

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epidyolex 100 mg/ml, oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller 100 mg cannabidiol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml lösning innehåller:

79 mg vattenfri etanol

736 mg raffinerad sesamolja

0,0003 mg bensylalkohol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar, färglös till gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epidyolex är avsett att användas som tilläggsbehandling av krampanfall vid Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), i kombination med klobazam, hos patienter från 2 års ålder.

Epidyolex är avsett att användas som tilläggsbehandling av krampanfall vid tuberös skleroskomplexet (TSC) hos patienter från 2 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Epidyolex ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av epilepsi.

Dosering

För LGS och DS

Rekommenderad startdos av cannabidiol är 2,5 mg/kg två gånger dagligen (5 mg/kg/dag) under en vecka. Efter en vecka ska dosen ökas till en underhållsdos om 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dag). Baserat på den enskilda patientens kliniska respons och tolerabilitet kan varje dos ökas veckovis i steg om 2,5 mg/kg administrerat två gånger dagligen (5 mg/kg/dag) upp till den högsta rekommenderade dosen på 10 mg/kg två gånger dagligen (20 mg/kg/dag).

Vid dosökningar överstigande 10 mg/kg/dag, upp till den högsta rekommenderade dosen på 20 mg/kg/dag, ska nyttan med behandlingen avvägas mot riskerna för den enskilda patienten och riktlinjerna för monitorering följas (se avsnitt 4.4).

För TSC

Rekommenderad startdos av cannabidiol är 2,5 mg/kg två gånger dagligen (5 mg/kg/dag) under en vecka. Efter en vecka ska dosen ökas till en dos om 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dag) och den kliniska responsen och tolerabiliteten ska utvärderas. Baserat på den enskilda patientens kliniska respons och tolerabilitet kan varje dos ökas veckovis i steg om 2,5 mg/kg administrerat två gånger dagligen (5 mg/kg/dag) upp till den högsta rekommenderade dosen på 12,5 mg/kg två gånger dagligen (25 mg/kg/dag).

Vid dosökningar överstigande 10 mg/kg/dag, upp till den högsta rekommenderade dosen på 25 mg/kg/dag, ska nyttan med behandlingen avvägas mot riskerna för den enskilda patienten och riktlinjerna för monitorering följas (se avsnitt 4.4).

Dosrekommendationerna för LGS, DS och TSC sammanfattas i följande tabell:

Tabell 1: Dosrekommendationer

	LGS och DS	TSC
Startdos – första veckan	2,5 mg/kg två gånger dagligen (5 mg/kg/dag)	
Andra veckan	Underhållsdos 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dag)	5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dag)
Ytterligare titrering efter behov (stegvisa dosökningar)	Veckovisa dosökningar om 2,5 mg/kg administrerat två gånger dagligen (5 mg/kg/dag)	
Högsta rekommenderade dos	10 mg/kg två gånger dagligen (20 mg/kg/dag)	12,5 mg/kg två gånger dagligen (25 mg/kg/dag)

I varje Epidyolex-kartong finns följande:

- Två 1 ml-sprutor graderade i steg om 0,05 ml (varje 0,05 ml-steg motsvarar 5 mg cannabidiol)
- Två 5 ml-sprutor graderade i steg om 0,1 ml (varje 0,1 ml-steg motsvarar 10 mg cannabidiol)

Om den beräknade dosen är 100 mg (1 ml) eller mindre ska den mindre orala doseringssprutan om 1 ml användas.

Om den beräknade dosen överstiger 100 mg (1 ml) ska den större orala doseringssprutan om 5 ml användas.

Den beräknade dosen ska avrundas till närmaste graderingssteg.

Utsättning

Om cannabidiol måste sättas ut ska dosen minskas gradvis. I kliniska prövningar sattes cannabidiol ut genom dosminskningar om cirka 10 % per dag i 10 dagar. En långsammare eller snabbare nedtitrering kan behövas på kliniska indikationer, enligt ordinerande läkares bedömning.

Missade doser

Om patienten skulle missa en eller flera doser ska inga extra doser tas för att kompensera för dessa. Doseringen ska fortsätta enligt gällande behandlingsschema. Om patienten missat doserna i mer än 7 dagar ska förnyad titrering till terapeutisk dos utföras.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Kliniska prövningar av cannabidiol i behandlingen av LGS, DS och TSC inkluderade inte tillräckligt många patienter i åldern över 55 år för att avgöra huruvida deras respons skiljde sig från yngre patienters.

Valet av dos till en äldre patient ska generellt vara restriktiv och vanligen inledas med den lägsta dosen med tanke på den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion, samtliga sjukdomar eller samtidig behandling (se avsnitt 4.4 under ”hepatocellulär skada” och avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Cannabidiol kan utan dosjustering administreras till patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns inga erfarenheter av behandling av patienter med terminal njursjukdom. Det är inte känt om cannabidiol är dialyserbart.

Nedsatt leverfunktion

Cannabidiol behöver inte dosjusteras hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A).

Försiktighet ska iaktas hos patienter med måttlig (Child-Pugh B) eller grav (Child-Pugh C) leverfunktionsnedsättning. En lägre startdos rekommenderas till patienter med måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning. Dostitrering ska utföras enligt beskrivning i nedanstående tabell.

Tabell 2: Dosjustering till patienter med måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning

Nedsatt leverfunktion	Startdos För LGS, DS och TSC	Underhållsdos För LGS och DS	Andra veckan För TSC	Högsta rekommenderade dos	Högsta rekommenderade dos
				För LGS och DS	För TSC
Måttlig	1,25 mg/kg två gånger dagligen (2,5 mg/kg/dag)	2,5 mg/kg två gånger dagligen (5 mg/kg/dag)		5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dag)	6,25 mg/kg två gånger dagligen (12,5 mg/kg/dag)
Grav	0,5 mg/kg två gånger dagligen (1 mg/kg/dag)	1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dag)		2 mg/kg två gånger dagligen (4 mg/kg/dag)*	2,5 mg/kg två gånger dagligen (5 mg/kg/dag)*

*Högre doser cannabidiol kan övervägas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion om den potentiella nyttan överväger riskerna.

Pediatrisk population

Med LGS eller DS

Det finns ingen relevant användning av cannabidiol för barn under 6 månader. Säkerhet och effekt för cannabidiol för barn mellan 6 månader och 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Med TSC

Det finns ingen relevant användning av cannabidiol för barn under 1 månad. Säkerhet och effekt för cannabidiol för barn mellan 1 månad och 2 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information för patienter i åldern 1 till 2 år finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Dosjustering av andra läkemedel som används i kombination med cannabidiol

Läkare med erfarenhet av att behandla patienter som samtidigt står på antiepileptika ska bedöma behovet av justering av cannabidiol-dosen eller dosen av det läkemedel som ges samtidigt, för hantering av möjliga läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Administreringsätt

Oral användning.

