjentów, którzy ukończyli 18 lat (1,6%) i dlatego dla populacji dorosłych z DS uzyskano ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Odpowiedź na dawkę
Biorąc pod uwagę, że nie było spójnej odpowiedzi na dawkę w zakresie od 10 mg/kg mc./dobę do 20 mg/kg mc./dobę w badaniach LGS i DS, należy początkowo dostosować dawkę kannabidiolu do zalecanej dawki podtrzymującej 10 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.2). U poszczególnych pacjentów można rozważyć dostosowanie dawki do maksymalnej dawki 20 mg/kg mc./dobę w oparciu o stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.2).

Badanie otwarte

W obu randomizowanych badaniach LGS 99,5% pacjentów (N = 366), którzy ukończyli badania, zostało włączonych do otwartego długoterminowego badania dodatkowego (GWPCARE5). W podgrupie pacjentów z LGS leczonych w skojarzeniu z klobazamem przez 37 do 48 tygodni (N = 168) mediana odsetka zmniejszenia częstości nagłych upadków w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiła 71% w tygodniach 1.–12. (N = 168) i utrzymywała się do 37–48 tygodnia z medianą odsetka zmniejszenia częstości nagłych upadków w porównaniu do wartości wyjściowych wynoszącą 62%.

W obu randomizowanych badaniach DS 97,7% pacjentów (N = 315), którzy ukończyli badania, zostało włączonych do badania GWPCARE5. W podgrupie pacjentów z DS leczonych w skojarzeniu z klobazamem przez 37. do 48. tygodnia (N = 148) mediana odsetka zmniejszenia częstości napadów drgawkowych w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiła 64% w tygodniach 1.–12. (N = 148) i utrzymywała się do 37–48 tygodnia z medianą odsetka zmniejszenia częstości napadów drgawkowych w porównaniu do wartości wyjściowych wynoszącą 58%.

Leczenie wspomagające u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)
W randomizowanym badaniu prowadzonym w grupach równoległych, metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (GWPCARE6) oceniano skuteczność kannabidiolu (25 i 50 mg/kg mc./dobę) w terapii wspomagającej napadów padaczkowych związanych z TSC. Badanie obejmowało 4-tygodniowy okres początkowy, 4-tygodniowy okres zwiększania dawki i 12-tygodniowy okres stosowania dawki podtrzymującej (16-tygodniowy okres leczenia i okres wstępnej oceny).

Średnia wieku badanej populacji wynosiła 14 lat i w trakcie badania wszyscy pacjenci oprócz jednego przyjmowali w skojarzeniu jeden lub więcej leków przeciwpadaczkowych (LPP). Najczęściej stosowanymi LPP (> 25% pacjentów) były: walproinian (45%), wigabatryna (33%), lewetyracetam (29%) i klobazam (27%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych związanych z TSC występujących w okresie leczenia (podawanie dawki podtrzymującej i dobieranie dawki) w grupie pacjentów otrzymujących kannabidiol w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Napady padaczkowe związane z TSC definiowano jako ogniskowe napady motoryczne bez utraty przytomności lub świadomości, napady ogniskowe z upośledzeniem przytomności lub świadomości, napady ogniskowe ewoluujące do obustronnych napadów drgawkowych i napadów uogólnionych (napady drgawkowe toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne lub atoniczne). Główne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, ogólną ocenę zmiany przez uczestnika badania/opiekuna podczas ostatniej wizyty w ramach badania oraz procentową zmianę całkowitej częstości napadów padaczkowych (w porównaniu do wartości wyjściowej).

Wykazano, że kannabidiol w dawce 50 mg/kg mc./dobę wykazuje podobny poziom zmniejszenia napadów jak w dawce 25 mg/kg mc./dobę. Jednak dawka większa była związana ze zwiększeniem

odsetka reakcji niepożądanych w porównaniu do dawki 25 mg/kg mc./dobę, a zatem maksymalna zalecana dawka wynosi 25 mg/kg mc./dobę.

W tabeli 6 podsumowano pierwszorzędowy punkt końcowy odsetka zmniejszenia (w stosunku do wartości wyjściowej) w zakresie napadów padaczkowych związanych z TSC oraz główny drugorzędowy wskaźnik - odsetek pacjentów z co najmniej 50-procentowym zmniejszeniem częstości napadów związanych z TSC w przypadku przyjmowania maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 25 mg/kg mc./dobę.

Tabela 6: Pierwszorzędowe i główne drugorzędowe wskaźniki wyników leczenia u pacjentów z odpowiedzią ≥50% w badaniu TSC (łączna populacja pacjentów)

	Badanie GWPCARE6	
	Kannabidiol 25 mg/kg mc./dobę (n = 75)	**Placebo** (n = 76)
Pierwszorzędowy punkt końcowy –procentowe zmniejszenie częstości napadów związanych z TSC[a]		
Napady padaczkowe związane z TSC **% zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowej**	48,6%	26,5%
Odsetek zmniejszenia w porównaniu do placebo	30,1%	
95% CI	13,9%, 43,3%	
Wartość p	0,0009	
Główny drugorzędowy punkt końcowy - ≥50% ZMNIEJSZENIE liczby napadów padaczkowych związanych z TSC (ANALIZA PACJENTÓW Z ODPOWIEDZIĄ)		
Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem o ≥50%	36%	22,4%
Wartość p[b]	0,0692	

CI = 95% przedział ufności.
[a] Dane dla badania GWPCARE6 przedstawiono jako odsetek zmniejszenia od pomiaru przed leczeniem szacowany na podstawie analizy regresji ujemnego dwumianu.
[b] Całkowita p-wartość opiera się na teście Cochrana-Mantela-Haenszela.

Analizy w podgrupach leczonych klobazamem i w podgrupach nie otrzymujących klobazamu

W badaniu GWPCARE6 22,7% pacjentów z TSC w grupie otrzymującej dawkę 25 mg/kg mc./dobę i 32,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo przyjmowało równocześnie klobazam. Wyniki analizy w podgrupach według przyjmowania lub nieprzyjmowania klobazamu wykazały wzmożone przeciwdrgawkowe działania kannabidiolu w obecności klobazamu.

Na podstawie analizy regresji ujemnego dwumianu stwierdzono, że w podgrupie pacjentów leczonych jednocześnie klobazamem i kannabidiolem w dawce 25 mg/kg mc./dobę wystąpiło zmniejszenie o 61,1% częstości napadów drgawkowych związanych z TSC względem częstości przed leczeniem w porównaniu ze zmniejszeniem o 27,1% w grupie klobazam i placebo. W porównaniu do placebo, leczenie kannabidiolem wiązało się ze zmniejszeniem o 46,6% (nominalna wartość p = 0,0025) napadów drgawkowych związanych z TSC (95% CI: 20,0%, 64,4%).

Na podstawie analizy regresji ujemnego dwumianu stwierdzono, że w podgrupie pacjentów nie leczonych klobazamem u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę wystąpiło zmniejszenie o 44,4% częstości napadów drgawkowych związanych z TSC względem częstości przed leczeniem -w porównaniu do zmniejszenia o 26,2% w grupie placebo. W porównaniu

do placebo, leczenie kannabidiolem wiązało się ze zmniejszeniem o 24,7% (nominalna wartość p = 0,0242) napadów drgawkowych związanych z TSC (95% CI: 3,7%, 41,1%).