Mat kan öka cannabidiol-koncentrationen och läkemedlet ska därför alltid tas med eller utan föda, även vid ketogen kost. Vid intag med föda ska likartad sammansättning av födan övervägas om det är möjligt (se avsnitt 5.2).

Oral administrering rekommenderas. Om nödvändigt kan dock nasogastrisk sond och gastrostomisond vara godtagbara enterala administreringsvägar.

Ytterligare information om användning av matningssonder finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med förhöjda transaminaser som överstiger 3 gånger övre normalgränsen (ULN) och bilirubin som överstiger 2 gånger ULN (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Hepatocellulär skada

Cannabidiol kan orsaka dosrelaterade öknings av levertransaminaser (alaninaminotransferas [ALAT] och/eller aspartataminotransferas [ASAT]) (se avsnitt 4.8). Ökningen uppträder vanligen under de första två månaderna efter behandlingsstarten, dock har sådana fall observerats upp till 18 månader efter behandlingsstarten, särskilt hos patienter som samtidigt tar valproat.

I kliniska prövningar inträffade de flesta ALAT-höjningarna hos patienter som samtidigt tog valproat. Samtidig användning av klobazam ökade också incidensen av förhöjda transaminaser, dock i mindre omfattning än valproat. Vid förhöjda transaminaser ska dosjustering eller utsättning av valproat alternativt dosjustering av klobazam övervägas.

I cirka två tredjedelar av fallen normaliserades transaminasvärdena om cannabidiol sattes ut eller om dosen cannabidiol och/eller samtidigt givet valproat minskades. I cirka en tredjedel av fallen normaliserades transaminasvärdena vid fortsatt behandling med cannabidiol, utan dosminskning. Frekvensen transaminasökningar vid behandling med cannabidiol var högre hos patienter vars transaminasvärden vid baslinjen låg över ULN. Hos vissa patienter med förhöjda transaminaser vid baslinjen ledde en synergieffekt vid samtidig valproatabehandling till högre risk för förhöjda transaminaser.

I en ej kontrollerad studie av patienter på en annan icke-epilepsiindikation, fick två äldre patienter förhöjd nivå av alkaliskt fosfat på över 2 gånger ULN, samt förhöjda transaminaser. Värdena normaliserades när cannabidiol hade satts ut.

Monitorering

I allmänhet är transaminasökningar på mer än 3 gånger ULN och samtidigt förhöjt bilirubin utan annan förklaring en viktig prediktor för allvarlig leverskada. Tidig upptäckt av förhöjda transaminaser kan minska risken för allvarliga följder. Patienter som vid baslinjen har förhöjda transaminaser som överstiger 3 gånger ULN eller förhöjt bilirubin som överstiger 2 gånger ULN ska utredas innan cannabidiol-behandling sätts in.

Innan behandling med cannabidiol sätts in ska serumtransaminaser (ALAT och ASAT) och totalt bilirubin analyseras.

Rutinövervakning:

Serumtransaminaser och totalt bilirubin ska analyseras 1 månad, 3 månader och 6 månader efter påbörjad behandling med cannabidiol och därefter med jämna mellanrum eller på kliniska indikationer.

Vid en ändring av cannabidiol-dosen till mer än 10 mg/kg/dag eller ändring av läkemedel (dosändring eller tillägg av ytterligare läkemedel) som man vet påverkar levern ska detta övervakningsschema upprepas.

Intensivövervakning:

Serumtransaminaser och totalt bilirubin ska analyseras 2 veckor, 1 månad, 2 månader, 3 månader och 6 månader efter påbörjad behandling med cannabidiol hos patienter som tar valproat och hos patienter som har förhöjda ALAT- eller ASAT-koncentrationer vid baslinjen, och därefter med jämna mellanrum eller på kliniska indikationer. Vid en ändring av cannabidiol-dosen till mer än 10 mg/kg/dag eller ändring av läkemedel (dosändring eller tillägg av ytterligare läkemedel) som man vet påverkar levern ska detta övervakningsschema upprepas.

Om en patient får kliniska tecken eller symtom som tyder på leverdysfunktion ska serumtransaminaser och totalt bilirubin omgående testas och behandlingen med cannabidiol tillfälligt avbrytas eller helt sättas ut, vilket som bedöms som mest lämpligt. Cannabidiol ska sättas ut om patienten får förhöjda transaminaser som överstiger 3 gånger ULN och bilirubin som överstiger 2 gånger ULN. Behandlingen ska även sättas ut vid långvarigt förhöjda transaminaser som överstiger 5 gånger ULN. Patienter med förhöjda serumtransaminaser under längre tid ska utredas med avseende på andra möjliga orsaker. Dosjustering av eventuellt samtidigt administrerat läkemedel som man vet påverkar levern ska övervägas (t.ex. valproat och klobazam) (se avsnitt 4.5).

Somnolens och sedering

Cannabidiol kan orsaka somnolens och sedering, vilket inträffar oftare i början av behandlingen och kan avta vid fortsatt behandling. Detta inträffade oftare hos patienter som samtidigt tog klobazam (se avsnitt 4.5 och 4.8). Andra CNS-depressiva medel, bland annat alkohol, kan förstärka somnolens och sedering.

Ökad frekvens av krampanfall

Liksom med andra antiepileptika kan en kliniskt relevant ökning av anfalls-frekvensen inträffa under behandling med cannabidiol. Om nytta-riskförhållandet är negativt kan det vara nödvändigt att justera dosen av cannabidiol och/eller samtidiga antiepileptika, alternativt sätta ut cannabidiol. I de kliniska fas 3-prövningar som studerade LGS, DS och TSC var den observerade frekvensen av status epilepticus likartad i cannabidiol- och placebogrupperna.

Självmondsbeteende och självmordstankar

Självmondsbeteende och självmordstankar har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika på flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade prövningar med antiepileptika har visat en något ökad risk för självmondsbeteende och självmordstankar. Mekanismen bakom denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte att det finns en ökad risk med cannabidiol.

Patienterna ska övervakas avseende tecken på självmondsbeteende och självmordstankar och lämplig behandling övervägas. Patienter och dessas vårdare ska rekommenderas att söka medicinsk rådgivning vid tecken på självmondsbeteende och självmordstankar.