Dodatkowe drugorzędowe wskaźniki dla kannabidiolu stosowanego w dawce 25 mg/kg mc/dobę (całkowita populacja pacjentów)

Leczenie kannabidiolem wiązało się ze zwiększeniem odsetka uczestników (16.0%), u których w okresie leczenia nastąpiło zmniejszenie częstości napadów związanych z TSC o co najmniej 75% w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (0%).

U pacjentów otrzymujących kannabidiol wystąpiło większe procentowe zmniejszenie całkowitej liczby napadów drgawkowych (48,1%) w porównaniu do pacjentów z grupy placebo (26,9%).

Ogólne wrażenie zmiany podczas ostatniej wizyty zgłaszane przez pacjentów i ich opiekunów wykazało, że poprawa stanu zdrowia nastąpiła u 68,6% pacjentów w grupie otrzymującej kannabidiol w porównaniu do 39,5% w grupie otrzymującej placebo.

W porównaniu do placebo przyjmowanie kannabidiolu wiązało się ze zwiększeniem liczby dni bez napadów padaczkowych związanych z TSC w okresie leczenia i odpowiadało to 2,82 dnia/28 dni.

Nie oceniono w pełni wpływu kannabidiolu na skurcze u niemowląt/padaczkowe związane z TSC.

Dane z badania otwartego

Spośród 201 pacjentów, którzy ukończyli badanie GWPCARE6, 99,0% (199 pacjentów) włączono do badania otwartego. Mediana dawki modalnej wynosiła 25 mg/kg mc./dobę, a mediana okresu leczenia wynosiła 90 tygodni (zakres: 2,6–209 tygodni). W badaniu otwartym mediana odsetka zmniejszenia częstości napadów padaczkowych związanych z TSC względem wartości wyjściowej wynosiła 54% w czasie 1.-12. tygodni (N = 199) i utrzymywała się do 85–96 tygodnia (N = 98) z medianą odsetka zmniejszenia częstości napadów padaczkowych związanych z TSC względem wartości wyjściowej wynoszącą 75%.

Nadużywanie

W badaniu potencjału wywołania nadużywania leku u ludzi, podanie kannabidiolu osobie dorosłej bez uzależnień, używającej okazjonalnie narkotyków w dawkach terapeutycznych i większych niż terapeutyczne, wywoływało niewielkie reakcje w zakresie subiektywnej oceny pozytywnej, takie jak „Lubienie leku” lub „Zastosuję lek ponownie”. W porównaniu do dronabinolu (syntetyczny THC) i alprazolamu kannabidiol wykazuje niewielki potencjał wywołania nadużywania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań kannabidiolu w jednej lub w kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS, DS i TSC (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

W badaniu GWPCARE6, przeprowadzonym u pacjentów z TSC, uczestniczyło 8 dzieci w wieku od 1 do 2 lat we wszystkich grupach terapeutycznych. Chociaż dane są ograniczone, efekt leczenia i tolerancja były podobne do obserwowanych u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, jednak skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i parametry farmakokinetyczne u dzieci w wieku <2 lat nie zostały określone (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kannabidiol pojawia się szybko w osoczu, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 2,5–5 godzin w stanie stacjonarnym.

Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są osiągane w ciągu 2-4 dni w schemacie podawania dwa razy na dobę na podstawie stężeń przed podaniem dawki (C_{trough}). Szybkie osiąganie stanu stacjonarnego wiąże się z profilem eliminacji wielofazowej leku, w którym końcowa faza eliminacji stanowi jedynie niewielką część klirensu leku.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników podawanie kannabidiolu (750 mg lub 1500 mg) wraz z bardzo tłustym/wysokokalorycznym pokarmem zwiększało szybkość i zakres wchłaniania (5-krotne zwiększenie wartości C_{max} i 4-krotne zwiększenie wartości AUC) i zmniejszało całkowite zróżnicowanie narażenia w porównaniu do stanu na czczo u zdrowych ochotników. Chociaż działanie jest nieco słabsze w przypadku posiłków ubogotłuszczowych/niskokalorycznych, zwiększenie narażenia jest nadal znaczne (C_{max} czterokrotne, AUC trzykrotne). Ponadto przyjmowanie kannabidiolu z mlekiem krowim zwiększało około 3-krotnie narażenie w przypadku wartości C_{max} i 2,5-krotnie w przypadku wartości AUC. Przyjmowanie kannabidiolu z alkoholem również powodowało zwiększenie narażenia na kannabidiol, ze zwiększeniem wartości AUC o 63%.

W badaniach randomizowanych prowadzonych z grupą kontrolną nie ograniczano czas podawania dawki kannabidiolu nie był ograniczony do czasu posiłku. U pacjentów wykazano również, że posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu zwiększa (3-krotnie) biodostępność kannabidiolu. Zwiększenie to było umiarkowane, gdy stan przyjęcia posiłku nie był w pełni znany, tj. 2,2-krotne zwiększenie względnej biodostępności.

Aby zminimalizować zmienną biodostępność kannabidiolu u danego pacjenta, podawanie kannabidiolu powinno być znormalizowane pod względem przyjmowania pokarmu, w tym diety ketogennej (o dużej zawartości tłuszczu), tj. produkt leczniczy Epidyolex należy przyjmować konsekwentnie, albo z posiłkami, albo bez posiłków. W przypadku przyjmowania leku z pokarmem należy, jeśli to możliwe, rozważyć przestrzeganie podobnego składu pokarmu

Dystrybucja

W badaniu *in vitro* >94% kannabidiolu i jego metabolity I fazy wiązały się z białkami osocza z wiązaniami preferencyjnymi z albuminą surowicy ludzkiej.

Pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym była duża u zdrowych ochotników; wynosiła od 20 963 l do 42 849 l i była większa niż całkowita zawartość wody w organizmie, co wskazuje na dużą dystrybucję kannabidiolu.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania kannabidiolu w osoczu wynosił 56–61 godzin po podawaniu dawki dwa razy na dobę przez 7 dni u zdrowych ochotników.

Metabolizm
Kannabidiol jest w większości metabolizowany w wątrobie za pośrednictwem enzymów CYP450 i enzymów UGT. Główne izoformy CYP450 odpowiedzialne za metabolizm I fazy kannabidiolu to CYP2C19 i CYP3A4. Izoformy UGT odpowiedzialne za koniugację II fazy kannabidiolu to UGT1A7, UGT1A9 i UGT2B7.

Badania zdrowych uczestników wykazały, że nie ma większych różnic w narażeniu na kannabidiol w osoczu u osób o umiarkowanym i ultraszybkim metabolizmie z udziałem CYP2C19 w porównaniu do osób o intensywnym metabolizmie.

Metabolity I fazy zidentyfikowane w standardowych badaniach *in vitro* to 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD i 6-OH-CBD (nieistotny krążący metabolit).
Po podaniu wielokrotnym kannabidiolu stwierdzono na podstawie wartości AUC, że metabolit 7-OH-CBD (czynny w modelu napadów w badaniu przedklinicznym) krąży w ludzkim osoczu w mniejszych stężeniach niż lek macierzysty kannabidiol (~ 40% narażenia CBD).

Eliminacja
Klirens osoczowy kannabidiolu po podaniu pojedynczej dawki 1500 mg kannabidiolu wynosi około 1111 l/godzinę. Kannabidiol jest głównie usuwany na drodze metabolicznej za pośrednictwem metabolizmu w wątrobie i jelitach i jest wydalany z kałem, a klirens nerkowy leku macierzystego stanowi nieistotny szlak.