Viktminskning

Cannabidiol kan orsaka viktminskning eller minskad viktökning (se avsnitt 4.8). Hos patienter med LGS, DS eller TSC föreföll detta vara dosrelaterat. I några fall rapporterades viktminskning som en biverkning (se tabell 3). Minskad aptit och viktminskning kan leda till något reducerad längdtillväxt. En längre tids viktminskning/minskad viktökning ska kontrolleras regelbundet för att bedöma om cannabidiol-behandlingen ska fortsätta.

Sesamolja i läkemedlet

Detta läkemedel innehåller raffinerad sesamolja som i sällsynta fall kan ge svåra allergiska reaktioner.

Bensylalkohol i läkemedlet

Detta läkemedel innehåller 0,0003 mg/ml bensylalkohol motsvarande 0,0026 mg per maximal Epidyolex-dos (Epidyolex 12,5 mg/kg per dos (TSC) för en vuxen som väger 70 kg). Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Populationer som inte har studerats

Patienter med kliniskt signifikant kardiovaskulär nedsättning ingick inte i det kliniska utvecklingsprogrammet för TSC.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4- eller CYP2C19-inducerare

Den starka CYP3A4/2C19-induceraren rifampicin (600 mg administrerad en gång dagligen) minskade plasmakoncentrationen av cannabidiol och av 7-hydroxi-cannabidiol (7-OH-CBD, en aktiv metabolit av cannabidiol) med cirka 30 % respektive 60 %. Andra starka inducerare av CYP3A4 och/eller CYP2C19, såsom karbamazepin, enzalutamid, mitotan och johannesört, som administreras samtidigt med cannabidiol kan också orsaka en minskning av plasmakoncentrationerna av cannabidiol och av 7-OH-CBD i ungefär samma mängd. Dessa förändringar kan resultera i en minskning av effekten hos cannabidiol. Dosjustering kan bli nödvändig.

UGT-hämmare

Cannabidiol är substrat för UGT1A7, UGT1A9 och UGT2B7. Inga formella studier har utförts av läkemedelsinteraktioner mellan cannabidiol och UGT-hämmare som ges i kombination. Försiktighet ska därför iaktas när läkemedel som är kända hämmare av dessa UGT administreras samtidigt. Det kan bli nödvändigt att minska dosen av cannabidiol och/eller hämmaren om de ges i kombination.

Samtidig behandling med antiepileptika

Cannabidiol farmakokinetik är komplicerad och kan leda till interaktioner med antiepileptika -behandling som patienten tar samtidigt. Cannabidiol och/eller samtidiga antiepileptika ska därför justeras och ses över med jämna mellanrum och patienten ska kontrolleras noga avseende läkemedelsbiverkningar. Kontroller av plasmakoncentrationerna ska också övervägas.

Risken för läkemedelsinteraktioner med andra antiepileptika som tas samtidigt har undersökts hos friska frivilliga försökspersoner och hos patienter med epilepsi vad gäller klobazam, valproat, stiripentol och everolimus. Inga formella interaktionsstudier har utförts med andra antiepileptika men fenytoin och lamotrigin omnämns baserat på *in vitro*-data.

Klobazam

Om cannabidiol och klobazam administreras samtidigt kan en dubbelriktad PK-interaktion uppkomma. Baserat på en studie på friska frivilliga försökspersoner kan förhöjda halter (3 till 4 gånger så höga) N-desmetylklobazam (en aktiv metabolit av klobazam) uppkomma vid kombination med cannabidiol, sannolikt medierat av CYP2C19-hämning, utan effekt på klobazamnivåerna. Dessutom ökade exponeringen för 7-OH-CBD, för vilken arean under kurvan (AUC) i plasma ökade med 47 % (se avsnitt 5.2). Förhöjda systemiska nivåer av dessa aktiva substanser kan leda till kraftigare farmakologiska effekter och till ökade biverkningar. Samtidig användning av cannabidiol och klobazam ökar incidensen av somnolens och sedering jämfört med placebo (se avsnitt 4.4 och 4.8). En minskning av dosen klobazam ska övervägas vid somnolens eller sedering när klobazam administreras samtidigt med cannabidiol.

Valproat

Samtidig användning av cannabidiol och valproat ökar incidensen av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4). Mekanismen bakom denna interaktion är okänd. Om kliniskt signifikanta

transaminas-ökningar uppträder ska cannabidiol och/eller samtidigt administrerat valproat minskas eller sättas ut hos alla patienter tills transaminasnivåerna har återställts (se avsnitt 4.4). Data är otillräckliga för att en bedömning av risken vid samtidig administrering av cannabidiol och andra hepatotoxiska läkemedel ska kunna göras (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av cannabidiol och valproat ökar incidensen av diarré och nedsatt aptit. Mekanismen bakom denna interaktion är okänd.

Stiripentol

När cannabidiol kombinerades med stiripentol i en prövning med friska frivilliga försökspersoner, sågs en ökning av stiripentolnivåerna på 28 % av den maximala uppmätta plasmakoncentrationen (C_{\max}) och 55 % av AUC. Hos patienter var dock effekten mindre, med en ökning av stiripentolnivåerna på 17 % av C_{\max} och 30 % av AUC. Den kliniska betydelsen av dessa resultat har inte studerats. Patienten ska övervakas noga avseende biverkningar.

Fenytoin

Exponeringen för fenytoin kan öka vid samtidig administrering av cannabidiol, eftersom fenytoin i hög grad metaboliseras av CYP2C9 som hämmas av cannabidiol *in vitro*. Inga formella kliniska studier av denna interaktion har utförts. Fenytoin har ett smalt terapeutiskt fönster, varför en kombination av cannabidiol och fenytoin ska sättas in med försiktighet. I händelse av tolerabilitetsproblem ska en lägre dos fenytoin övervägas.

Lamotrigin

Lamotrigin är substrat för UGT-enzym, bland annat UGT2B7, som hämmas av cannabidiol *in vitro*. Inga formella kliniska studier av denna interaktion har utförts. Lamotriginnivåerna kan öka vid samtidig administrering av cannabidiol.

Everolimus

I en studie på friska frivilliga ledde samtidig administrering av cannabidiol (12,5 mg/kg två gånger dagligen) och P-gp- och CYP3A4-substratet everolimus (5 mg) till en ökning av exponeringen av everolimus som var ungefär 2,5 gånger högre vad gäller både C_{\max} och AUC. Eftersom cannabidiol inte påverkade exponeringen av midazolam i en annan interaktionsstudie tror man att mekanismen för denna interaktion är hämning av P-gp-medierad efflux i tarmen som leder till att everolimus biotillgänglighet ökar. Halveringstiden för everolimus påverkades inte, vilket bekräftar att cannabidiol inte har några systemiska hämmande effekter på P-gp- och CYP3A4-aktivitet. Vid insättning av cannabidiol till patienter som tar everolimus ska terapeutiska läkemedelsnivåer av everolimus övervakas och dosen justeras vid behov. Vid insättning av everolimus till patienter som tar en stabil dos cannabidiol rekommenderas en lägre startdos av everolimus och terapeutisk läkemedelsövervakning.

Cannabidiols potential att påverka andra läkemedel

Substrat för CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 och UGT2B7

In-vivo data från steady-state dosering med cannabidiol (750 mg två gånger dagligen) vid samtidig administrering med en engångsdos av koffein (200 mg), ett känsligt CYP1A2-substrat, visade en ökad koffeinxponering på 15 % för C_{\max} och 95 % för AUC jämfört med när koffein administrerades ensamt. Dessa data visar att cannabidiol är en svag hämmare av CYP1A2. Liknande måttliga öknings i exponering kan observeras med andra känsliga CYP1A2-substrat (t.ex. teofyllin eller tizanidin). Den kliniska betydelsen av dessa resultat har inte studerats. Patienten ska övervakas noga avseende biverkningar.

Enligt *in vitro*-data kan läkemedelsinteraktioner mellan CYP2B6-substrat (t.ex. bupropion och efavirenz), uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferas 1A9 (UGT1A9) (t.ex. diflunisal, propofol och fenofibrat), och UGT2B7 (t.ex. gemfibrozil, morfin och lorazepam) förekomma när dessa administreras samtidigt som cannabidiol. Samtidig administrering av cannabidiol förväntas också orsaka kliniskt signifikanta interaktioner med substrat för CYP2C8 (repaglinid) och CYP2C9 (t.ex. warfarin).

In vitro-data har visat att cannabidiol hämmar CYP2C19, vilket kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av läkemedel som metaboliseras av detta isoenzym såsom klobazam och omeprazol. Dosminskning ska övervägas för samtida läkemedel som är känsliga CYP2C19-substrat eller har ett smalt terapeutiskt fönster.

På grund av en potentiell hämning av enzymaktiviteten ska dosminskning av substrat för UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 och CYP2C9 övervägas, i tillämpliga fall, om patienten får biverkningar när dessa ges samtidigt som cannabidiol. På grund av potentialen för såväl induktion som hämning av enzymaktiviteten ska dosjustering av substrat för CYP1A2 och CYP2B6 övervägas i tillämpliga fall.

In vitro-analys av interaktion med UGT-zymer

In vitro-data tyder på att cannabidiol är en reversibel hämmare av både UGT1A9- och UGT2B7-aktivitet vid kliniskt relevanta koncentrationer. Även metaboliten 7-karboxi-cannabidiol (7-COOH-CBD) hämmar UGT1A1-, UGT1A4- och UGT1A6-medierad aktivitet *in vitro*. Det kan bli nödvändigt att minska dosen av substraten om cannabidiol ges samtidigt som substrat till dessa UGT.

Känsliga P-gp substrat som ges peroralt

Samtidig administrering av cannabidiol och peroralt administrerat everolimus, ett P-gp- och CYP3A4-substrat, har ökat everolimus biotillgänglighet, troligen på grund av hämning av P-gp-medierad efflux av everolimus i tarmen. Ökad exponering av andra peroralt administrerade känsliga P-gp-substrat (t.ex. sirolimus, takrolimus, digoxin) kan förekomma vid samtidig administrering av cannabidiol. Terapeutisk läkemedelsövervakning och dossänkning av andra P-gp substrat ska övervägas vid peroral administrering samtidigt med cannabidiol.

Etanol i läkemedlet

Varje ml Epidyolex innehåller 79 mg etanol motsvarande 10 % v/v vattenfri etanol, dvs. upp till 691,3 mg etanol per högsta enkeldos Epidyolex (12,5 mg/kg) för en vuxen som väger 70 kg (9,9 mg etanol/kg). För en vuxen person som väger 70 kg motsvarar detta 17 ml öl eller 7 ml vin per dos.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsad mängd data från användning av cannabidiol till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd ska cannabidiol inte användas under graviditet såvida inte den potentiella nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det finns inga kliniska data om huruvida cannabidiol eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk, om effekterna på ett barn som ammas, eller om effekterna på mjölkproduktionen.

Djurstudier har visat toxikologiska förändringar hos lakterande djur när moderdjuret behandlades med cannabidiol (se avsnitt 5.3).

Det finns inga studier på människa avseende utsöndring av cannabidiol i bröstmjolk. Med tanke på att cannabidiol är starkt proteinbundet och sannolikt passerar fritt från plasma till mjölk, ska amningen avbryts under behandlingen som en försiktighetsåtgärd.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av cannabidiol på människans fertilitet.

Hos han- och honråttor som fick en oral dos cannabidiol på upp till 150 mg/kg/dag sågs ingen effekt på reproduktionsförmågan (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cannabidiol har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom det kan orsaka somnolens och sedering (se avsnitt 4.4). Patienterna ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän de har tillräcklig erfarenhet för att kunna bedöma om läkemedlet påverkar dessa förmågor negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar rapporterade med cannabidiol i det rekommenderade dosintervallet 10 till 25 mg/kg/dag visas nedan.

De vanligaste biverkningarna är somnolens, minskad aptit, diarré, feber, trötthet och kräkningar.

Den vanligaste orsaken till behandlingsavbrott var förhöjda transaminaser.

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade med cannabidiol i placebokontrollerade kliniska studier redovisas i nedanstående tabell indelade efter organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Tabell över biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkningar i kliniska prövningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Pneumoni ^a , urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Irritabilitet, aggression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens ^a
	Vanliga	Letargi, krampanfall
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, kräkningar
	Vanliga	Illamående
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjt GGT
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber, trötthet
Undersökningar	Vanliga	Viktminskning

^a Sammanslagna termer: **Pneumoni:** Pneumoni, RSV-pneumoni, mykoplasmapneumoni, adenoviruspneumoni, viruspneumoni, aspirationspneumoni; **Somnolens:** Somnolens, sedering.

Beskrivning av valda biverkningar

Hepatocellulär skada

Cannabidiol kan orsaka dosrelaterade öknings av ALAT och ASAT (se avsnitt 4.4).

I kontrollerade studier av LGS, DS (med dosen 10 eller 20 mg/kg/dag) och av TSC (med dosen 25 mg/kg/dag) var incidensen av ALAT-stegring som översteg 3 gånger ULN 12 % hos patienter som fick cannabidiol och < 1 % hos patienter som fick placebo.

Mindre än 1 % av patienterna som behandlades med cannabidiol hade ALAT- eller ASAT-koncentrationer som översteg 20 gånger ULN. Hos patienter som tog cannabidiol har det förekommit fall av förhöjda transaminaser som ledde till sjukhusinläggning.