Kannabidiol nie wykazuje interakcji z głównymi nerkowymi i wątrobowymi transporterami w sposób, który mógłby powodować istotne interakcje z innymi lekami.

Liniowość

W zakresie terapeutycznych dawek (10-25 mg/kg mc./dobę) wartości C_{max} i AUC kannabidiolu są zbliżone do proporcjonalnych do dawki. Po podaniu pojedynczej dawki narażenie w zakresie 750-6000 mg wzrasta w sposób mniej proporcjonalny do dawki, sugerując, że wchłanianie kannabidiolu może ulegać wysyceniu. Wielokrotne podawanie dawki u pacjentów z TSC wykazało również, że wchłanianie ulega wysyceniu w dawkach powyżej 25 mg/kg mc./dobę.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy
Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że nie było klinicznie istotnego wpływu wieku, masy ciała, płci ani rasy na narażenie na kannabidiol.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie prowadzono badań farmakokinetyki kannabidiolu u uczestników w wieku powyżej 74 lat.

Dzieci i młodzież
Nie prowadzono badań farmakokinetyki kannabidiolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat.

Podczas badań klinicznych i programu rozszerzonego dostępu niewielka liczba pacjentów w wieku <2 lat z padaczką oporną na leczenie (w tym TSC, LGS i DS) otrzymywała kannabidiol.

Zaburzenia czynności nerek
Nie obserwowano wpływu kannabidiolu na wartość C_{max} ani AUC po podaniu pojedynczej dawki 200 mg kannabidiolu uczestnikom z łagodnym (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny od 30 do <50 ml/min) lub ciężkim, (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min). W badaniu nie uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie obserwowano wpływu na narażenie na kannabidiol lub jego metabolity po podaniu pojedynczej 200 mg dawki kannabidiolu u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

U badanych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono większe stężenia kannabidiolu w osoczu (około 2,5-5,2-krotnie większa wartość AUC w porównaniu do zdrowych uczestników z prawidłową czynnością wątroby). Epidyolex należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności

wątroby. Należy przeprowadzić dobieranie dawki zgodnie ze szczegółowymi informacjami podanymi w punkcie 4.2.

Zależności farmakokinetyczne-farmakodynamiczne

LGS

U pacjentów z LGS modelowanie farmakokinetyki-farmakodynamiki populacji (PK/PD) wykazało obecność związku pomiędzy narażeniem a skutecznością w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia ≥ 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych w zakresie badanej dawki produktu leczniczego Epidyolex (0 [placebo], 10 i 20 mg/kg mc./dobę). Występowała istotna pozytywna korelacja pomiędzy pochodną wartością AUC kannabidiolu a prawdopodobieństwem uzyskania ≥ 50% odpowiedzi. Analiza odsetka pacjentów z odpowiedzią również wykazała korelację w zakresie narażenia–odpowiedzi w przypadku czynnego metabolitu kannabidiolu (7-OH-CBD). Analiza PK/PD wykazała również, że układowe narażenia na kannabidiol korelowały z niektórymi działaniami niepożądanymi, mianowicie zwiększeniem aktywności AlAT, AspAT, biegunką, zmęczeniem, zwiększeniem aktywności GGT, utratą łaknienia, wysypką i sennością (patrz punkt 4.8). Klobazam (oddzielna analiza) był istotną współzmienną, która spowodowała prawdopodobieństwo zwiększenia aktywności GGT, zmniejszenia łaknienia i zwiększenia senności.

TSC

U pacjentów z TSC nie występuje zależność między narażeniem na produkt leczniczy a odpowiedzią, na podstawie punktów końcowych skuteczności, ponieważ oceniane dawki znajdowały się na szczycie zależności dawka-odpowiedź. Niemniej określono zależność między narażeniem a odpowiedzią dla metabolitu 7-OH-CBD w odniesieniu do podwyższonej aktywności AspAT. Nie zidentyfikowano innych relacji między parametrami PK/PD i punktami końcowymi bezpieczeństwa stosowania dla CBD ani jego metabolitów.

Badania interakcji produktów leczniczych

Ocena in vitro interakcji produktu leczniczego
Kannabidiol jest substratem dla CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 i UGT2B7.
Dane z badań *in vitro* sugerują, że kannabidiol w klinicznie istotnych stężeniach jest inhibitorem aktywności metabolicznej CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 i UGT2B7.
W badaniu *in vitro* w klinicznie istotnych stężeniach metabolit 7-karboksy-kannabidiol (7-COOH-CBD) jest inhibitorem aktywności metabolicznej, w której pośredniczą UGT1A1, UGT1A4 i UGT1A6- (patrz również punkt 4.5).

Kannabidiol indukuje ekspresję *in vitro* mRNA CYP1A2 i CYP2B6 w klinicznie istotnych stężeniach. Badanie *in vivo* z użyciem kofeiny wykazało, że kannabidiol nie indukował aktywności metabolicznej CYP1A2 w warunkach *in vivo*.

Kannabidiol i metabolit 7-OH-CBD nie powodują interakcji z głównymi transporterami wychwytu nerkowego i wątrobowego i dlatego mało prawdopodobne jest wystąpienie interakcji z innymi lekami: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1i OATP1B3. Kannabidiol nie jest substratem ani inhibitorem transporterów wychwytu mózgowego OATP1A2 i OATP2B1. *In vitro* kannabidiol i 7-OH-CBD nie są substratami ani inhibitorami dla transporterów wypływu P-gp/MDR1, BCRP lub BSEP. Chociaż dane z badania *in vivo* z użyciem ewerolimusu wskazują, że kannabidiol może wpływać na przebiegający za pośrednictwem P-gp wypływ substratu P-gp w jelitach (patrz punkt 4.5), to jednak na podstawie badania *in vivo* midazolamu stwierdzono, że kannabidiol nie hamował ani nie indukował aktywności metabolicznej CYP3A4. Metabolit 7-COOH-CBD jest substratem P-gp/MDR1 i może hamować aktywność metaboliczną BCRP, OATP1B3 i OAT3.

Ocena in vivo interakcji produktu leczniczego

Badania interakcji z LPP
Potencjalne interakcje pomiędzy kannabidiolem (750 mg dwa razy na dobę u zdrowych ochotników i 20 mg/kg mc./dobę u pacjentów) a innymi LPP analizowano w badaniach interakcji leków u zdrowych ochotników i u pacjentów oraz w analizie farmakokinetyki populacji stężeń leku w osoczu z badań leczenia pacjentów z LGS prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Stosowanie kannabidiolu z klobazamem powodowało zwiększenie narażenia na czynny metabolit N-dezmetyloklobazam, nie wpływając na stężenia klobazamu. Chociaż stosowanie klobazamu nie wpływało znacząco na narażenie na kannabidiol, stężenia czynnego metabolitu (7-OH-CBD) były podwyższone w takim skojarzonym leczeniu. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Epidyolex lub klobazamu.

Jednoczesne podawanie kannabidiolu z ewerolimusem prowadziło do zwiększenia narażenia na ewerolimus. Dlatego w przypadku jednoczesnego podawania ewerolimusu i kannabidiolu może być wymagane dostosowanie dawki i monitorowanie terapeutycznego stężenia ewerolimusu.

Interakcje *in vivo* z klobazamem, ewerolimusem i innymi jednocześnie podawanymi lekami przeciwpadaczkowymi podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 7: Interakcje kannabidiolu ze stosowanymi w skojarzeniu lekami przeciwpadaczkowymi

LPP stosowany w skojarzeniu	Wpływ LPP na kannabidiol	Wpływ kannabidiolu na LPP
Klobazam	Bez wpływu na stężenia kannabidiolu. Interakcja powodująca zwiększenie narażenia na czynny metabolit 7-OH-CBD w badaniach z udziałem zdrowych ochotników. [a]	Bez wpływu na stężenia klobazamu. Interakcja powodująca około 3-krotne zwiększenie narażenia na metabolit N-dezmetyloklobazam. [b]
Walproinian	Bez wpływu na CBD lub jego metabolity.	Bez wpływu po narażeniu na kwas walproinowy lub narażeniu na teoretyczny hepatotoksyczny metabolit kwas 2-propylo-4-pentenowy (4-ene-VPA).
Styrypentol	Bez wpływu na stężenia kannabidiolu. Interakcja powodująca zmniejszenie (o około 30%) wartości C_{max} i AUC czynnego metabolitu 7-OH-CBD w badaniu z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów z padaczką.	Interakcja powodująca zwiększenie o około 28% wartości C_{max} i zwiększenie o 55% wartości AUC w badaniu u zdrowych ochotników i zwiększa o 17% wartości C_{max} oraz o 30% wartości AUC u pacjentów.
Ewerolimus	Nie oceniano wpływu podawania ewerolimusu na kannabidiol.	Jednoczesne podawanie kannabidiolu (12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę) z ewerolimusem (5 mg) prowadziło do około 2,5-krotnego zwiększenia narażenia na ewerolimus zarówno w przypadku wartości C_{max}, jak i wartości AUC w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

[a] średnie zwiększenie o 47% wartości AUC i o 73% wartości C_{max}
[b] na podstawie wartości C_{max} i AUC

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność i rakotwórczość

W badaniu rakotwórczości u myszy doustne podawanie produktu leczniczego Epidyolex (0 [woda], 0 [nośnik], 30, 100 lub 300 mg/kg mc./dobę) przez 2 lata zwiększało częstość występowania łagodnych

gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców myszy we wszystkich badanych wielkościach dawki oraz u samic myszy w grupie otrzymującej największą badaną dawkę. Po podaniu największej ocenianej dawki narażenie w osoczu (AUC) u myszy było około 7 razy większe niż przewidywane narażenie u ludzi po podaniu dawki 25 mg/kg mc./dobę.

Nie przeprowadzono badania możliwego działania rakotwórczego kannabidiolu u szczurów.

Badania genotoksyczności nie wykazały potencjalnego działania mutagennego ani klastogennego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie obserwowano działań niepożądanych wpływających na płodność lub reprodukcję u samic i samców szczurów po zastosowaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę (około 34 razy większych niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (maximum recommended human dose, MRHD) wynoszących 25 mg/kg mc./dobę).

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego (ang. embryo-foetal development, EFD) przeprowadzonym na królikach oceniano dawki 50, 80, 125 mg/kg mc./dobę. Poziom dawki 125 mg/kg mc./dobę powodował zmniejszenie masy ciała płodu i zwiększenie wad strukturalnych płodu związanych z toksycznością u matki. Narażenie na kannabidiol w osoczu matki w stężeniu niewywołującym obserwowalnych niepożądanych skutków (no observed-adverse-effect-level, NOAEL) toksyczności na rozwój zarodkowo-płodowy u królików było mniejsze niż u ludzi po dawce 25 mg/kg mc./dobę.

W badaniu EFD prowadzonym na szczurach oceniano dawki 75, 150 lub 250 mg/kg mc./dobę). Obserwowano śmiertelność zarodkowo-płodową po podaniu dużych dawek i brak wpływu związanego z podawanym lekiem na poimplantacyjną utratę płodów po podaniu małych lub średnich dawek. Wartość NOAEL była związana z narażeniem w osoczu matki (AUC) około 9 razy większym niż przewidywane narażenie u ludzi po dawce 25 mg/kg mc./dobę.

Badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzono na szczurach dla dawek 75, 150 lub 250 mg/ kg mc./dobę. Obserwowano mniejszy wzrost, opóźnienie dojrzewania płciowego, zmiany w zachowaniu (zmniejszona aktywność) oraz niekorzystny wpływ na rozwój męskiego układu rozrodczego (małe jądra u dorosłego potomstwa) i płodność u potomstwa po podawaniu matkom dawek ≥ 150 mg/kg mc./dobę. Dawka NOAEL była związana z narażeniem na kannabidiol w osoczu matek w przybliżeniu 5 razy większym niż u ludzi po podaniu dawki 25 mg/kg mc./dobę.

Objawy toksyczności u młodych osobników

Podawanie kannabidiolu młodym szczurom przez 10 tygodni (podskórne dawki 0 lub 15 mg/kg mc. w dniach po urodzeniu [ang. postnatal days, PND] 4-6, a następnie doustne podawanie dawki 0, 100, 150 lub 250 mg/kg mc. w PND 7-77) powodowało zwiększenie masy ciała, opóźnione dojrzewanie płciowe samców, wpływ na rozwój neurobehawioralny, zwiększoną gęstość mineralną kości i wakuolizację hepatocytów. Nie ustalono dawki niepowodującej działań. Najmniejsza dawka wywołująca toksyczność rozwojową u młodych szczurów (15 mg/kg mc. podskórnie/100 mg/kg mc. doustnie) była związana z narażeniem na kannabidiol (AUC) około 8 razy większym niż u ludzi po podaniu dawki 25 mg/kg mc./dobę.

W innym badaniu kannabidiol podawano młodym szczurom w PND 4-21 (we wstrzyknięciu podskórnym) i w PND 22-50 (we wstrzyknięciu dożylnym). Dawkę NOAEL wynoszącą 15 mg/kg mc./dobę ustalono przy narażeniu 5-8 razy większym niż u ludzi.

Nadużywanie

Badania na zwierzętach dotyczące nadużywania leku wykazują, że kannabidiol nie powoduje reakcji behawioralnych podobnych do reakcji powodowanych przez kannabidoidy, w tym uogólnienia do

delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) w badaniu rozróżnienia leku. Ponadto kannabidiol nie wywołuje u zwierząt samodzielnego dawkowania, co sugeruje brak efektu nagrody.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Olej sezamowy rafinowany
Etanol bezwodny
Sukraloza (E955)
Aromat truskawkowy (w tym alkohol benzylowy)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Zużyć w ciągu 12 tygodni od pierwszego otwarcia butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła bursztynowego (typu III) z zakrętką (polipropylen) zabezpieczającą przed dostępem dzieci i plombą.

Dostępne są następujące wielkości opakowań produktu leczniczego Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny:

100 ml (1 × butelka 100 ml) oraz 2 × skalibrowana strzykawka doustna o pojemności 5 ml i 2 × skalibrowana strzykawka doustna o pojemności 1 ml (tłok z HDPE i cylinder z polipropylenu) oraz dwoma łącznikami butelki (LDPE).

300 ml (3 × butelka 100 ml) oraz 2 × skalibrowana strzykawka doustna o pojemności 5 ml i 2 × skalibrowana strzykawka doustna o pojemności 1 ml (tłok z HDPE i cylinder z polipropylenu) oraz trzema łącznikami butelki (LDPE).