Risikfaktorer för hepatocellulär skada

Samtidigt administrerat valproat och klobazam, cannabidioldos och förhöjda transaminaser vid baslinjen.

Samtidigt administrerat valproat och klobazam

Hos patienter behandlade med cannabidiol i dosen 10, 20 eller 25 mg/kg/dag var incidensen av ALAT-stegring som översteg 3 gånger ULN 23 % hos patienterna som tog både valproat och klobazam samtidigt, 19 % hos patienterna som tog valproat samtidigt (utan klobazam), 3 % hos patienterna som tog klobazam samtidigt (utan valproat) och 3 % hos de som inte tog något av läkemedlen.

Dos

ALAT-stegring som översteg 3 gånger ULN rapporterades hos 15 % av patienterna som tog cannabidiol 20 eller 25 mg/kg/dag, jämfört med 3 % hos patienterna som tog cannabidiol 10 mg/kg/dag.

Risken för ALAT-stegringar var högre vid doser över 25 mg/kg/dag i den kontrollerade studien av TSC.

Förhöjda transaminaser vid baslinjen

I kontrollerade provningar (se avsnitt 5.1) var frekvensen av ALAT-stegring under behandling som översteg 3 gånger ULN hos patienter som tog cannabidiol 20 eller 25 mg/kg/dag 29 % (80 % av dessa stod på valproat) om ALAT låg över ULN vid baslinjen, men 12 % (89 % av dessa stod på valproat) om ALAT låg inom normalintervallet vid baslinjen. Totalt 5 % av patienterna (samtliga på valproat) som tog cannabidiol 10 mg/kg/dag fick ALAT-stegringar på över 3 gånger ULN om ALAT låg över ULN vid baslinjen, jämfört med 3 % av (samtliga på valproat) patienterna vars ALAT låg inom normalintervallet vid baslinjen.

Somnolens och sedering

Somnolens och sedering (inklusive letargi) har observerats hos patienter med LGS, DS eller TSC i kontrollerade kliniska provningar (se avsnitt 4.4) med cannabidiol, däribland hos 29 % av patienterna som behandlades med cannabidiol (30 % av patienterna som tog cannabidiol 20 eller 25 mg/kg/dag och 27 % av patienterna som tog cannabidiol 10 mg/kg/dag). Dessa biverkningar observerades med högre incidens vid doser över 25 mg/kg/dag i den kontrollerade studien av TSC. Frekvensen av somnolens och sedering (inklusive letargi) var högre hos patienter som samtidigt tog klobazam (43 % hos de cannabidiol-behandlade patienterna som tog klobazam jämfört med 14 % hos de cannabidiol-behandlade patienterna som inte tog klobazam).

Krampanfall

I den kontrollerade provningen på patienter med TSC sågs en ökad frekvens av biverkningar associerade med försämring av krampanfall vid doser över 25 mg/kg/dag. Även om inget tydligt mönster fastställdes, återspeglade biverkningarna en ökad frekvens eller intensitet av krampanfallen eller nya typer av krampanfall. Frekvensen av biverkningar associerade med försämring av krampanfall var 11 % hos patienterna som tog cannabidiol i dosen 25 mg/kg/dag och 18 % hos patienterna som tog cannabidiol i högre doser än 25 mg/kg/dag jämfört med 9 % hos patienterna som tog placebo.

Viktminskning

Cannabidiol kan orsaka viktminskning eller minskad viktökning (se avsnitt 4.4). Hos patienter med LGS, DS eller TSC verkar viktminskningen vara dosrelaterad eftersom 21 % av patienterna som fick cannabidiol 20 eller 25 mg/kg/dag gick ner i vikt med $\geq 5\%$, medan detta endast gällde 7 % av

patienterna som fick cannabidiol 10 mg/kg/dag. I en del fall rapporterades viktminskningen som en biverkning (se tabell 3 ovan). Minskad aptit och viktminskning kan leda till något reducerad längdtillväxt.

Diarré

Cannabidiol kan orsaka dosrelaterad diarré. I kontrollerade prövningar på LGS och DS var frekvensen av diarré 13 % hos patienterna som fick cannabidiol 10 mg/kg/dag och 21 % hos patienterna som fick cannabidiol 20 mg/kg/dag jämfört med 10 % hos patienterna som fick placebo. I en kontrollerad prövning på TSC var frekvensen av diarré 31 % hos patienterna som fick cannabidiol 25 mg/kg/dag och 56 % hos patienterna som fick högre doser av cannabidiol än 25 mg/kg/dag jämfört med 25 % av patienterna som fick placebo.

I de kliniska prövningarna inträffade den första diarrén typiskt under de första 6 veckorna med cannabidiol-behandling. Medianduration av diarré var 8 dagar. Diarré ledde till minskning av cannabidiol-dosen hos 10 % av patienterna, tillfälligt avbrott i behandlingen hos 1 % av patienterna och permanent utsättning av behandlingen hos 2 % av patienterna.

Hematologiska avvikelser

Cannabidiol kan orsaka minskning av hemoglobin- och hematokritvärden. Hos patienter med LGS, DS eller TSC var den genomsnittliga minskningen av hemoglobinvärdet från baslinjen till behandlingens slut -0,36 g/dl hos cannabidiol-behandlade patienter som fick 10, 20 eller 25 mg/kg/dag. Motsvarande minskning av hematokritvärdet sågs med en genomsnittlig förändring på -1,3 % hos cannabidiol-behandlade patienter.

Baserat på laboratorievärden utvecklade 27 % av de cannabidiol-behandlade patienterna med LGS eller DS och 38 % av de cannabidiolbehandlade patienterna (25 mg/kg/dag) med TSC en ny anemi under studiens gång (definierat som en normal hemoglobinkoncentration vid baslinjen och ett rapporterat värde som var lägre än det nedre normalvärdet vid en senare tidpunkt).

Förhöjt kreatinin

Cannabidiol kan orsaka förhöjt serumkreatinin. Mekanismen är ännu inte klarlagd. I kontrollerade studier på friska vuxna och på patienter med LGS, DS eller TSC sågs en ökning av serumkreatininvärdet på cirka 10 % inom två veckor efter behandlingsstarten med cannabidiol. Ökningen var reversibel hos friska vuxna. I studierna på patienter med LGS, DS eller TSC sågs ingen reversibilitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det [nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns begränsad erfarenhet av doser högre än den rekommenderade terapeutiska dosen. Lätt diarré och somnolens har rapporterats hos friska vuxna försökspersoner som tagit en engångsdos på 6 000 mg, vilket motsvarar en dos på över 85 mg/kg för en vuxen person som väger 70 kg. Dessa biverkningar gick tillbaka efter studiens slut.