Strzykawki o pojemności 5 ml mają podziałkę co 0,1 ml, a strzykawki o pojemności 1 ml mają podziałkę co 0,05 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Można stosować wykonane z silikonu zgłębniki nosowo-żołądkowe, o długości powyżej 50 cm do maksymalnie 125 cm oraz o średnicy powyżej 5 FR do maksymalnie 12 FR. Należy unikać stosowania silikonowych zgłębników nosowo-żołądkowych o długości 50 cm lub krótszej i o średnicy 5 FR lub mniejszej. Można stosować wykonane z silikonu rurki żołądkowe o długości od 0,8 do 4 cm i średnicy od 12 FR do 24 FR. Nie należy używać rurek wykonanych z polichlorku winylu ani poliuretanu.

Po podaniu należy przepłukać rurkę do karmienia dojelitowego co najmniej raz wodą o temperaturze pokojowej. W przypadku podawania więcej niż jednego produktu leczniczego należy przepłukać rurkę po podaniu każdego z nich. Zaleca się, aby objętość wody użytej do przepłukiwania była około 5 razy większa od objętości rurki (przy minimalnej objętości 3 ml w przypadku najkrótszych/najwęższych rurek i maksymalnej objętości 20 ml w przypadku najdłuższych/największych rurek). W przypadku pacjentów z ograniczeniami dotyczącymi przyjmowania płynów może być konieczna zmiana objętości wody użytej do płukania.

Rurki dojelitowe z połączeniami ENFit® wymagają użycia strzykawek i łączników do butelek zgodnych z ENFit. Aby zwiększyć dokładność dawkowania w przypadku dawek ≤ 1 ml należy stosować strzykawki o pojemności 1 ml.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lipca 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports (PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Roztwór doustny — pudełko zawierające 100 ml (1 x butelka 100 ml) roztworu doustnego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny
kannabidiol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu doustnego, zawiera 100 mg kannabidiolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera rafinowany olej sezamowy, etanol i aromat truskawkowy (w tym alkohol benzylowy).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny
Jedna butelka 100 ml
Dwie strzykawki doustne o pojemności 1 ml z łącznikiem butelki
Dwie strzykawki doustne o pojemności 5 ml z łącznikiem butelki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Usunąć po upływie 12 tygodni od pierwszego otwarcia.
Data pierwszego otwarcia:

____/_____/_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1389/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

epidyolex

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Roztwór doustny — pudełko zawierające 300 ml (3 x butelka 100 ml) roztworu doustnego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny
kannabidiol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu doustnego, zawiera 100 mg kannabidiolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera rafinowany olej sezamowy, etanol i aromat truskawkowy (w tym alkohol benzylowy).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny
3 × butelka 100 ml
Dwie strzykawki doustne o pojemności 1 ml z łącznikiem butelki
Dwie strzykawki doustne o pojemności 5 ml z dwoma łącznikami butelki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Usunąć po upływie 12 tygodni od pierwszego otwarcia.
Data pierwszego otwarcia:

____/_____/_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1389/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

epidyolex

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny
kannabidiol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu doustnego, zawiera 100 mg kannabidiolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera olej sezamowy rafinowany, etanol i aromat truskawkowy (w tym alkohol benzylowy).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Usunąć po upływie 12 tygodni od pierwszego otwarcia.
Data pierwszego otwarcia:
____/_____/_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1389/001 (opakowanie 1 × butelka 100 ml)
EU/1/19/1389/002 (opakowanie 3 × butelka 100 ml)

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny
kannabidiol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Epidyolex i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Epidyolex
3. Jak stosować lek Epidyolex
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Epidyolex
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Epidyolex i w jakim celu się go stosuje

Lek Epidyolex zawiera kannabidiol, substancję, która może być stosowana w leczeniu padaczki, stanu w którym u pacjenta powtarzają się napady lub drgawki.

Lek Epidyolex jest stosowany w połączeniu z klobazamem lub z klobazamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi w leczeniu napadów padaczkowych, które występują w związku z dwoma rzadkimi chorobami: zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta. Lek może być stosowany u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 2 lat.

Lek Epidyolex jest również stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi w leczeniu napadów padaczkowych, które występują w chorobie genetycznej zwanej zespołem stwardnienia guzowatego (ang. tuberous sclerosis complex, TSC). Lek może być stosowany u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 2 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Epidyolex

Kiedy nie przyjmować leku Epidyolex
- jeśli pacjent ma uczulenie na kannabidiol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli lekarz stwierdzi u pacjenta określone nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych w badaniach krwi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Epidyolex lub podczas leczenia należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:
- U pacjenta występują lub występowały choroby wątroby, gdyż lekarz może wówczas zdecydować o zmianie dawki leku Epidyolex lub uznać, że lek Epidyolex nie jest odpowiedni dla pacjenta.

Lekarz może wykonać badania krwi, aby sprawdzić czynność wątroby przed rozpoczęciem stosowania tego leku i podczas leczenia, ponieważ lek Epidyolex może powodować problemy z wątrobą. Jeśli wątroba pacjenta nie pracuje prawidłowo, konieczne może być przerwanie leczenia.
- Pacjent zauważy u siebie nietypowe zmiany nastroju lub zachowania lub jeśli pojawią się myśli o samookaleczeniu lub popełnieniu samobójstwa. **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala** (patrz punkt 4).
- Lek Epidyolex może powodować senność. Nie wolno prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn, ani brać udziału w czynnościach, które wymagają zachowania czujności i dokładnej kontroli (np. jazda na rowerze), dopóki pacjent nie będzie wiedział, w jaki sposób lek Epidyolex na niego wpływa.
- Pacjent nagle przerwie przyjmowanie leku Epidyolex (patrz punkt 3).
- Częstość napadów ulegnie zwiększeniu lub jeśli u pacjenta wystąpi ciężki napad padaczkowy podczas przyjmowania leku Epidyolex. **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala.**
- U pacjenta występuje utrata masy ciała lub pacjent nie może przybrać na wadze. Lekarz będzie monitorować masę ciała pacjenta i oceni, czy leczenie lekiem Epidyolex powinno być kontynuowane.

Dzieci i młodzież
Podawanie leku Epidyolex nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Lek Epidyolex a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, także o lekach, które pacjent planuje stosować. Przyjmowanie leku Epidyolex z niektórymi lekami może wywołać działania niepożądane, wpływać na działanie innych leków lub na działanie leku Epidyolex. Nie wolno rozpoczynać ani przerywać stosowania innych leków bez wcześniejszego uzgodnienia z lekarzem lub farmaceutą.
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z poniższych leków, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki leku:
- inne leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina, klobazam, lamotrygina, lorazepam, fenytoina, styrypentol i walproinian, które są stosowane w leczeniu napadów drgawek
- inne leki stosowane w leczeniu TSC, w tym ewerolimus lub takrolimus
- leki stosowane w leczeniu refluksu (pieczenie w przełyku lub zwracanie kwasów żołądkowych), takie jak omeprazol
- mitotan (lek stosowany w leczeniu nowotworów nadnerczy)
- morfina lub diflunizal (leki stosowane w łagodzeniu bólu)
- efawirenz (lek stosowany w leczeniu zakażeń HIV/AIDS)
- teofilina (lek stosowanych w leczeniu astmy)
- kofeina (lek przeznaczony dla niemowląt ułatwiający oddychanie)
- propofol (środek znieczulający stosowany u osób poddawanych zabiegom chirurgicznym)
- symwastatyna, fenofibrat, gemfibrozyl (leki stosowane w celu obniżenia poziomu cholesterolu/lipidów)
- enzalutamid (lek stosowany w leczeniu raka gruczołu krokowego)
- bupropion (lek wspomagający rzucenie palenia lub leczenie otyłości)
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) (lek roślinny stosowany w leczeniu łagodnego lęku)
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, takie jak ryfampicyna, klarytromycyna i erytromycyna.