Hantering av överdosering

Vid överdosering ska patienten observeras och lämplig symtomatisk behandling sättas in, med övervakning av vitala tecken.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika; ATC-kod: N03AX24

Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen bakom cannabidiols antikonvulsiva effekter hos människa är okänd. Cannabidiol utövar inte sin antikonvulsiva effekt genom interaktion med cannabinoid-receptorer. Cannabidiol minskar hyperexcitabilitet i nervceller genom modulering av intracellulärt kalcium via G-proteinkopplad receptor 55 (GPR55) och vanilloidreceptor 1 (TRPV1), samt genom modulering av adenosinmedierad signalering genom hämning av cellernas adenosinupptag via ekvibrativ nukleosidtransportör 1 (ENT-1).

Farmakodynamisk effekt

Det föreligger en potentiell additiv antikonvulsiv effekt hos patienter på grund av den dubbelriktade farmakokinetiska interaktionen mellan cannabidiol och klobazam, som leder till ökade nivåer av respektive läkemedels cirkulerande aktiva metabolit, 7-OH-CBD (cirka 1,5 gånger) och N-CLB (cirka 3 gånger) (se avsnitt 4.5, 5.1 och 5.2).

Klinisk effekt

Tilläggsbehandling av patienter med Lennox-Gastauts syndrom (LGS)

Cannabidiol effekt som tilläggsbehandling av krampanfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) undersöktes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade parallellgruppsstudier (GWPCARE3 och GWPCARE4). Båda studierna omfattade en 4 veckors baslinjeperiod, en 2 veckors titreringsperiod och en 12 veckors underhållsperiod. Studiepopulationens ålder var i genomsnitt 15 år och 94 % tog samtidigt 2 eller fler antiepileptika under prövningen. De antiepileptika som oftast användes (hos > 25 % av patienterna) i båda prövningarna var valproat, klobazam, lamotrigin, levetiracetam och rufinamid. Cirka 50 % av patienterna tog samtidigt klobazam. Av de patienter som inte tog klobazam hade majoriteten tidigare tagit och avbrutit klobazambehandling.

Primärt effektmått var procentuell förändring av epileptiska anfall från baslinjen under 28 dagar i behandlingsperioden för cannabidiol-gruppen jämfört med placebo-gruppen. Epileptiska anfall definierades som atoniska, toniska eller tonisk-kloniska anfall som ledde till eller kunde ha lett till fall eller skada. De viktigaste sekundära effektmåtten var andelen patienter med minst en 50-procentig minskning av frekvensen epileptiska anfall, procentuell förändring från baslinjen av totalt antal anfall, samt patientens/vårdarens allmänna uppfattning om förändringen vid det senaste besöket.

Undergruppsanalyser utfördes för flera faktorer, däribland samtidig antiepileptika. Resultaten av undergruppsanalysen av patienter som behandlades med klobazam respektive inte behandlades med klobazam visade att det i råder en statistisk osäkerhet vad gäller behandlingseffekten av cannabidiol hos patienter som inte tar klobazam. Effekten har inte fastställts i denna population.

I tabell 4 sammanfattas det primära effektmåttet procentuell minskning från baslinjen av antalet epileptiska anfall, det viktiga sekundära effektmåttet andelen patienter med minst 50 % minskning av antalet epileptiska anfall, samt resultaten av undergruppsanalysen för dessa effektmått hos patienter som använde klobazam.

Tabell 4: Primärt effektmått, viktigt sekundärt effektmått i form av ≥ 50 % respons samt undergruppsanalyser i LGS-studier

		Totalt	N	Undergrupp med klobazam	N
EPILEPTISKA ANFALL UNDER 28 DAGAR					
Procentuell minskning från baslinjen^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/dag	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/dag	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Placebo	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/dag	43,9 %	86	62,4 %	42
Differens eller procentuell minskning jämfört med placebo (95 % CI), p-värde^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/dag	19,2 (7,7; 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %; 49,2 %) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/dag	21,6 (6,7; 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %; 66,8 %) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/dag	17,2 (4,1; 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %; 59,6 %) p < 0,0001 ^c	
≥ 50 % MINSKNING AV EPILEPTISKA ANFALL (RESPONDERANALYS)					
Procentandel med ≥ 50 % respons, p-värde^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/dag	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/dag	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Placebo	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/dag	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140 ^c	42

CI = 95 % konfidensintervall

^a Data för den totala populationen presenteras som medianvärden för den procentuella minskningen från baslinjen. Data för undergruppen med klobazam presenteras som procentuell minskning från baslinjen beräknat med negativ binomial regressionsanalys.

^b Totalvärden presenteras som beräknad mediandifferens och p-värde med användning av Wilcoxon's rangsummetest. Data för undergruppen med klobazam har beräknats med negativ binomial regressionsanalys.

^c Nominellt p-värde.

^d P-värde för totalvärden baseras på Cochran-Mantel-Haenszel-test. De nominella p-värdena för undergruppen med klobazam baseras på logistisk regressionsanalys.

Ytterligare sekundära effektmått i undergruppen med patienter som samtidigt behandlades med klobazam

Cannabidiol var förenat med en ökning av procentandelen försökspersoner vars anfallsfrekvens minskade med 75 % eller mer under behandlingsperioden i båda prövningarna (11 % för 10 mg/kg/dag cannabidiol, 31 till 36 % för 20 mg/kg/dag cannabidiol och 3 till 7 % för placebo).

I båda prövningarna fick patienterna som fick cannabidiol en i median större procentuell minskning av totalt antal anfall i jämförelse med placebo (53 % för 10 mg/kg/dag, 64 % till 66 % för 20 mg/kg/dag och 25 % för vardera placebo grupp, p = 0,0025 för 10 mg/kg/dag och p < 0,0001 för vardera gruppen på 20 mg/kg/dag jämfört med placebo).

Större förbättring av allmäntillståndet, uppmätt med hjälp av poäng för Global Impression of Change vid det senaste besöket, rapporterades av vårdare och patienter med båda doserna cannabidiol (76 % på 10 mg/kg/dag, 80 % för vardera gruppen på 20 mg/kg/dag, 31 % till 46 % på placebo, $p = 0,0005$ för 10 mg/kg/dag och $p < 0,0001$ och $0,0003$ för 20 mg/kg/dag jämfört med placebo).

I jämförelse med placebo var cannabidiol förenat med fler anfallsfria dagar under behandlingsperioden i båda prövningarna motsvarande 3,3 dagar per 28-dagarsperiod (10 mg/kg/dag) och 5,5 till 7,6 dagar per 28-dagarsperiod (20 mg/kg/dag).