Stosowanie leku Epidyolex z pokarmem
Ten lek należy zawsze stosować według zaleceń lekarza i przyjmować konsekwentnie z lub bez pokarmu, (dotyczy też pokarmów o dużej zawartości tłuszczu, np. dieta ketogenna). Jeśli pacjent przyjmuje lek Epidyolex z pokarmem, należy w miarę możliwości przyjmować lek z podobnym typem posiłku (np. o podobnej zawartości tłuszczu). (Patrz punkt 3 „Jak stosować lek Epidyolex”).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Pacjentka nie powinna przyjmować leku Epidyolex w okresie ciąży, dopóki lekarz nie zdecyduje, że korzyści wynikające ze stosowania tego leku przewyższają ryzyko.
Lek Epidyolex może przenikać do mleka, dlatego nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Epidyolex.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Należy porozmawiać z lekarzem na temat prowadzenia pojazdów, obsługiwania maszyn lub podejmowania czynności, takich jak jazda na rowerze lub inne sporty, ponieważ po przyjęciu tego leku pacjent może odczuwać senność.
Nie wolno prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani brać udziału w czynnościach wymagających zachowania czujności i dokładnej kontroli, dopóki pacjent nie będzie wiedział, że lek nie wpływa na zdolność wykonywania takich czynności.

Zawiera rafinowany olej sezamowy, alkohol (etanol), aromat truskawkowy (w tym alkohol benzylowy).
Lek Epidyolex zawiera rafinowany olej sezamowy, który rzadko może powodować ciężkie reakcje uczuleniowe.

Każdy ml leku Epidyolex zawiera 79 mg etanolu, co odpowiada 10% v/v bezwodnego etanolu, tj. do 691,3 mg etanolu na maksymalną pojedynczą dawkę leku Epidyolex (12,5 mg/kg mc.) w przypadku osoby dorosłej o masie ciała 70 kg (9,9 mg etanolu/kg mc.). W przypadku dorosłego pacjenta o masie ciała 70 kg jest to równoważne 17 ml piwa lub 7 ml wina na dawkę. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Ten lek zawiera 0,0003 mg/ml alkoholu benzylowego, co odpowiada 0,0026 mg na maksymalną dawkę leku Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg mc. na dawkę w przypadku osoby dorosłej o masie ciała 70 kg).
Alkohol benzylowy może powodować reakcje uczuleniowe.

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień, chyba że zaleci to lekarz lub farmaceuta.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny zwrócić się po poradę do lekarza lub farmaceuty, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może nagromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

Pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni zwrócić się po poradę do lekarza lub farmaceuty, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może nagromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak stosować lek Epidyolex

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Epidyolex jest roztworem doustnym (płyn do połykania/przyjmowania doustnie). Lekarz i farmaceuta powiedzą pacjentowi ile (liczba ml) leku Epidyolex należy przyjmować każdego dnia, ile razy dziennie i którą strzykawkę stosować dla podania dawki (strzykawka o pojemności 1 ml lub 5 ml).

Lekarz wyliczy dawkę odpowiednio do masy ciała pacjenta. Pacjent może rozpocząć leczenie od małej dawki, którą lekarz będzie stopniowo zwiększać wraz z upływem czasu. Należy powiedzieć

lekarzowi, jeśli pacjent ma wątpliwości co do stosowanej dawki lub uważa, że dawka leku powinna być zmieniona.

Przyjmowanie leku Epidyolex z jedzeniem może zwiększyć ilość leku wchłanianego przez organizm. Pacjent powinien starać się w miarę możliwości konsekwentnie przyjmować lek Epidyolex z lub bez pokarmu i zgodnie ze swoim codziennym planem dnia, aby uzyskać takie same działanie leku za każdym razem. Jeśli pacjent przyjmuje lek Epidyolex z pokarmem, należy w miarę możliwości przyjmować lek z podobnym typem posiłku (np. o podobnej zawartości tłuszczu).

W razie potrzeby lek Epidyolex można przyjmować przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub sondę gastrostomijną. Lekarz poinformuje pacjenta, w jaki sposób to zrobić. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma problemy z wątrobą, ponieważ może to wymagać zmniejszenia dawki przez lekarza.

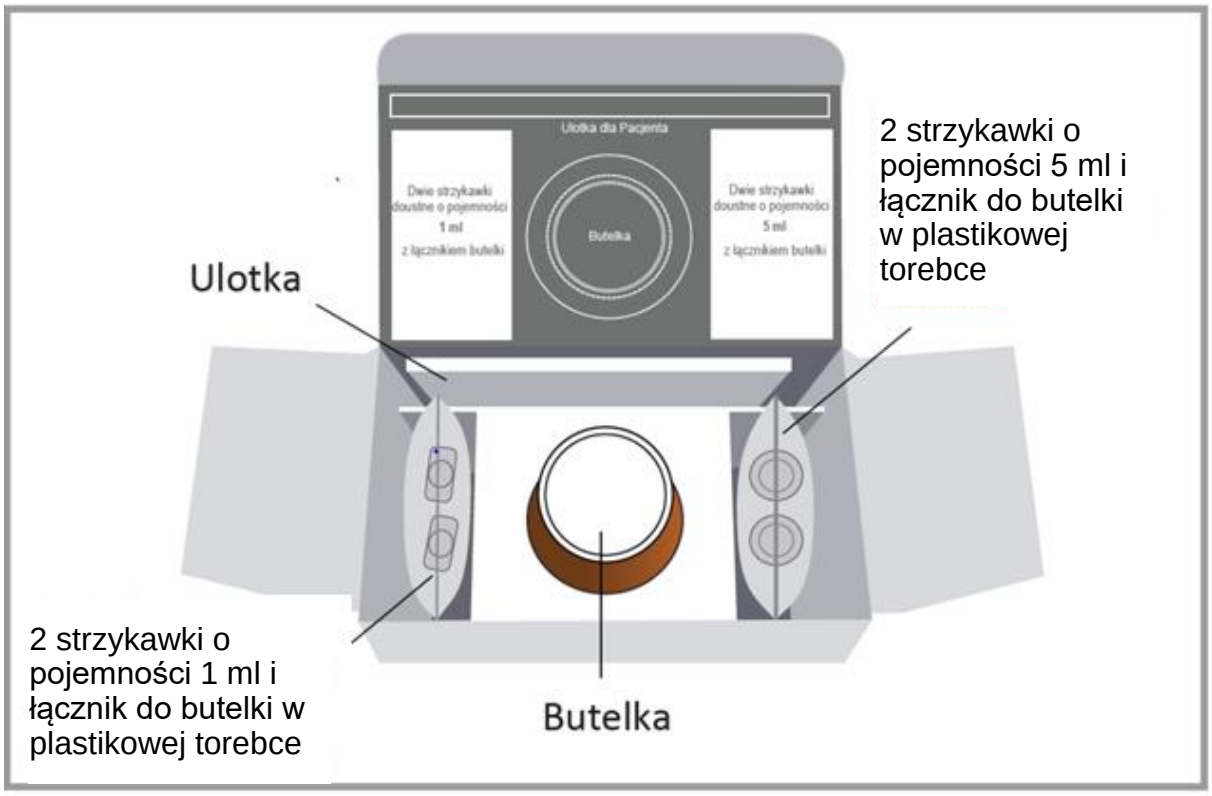
Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać stosowania tego leku, dopóki nie zaleci tego lekarz.