Tilläggsbehandling av patienter med Dravets syndrom

Cannabidiol effekt som tilläggsbehandling av krampanfall i samband med Dravets syndrom (DS) undersöktes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade parallellgruppsstudier (GWPCARE2 och GWPCARE1). Båda studierna omfattade en 4 veckors baslinjeperiod, en 2 veckors titreringsperiod och en 12 veckors underhållsperiod. Studiepopulationens ålder var i genomsnitt 9 år och 94 % tog 2 eller fler antiepileptika under prövningen. De antiepileptika som oftast användes (hos > 25 % av patienterna) i båda prövningarna var valproat, klobazam, stiripentol och levetiracetam. Cirka 65 % av patienterna tog klobazam samtidigt. Av de patienter som inte tog klobazam hade majoriteten tidigare tagit och avbrutit klobazambehandling.

Primärt effektmått var förändring av frekvensen konvulsiva anfall under behandlingsperioden (från dag 1 till slutet av den utvärderingsbara perioden) jämfört med vid baslinjen (GWPCARE2), och procentuell förändring av konvulsiva anfall från baslinjen under 28 dagar i behandlingsperioden (GWPCARE1) för cannabidiol-grupperna jämfört med placebo. Konvulsiva anfall definierades som atoniska, toniska, kloniska och tonisk-kloniska anfall. De viktigaste sekundära effektmåtten i GWPCARE2 var andelen patienter med minst en 50-procentig minskning av frekvensen konvulsiva anfall, förändring av totalt antal anfall, samt patientens/vårdarens allmänna uppfattning om förändringen vid det senaste besöket. Det främsta sekundära effektmåttet i GWPCARE1 var andelen patienter med minst en 50-procentig minskning av frekvensen konvulsiva anfall.

Undergruppsanalyser utfördes för flera faktorer, däribland samtidig antiepileptika. Resultaten av undergruppsanalysen av patienter som behandlades med klobazam respektive inte behandlades med klobazam visade att det råder en statistisk osäkerhet vad gäller behandlingseffekten av cannabidiol hos patienter som inte tar klobazam. Effekten har inte fastställts i denna population.

I tabell 5 sammanfattas det primära effektmåttet procentuell minskning från baslinjen av antalet konvulsiva anfall, det viktiga sekundära effektmåttet andelen patienter med minst 50 % minskning av antalet konvulsiva anfall, samt resultaten av undergruppsanalysen för dessa effektmått hos patienter som använde klobazam.

Tabell 5: Primärt effektmått, viktigt sekundärt effektmått i form av ≥ 50 % respons samt undergruppsanalyser i DS-studier

		Totalt	N	Undergrupp med klobazam	N
KONVULSIVA ANFALL UNDER 28 DAGAR					
Procentuell minskning från baslinjen^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/dag	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/dag	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Placebo	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/dag	38,9 %	61	53,6 %	40
Differens eller procentuell minskning jämfört med placebo (95 % CI), p-värde^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/dag	29,8 % (8,4 %; 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %; 54,5 %) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/dag	25,7 % (2,9 %; 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %; 50,4 %) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/dag	22,8 (5,4; 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %; 60,4 %) p = 0,0032 ^c	
≥ 50 % MINSKNING AV KONVULSIVA ANFALL (RESPONDERANALYS)					
Procentandel med ≥ 50 % respons, p-värde^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/dag	43,9 % p = 0,0332	66	55,6 % p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/dag	49,3 % p = 0,0069	67	62,5 % p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/dag	42,6 % p = 0,0784	61	47,5 % p = 0,0382 ^c	40

CI = 95 % konfidensintervall

^a Totalvärden från studien GWPCARE1 presenteras som medianvärden för den procentuella minskningen från baslinjen. Data för studien GWPCARE2 och undergruppen med klobazam presenteras som procentuell minskning från baslinjen beräknat med negativ binomial regressionsanalys.

^b Totalvärden från studien GWPCARE1 presenteras som beräknad mediandifferens och p-värde med användning av Wilcoxon's rangsummetest. Data för GWPCARE2 och undergruppen med klobazam har beräknats med negativ binomial regressionsanalys.

^c Nominellt p-värde.

^d P-värde för totalvärden baseras på Cochran-Mantel-Haenszel-test. De nominella p-värdena för undergruppen med klobazam baseras på logistisk regressionsanalys.

Ytterligare sekundära effektmått i undergruppen med patienter som samtidigt behandlades med klobazam

Cannabidiol var förenat med en ökning av procentandelen försökspersoner vars frekvens konvulsiva anfall minskade med 75 % eller mer under behandlingsperioden i båda prövningarna (36 % för 10 mg/kg/dag cannabidiol, 25 % för vardera gruppen på 20 mg/kg/dag cannabidiol och 10 % till 13 % för placebo).

I båda prövningarna fick patienterna som fick cannabidiol en större procentuell minskning av totalt antal anfall i jämförelse med placebo (66 % för 10 mg/kg/dag, 54 % till 58 % för 20 mg/kg/dag och 27 % till 41 % för placebo, p = 0,0003 för 10 mg/kg/dag och p = 0,0341 och 0,0211 för 20 mg/kg/dag jämfört med placebo).

Större förbättring av allmäntillståndet, uppmätt med hjälp av poäng för Global Impression of Change vid det senaste besöket, rapporterades av vårdare och patienter med båda doserna cannabidiol (73 %

på 10 mg/kg/dag, 62 % till 77 % på 20 mg/kg/dag, 30 % till 41 % på placebo, $p = 0,0009$ för 10 mg/kg/dag och $p = 0,0018$ och $0,0136$ för 20 mg/kg/dag jämfört med placebo).

I jämförelse med placebo var cannabidiol förenat med fler dagar utan konvulsiva anfall under behandlingsperioden i båda prövningarna, motsvarande 2,7 dagar per 28-dagarsperiod (10 mg/kg/dag) och 1,3-2,2 dagar per 28-dagarsperiod (20 mg/kg/dag).

Vuxen population

DS-populationen i GWPCARE2- och GWPCARE1-studien var till övervägande delen barn. Endast 5 patienter var vuxna från 18 år (1,6 %) och effekt- och säkerhetsdata för den vuxna DS-populationen är därför begränsad.

Dosrespons

Eftersom man inte såg någon konsekvent skillnad i dosrespons mellan 10 mg/kg/dag och 20 mg/kg/dag i LGS- och DS-studierna ska cannabidiol inledningsvis titreras upp till den rekommenderade underhållsdosen på 10 mg/kg/dag (se avsnitt 4.2). Hos enskilda patienter kan titrering upp till en högsta dos på 20 mg/kg/dag övervägas, baserat på nytta-riskbedömning (se avsnitt 4.2).