Instrukcje dotyczące doustnego stosowania leku Epidyolex

Opakowanie 1 butelki zawiera następujące elementy
- butelka z roztworem doustnym leku Epidyolex
- plastikowa torebka zawierająca dwie strzykawki doustne o pojemności 1 ml i łącznik do butelki
- plastikowa torebka zawierająca dwie strzykawki doustne o pojemności 5 ml i łącznik do butelki

Opakowanie 3 butelek zawiera następujące elementy
- 3 butelki z roztworem doustnym leku Epidyolex
- plastikowa torebka zawierająca dwie strzykawki doustne o pojemności 1 ml i łącznik do butelki
- plastikowa torebka zawierająca dwie strzykawki doustne o pojemności 5 ml i 2 łączniki do butelki

W opakowaniu znajduje się zapasowa strzykawka każdego rozmiaru, w razie gdyby któraś z podstawowego składu została uszkodzona lub zgubiona. W przypadku opakowania 3 butelek wymagane są wszystkie trzy łączniki z obu opakowań strzykawek.



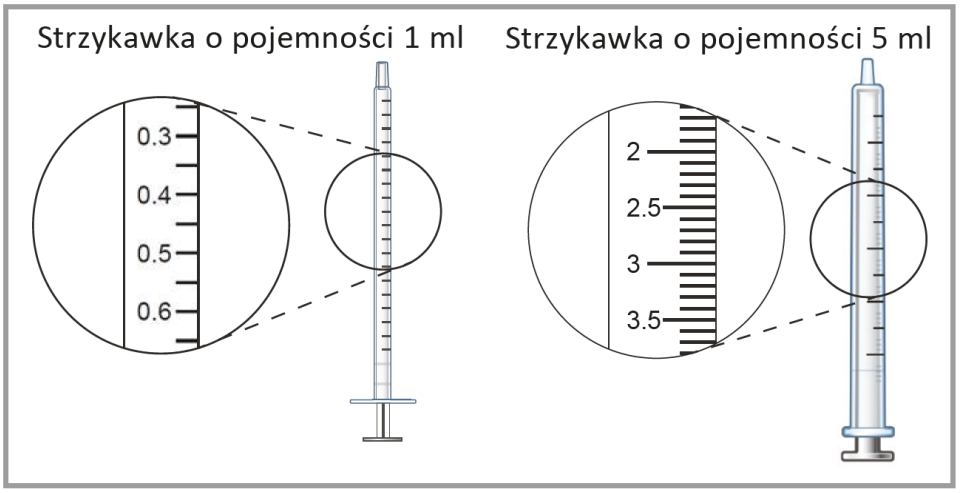
Powyższy rysunek jest przedstawiony wyłącznie do celów ilustracyjnych.

1. Otworzyć torebkę zawierającą odpowiednią strzykawkę doustną, aby odmierzyć dawkę.

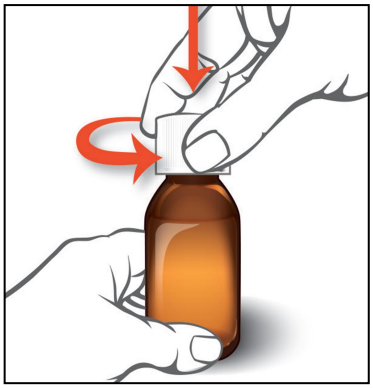
- Jeśli dawka pacjenta wynosi **1 ml (100 mg) lub mniej**, należy użyć mniejszą strzykawkę o pojemności 1 ml.
- Jeśli dawka pacjenta jest **większa niż 1 ml (100 mg)**, należy użyć większą strzykawkę o pojemności 5 ml.

- Jeśli dawka pacjenta jest **większa niż 5 ml (500 mg)**, należy użyć większą strzykawkę o pojemności 5 ml. W tym przypadku należy dokładnie zanotować, ile razy napełniono strzykawkę (np. zaznaczając odpowiednio każdą dawkę 5 ml), aby przyjąć odpowiednią dawkę.

Ważne, aby użyć prawidłową strzykawkę doustną do odmierzenia dawki. Lekarz lub farmaceuta poinformuje pacjenta, której strzykawki należy użyć, w zależności od przepisanej dawki. Postępując zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty, należy usunąć z opakowania torebkę zawierającą pozostałe strzykawki i łącznik, chyba że lekarz lub farmaceuta zaleci zachowanie obu typów strzykawek do czasu ustalenia ostatecznej dawki leku. Jeżeli pacjentowi przepisano opakowanie 3 butelek, należy zachować wszystkie trzy łączniki.

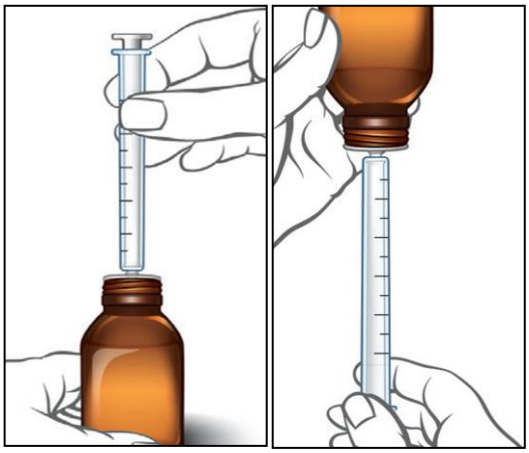


2. Zdjąć z butelki nakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci, dociskając ją w dół i równocześnie obracając w lewo.



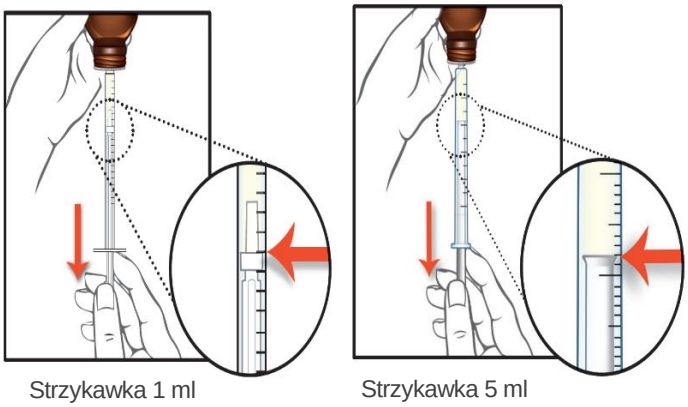
3. Wcisnąć mocno łącznik do szyjki butelki i upewnić się, że jest całkowicie wprowadzony. Łącznik może wypaść i spowodować zadławienie, jeśli nie był wciśnięty do końca.

4. Włożyć końcówkę właściwej strzykawki doustnej całkowicie do łącznika butelki, a gdy znajdzie się na miejscu, odwrócić butelkę do góry dnem.



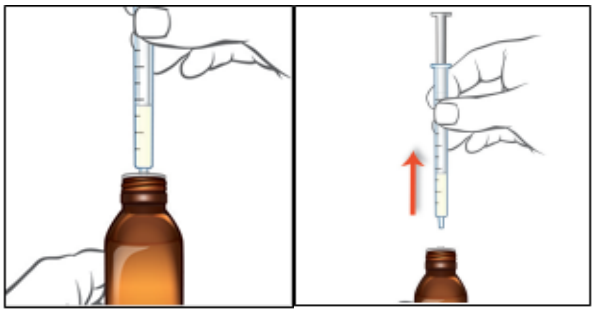
5. Powoli odciągać tłok strzykawki, aby pobrać do strzykawki potrzebną objętość (liczba ml) roztworu. Zrównać koniec tłoka z wybranym znacznikiem zaleconej objętości, jak pokazano obok.

   Jeśli w strzykawce znajduje się pęcherzyk powietrza, wepchnąć płyn z powrotem do butelki, trzymając butelkę do góry dnem, i powtórzyć krok 5, aż do usunięcia pęcherzyka powietrza.



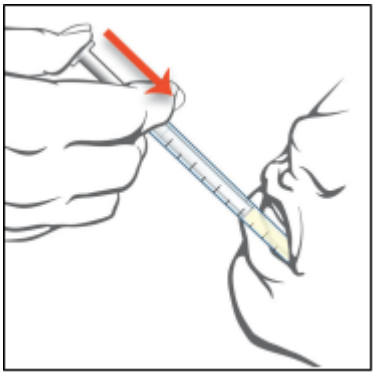
Strzykawka 1 ml Strzykawka 5 ml

6. Odwrócić butelkę dnem do dołu i ostrożnie wyjąć strzykawkę doustną z łącznika.



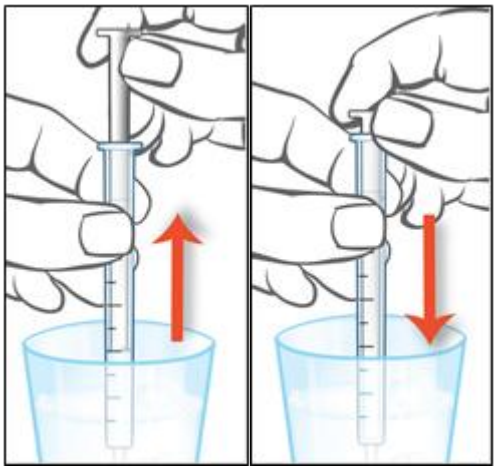
7. Umieścić końcówkę strzykawki doustnej wewnątrz policzka i delikatnie nacisnąć tłok, aby podać lek. Nie naciskać mocno tłoka, ani nie kierować leku do tyłu jamy ustnej lub gardła.

   Jeśli dawka jest większa niż 5 ml, powtórzyć kroki od 4 do 7, aby podać resztę dawki za pomocą strzykawki doustnej o pojemności 5 ml.



8. Zakręcić mocno nakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci na butelce, obracając nakrętkę w prawo – nie trzeba wyjmować łącznika z butelki, ponieważ nakrętka będzie pasować.

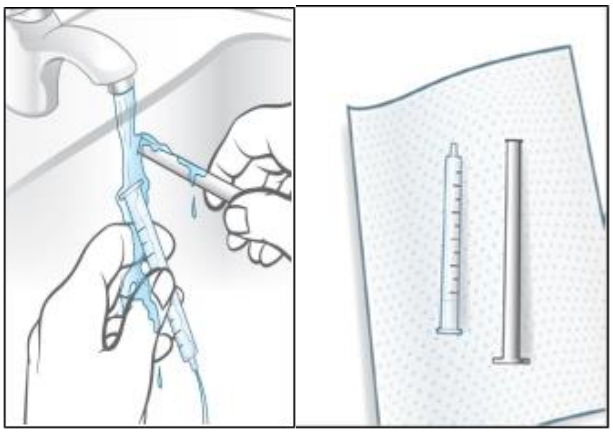
9. Napełnić kubek ciepłą wodą z mydłem i wyczyścić strzykawkę doustną, pobierając wodę i usuwając ją ze strzykawki za pomocą tłoka.



10. Wyjąć tłok z cylindra strzykawki i przepłukać obie części pod bieżącą wodą. Nie umieszczać strzykawki doustnej w zmywarce.

    Strząsnąć wodę z obu części i pozostawić do wyschnięcia na powietrzu do następnego użycia. Przed następnym użyciem upewnić się, że strzykawka doustna jest całkowicie sucha, gdyż w przeciwnym razie, jeśli woda dostanie się do butelki, może spowodować zmętnienie roztworu.

    Zmętnienie roztworu w butelce nie wpływa to na skuteczność leku. Kontynuować stosowanie leku w normalny sposób.



Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Epidyolex
W razie przyjęcia większej dawki leku Epidyolex niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo najbliższym oddziałem ratunkowym szpitala i zabrać ze sobą lek. Objawy przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Epidyolex obejmują biegunkę i senność.
Pominięcie przyjęcia leku Epidyolex
Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki leku. Zastosować następną dawkę o zwykłej porze przyjmowania leku. W razie pominięcia wielu dawek, należy porozmawiać z lekarzem o właściwej dawce, którą należy przyjąć.
Przerwanie przyjmowania leku Epidyolex
Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać przyjmowania leku Epidyolex bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem. Nagłe przerwanie tego leczenia może spowodować nasilenie napadów padaczkowych. Lekarz wyjaśni, jak stopniowo odstawić lek Epidyolex.
W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Następujące działania niepożądane mogą być **bardzo ciężkie**:

Częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów):

- U pacjentów otrzymujących lek Epidyolex obserwowano w badaniach krwi wysokie stężenia enzymów wątrobowych (zwiększenie aktywności aminotransferaz), co może być oznaką uszkodzenia wątroby.

Działania niepożądane, których częstość jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- U pacjentów mogą występować myśli o samookaleczeniu lub popełnieniu samobójstwa. Jeśli kiedykolwiek wystąpią takie myśli, należy się skontaktować z lekarzem.

Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów):

- senność
- biegunka
- zmniejszony apetyt
- gorączka
- wymioty
- uczucie zmęczenia.

Częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów):

- napady drgawek
- odczuwanie złego nastroju (rozdrażnienie, agresja)
- wysypka
- spadek energii
- kaszel
- zapalenie płuc
- zmniejszenie masy ciała
- nudności
- zakażenie dróg moczowych.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Epidyolex

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności widocznego na butelce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Jeśli w butelce pozostały resztki roztworu po upływie 12 tygodni od pierwszego otwarcia, nie należy go używać.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Epidyolex
- Substancją czynną leku jest kannabidiol. Każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu.
- Pozostałe składniki to: olej sezamowy rafinowany, etanol bezwodny, sukraloza i aromat truskawkowy (w tym alkohol benzylowy) (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek Epidyolex i co zawiera opakowanie
Lek Epidyolex jest przejrzystym, bezbarwnym lub żółtym roztworem doustnym. Lek jest dostępny w butelce ze szkła bursztynowego z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

Dostępne są następujące wielkości opakowań leku Epidyolex:

100 ml (1 × butelka 100 ml) oraz 2 × skalibrowana strzykawka doustna o pojemności 5 ml i 2 × strzykawka doustna o pojemności 1 ml oraz dwa łączniki butelki.

300 ml (3 × butelka 100 ml) oraz 2 × skalibrowana strzykawka doustna o pojemności 5 ml i 2 × strzykawka doustna o pojemności 1 ml oraz trzy łączniki butelki.

Strzykawki o pojemności 5 ml mają podziałkę co 0,1 ml, a strzykawki o pojemności 1 ml mają podziałkę co 0,05 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort
Holandia
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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	

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 04/2025.

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.