Öppna studiedata

I båda de randomiserade LGS-studierna rekryterades 99,5 % av patienterna ($N = 366$) som genomfört studierna till en öppen långtidsuppföljning (GWPCARE5). I undergruppen LGS-patienter som samtidigt behandlades med klobazam i 37 till 48 veckor ($N = 168$) var den procentuella minskningen av antalet epileptiska anfall från baslinjen i median 71 % under vecka 1-12 ($N = 168$), vilket höll i sig under vecka 37-48 med en procentuell minskning av anfallsfrekvensen från baslinjen på i median 62 %.

I båda de randomiserade DS-studierna rekryterades 97,7 % av patienterna ($N = 315$) som genomfört studierna till GWPCARE5. I undergruppen DS-patienter som samtidigt behandlades med klobazam i 37 till 48 veckor ($N = 148$) var den procentuella minskningen av antalet konvulsiva anfall från baslinjen i median 64 % under vecka 1-12 ($N = 148$), vilket höll i sig under vecka 37-48 med en procentuell minskning av anfallsfrekvensen från baslinjen på i median 58 %.

Tilläggsbehandling hos patienter med tuberös skleroskomplexet (TSC)

Effekten av cannabidiol (25 och 50 mg/kg/dag) som tilläggsbehandling av krampanfall i samband med TSC utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie (GWPCARE6). Studien bestod av en 4 veckors baslinjeperiod, en 4 veckors titreringsperiod och en 12 veckors underhållsperiod (16 veckors behandlings- och primär utvärderingsperiod).

Studiepopulationens ålder var i genomsnitt 14 år och alla patienter utom en tog ett eller flera samtidiga antiepileptika under studien. De antiepileptika som oftast användes (> 25 % av patienterna) var valproat (45 %), vigabatrin (33 %), levetiracetam (29 %) och klobazam (27 %).

Primärt effektmått var förändring av antalet TSC-associerade krampanfall under behandlingsperioden (underhåll och titrering) från baslinjen för cannabidiol-gruppen jämfört med placebo. TSC-associerade krampanfall definierades som fokala motoriska anfall utan medvetandepåverkan; fokala anfall med medvetandepåverkan; fokala anfall som utvecklas till bilaterala generaliserade konvulsiva anfall och generaliserade anfall (tonisk-kloniska, toniska, kloniska eller atoniska anfall). Viktiga sekundära effektmått var andelen patienter med minst 50 % minskning av frekvensen TSC-associerade krampanfall, förändring enligt Subject/Caregiver Global Impression of Change vid det sista besöket och den procentuella förändringen av den totala anfallsfrekvensen från baslinjen.

Cannabidiol 50 mg/kg/dag visades ge ungefär lika stor minskning av krampanfallen som 25 mg/kg/dag. Denna dos var emellertid förenad med en ökad frekvens av biverkningar jämfört med 25 mg/kg/dag och den högsta rekommenderade dosen är därför 25 mg/kg/dag.

Tabell 6 sammanfattar det primära effektmåttet procentuell minskning av TSC-associerade krampanfall från baslinjen, och det sekundära måttet andel patienter med minst 50 % minskning av frekvensen TSC-associerade krampanfall för den högsta rekommenderade dosen 25 mg/kg/dag.

Tabell 6: Primärt effektmått och det viktiga sekundära effektmåttet ≥ 50 % respons i TSC-studien (hela patientpopulationen)

	<i>Studien GWPCARE6</i>	
	Cannabidiol 25 mg/kg/dag (n = 75)	Placebo (n = 76)
<i>Primärt effektmått –Procentuell minskning av frekvensen TSC-associerade krampanfall</i>		
<i>TSC-associerade krampanfall</i> % minskning från baslinjen	48,6 %	26,5 %
<i>Procentuell minskning jämfört med placebo</i>	30,1 %	
95 % CI	13,9 %, 43,3 %	
P-värde	0,0009	
<i>Viktigt sekundärt effektmått - ≥ 50 % MINSKNING AV TSC-associerade krampanfall (RESPONDERANALYS)</i>		
Procentandel patienter med ≥ 50 % minskning	36 %	22,4 %
P-värde ^b	0,0692	

CI = 95 % konfidensintervall.

^a Data för studien GWPCARE6 presenteras som procentuell minskning från baslinjen beräknad med negativ binomial regressionsanalys.

^b P-värde för totalvärden baseras på Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Undergruppsanalyser med eller utan behandling med klobazam

Andelen TSC-patienter i GWPCARE6-studien som samtidigt använde klobazam var 22,7 % i gruppen som fick cannabidiol 25 mg/kg/dag och 32,9 % i placebogruppen. Resultaten av undergruppsanalyser vid användning av klobazam visade på additiva antikonvulsiva effekter av cannabidiol i närvaro av klobazam.

I undergruppen av patienter som fick samtidig behandling med klobazam upplevde patienter som fick cannabidiol 25 mg/kg/dag en minskning av frekvensen TSC-associerade krampanfall på 61,1 % från baslinjen jämfört med en minskning på 27,1 % i placebogruppen, baserat på en negativ binomial regressionsanalys. Cannabidiol var förknippat med en minskning på 46,6 % (nominellt $p = 0,0025$) av TSC-associerade krampanfall (95 % CI: 20,0 %, 64,4 %) jämfört med placebo.

I undergruppen av patienter som inte fick samtidig behandling med klobazam upplevde patienter som fick cannabidiol 25 mg/kg/dag en minskning av frekvensen TSC-associerade krampanfall på 44,4 % från baslinjen jämfört med en minskning på 26,2 % i placebogruppen, baserat på en negativ binomial regressionsanalys. Cannabidiol var förknippat med en minskning på 24,7 % (nominellt $p = 0,0242$) av TSC-associerade krampanfall (95 % CI: 3,7 %, 41,1 %) jämfört med placebo.

Ytterligare sekundära effektmått för cannabidiol 25 mg/kg/dag (hela patientpopulationen)

Cannabidiol var förknippat med en ökning av andelen försökspersoner (16,0 %) som upplevde en minskning av frekvensen TSC-associerade krampanfall med minst 75 % under behandlingsperioden jämfört med placebogruppen (0 %).

Patienter som fick cannabidiol upplevde en större procentuell minskning av totala antalet krampanfall (48,1 %) jämfört med placebo (26,9 %).

Poäng enligt Global Impression of Change vid det senaste besöket rapporterades av vårdare och patienter. Av patienterna i cannabidiolgruppen upplevde 68,6 % en förbättring jämfört med 39,5 % i placebogruppen.

Jämfört med placebo var cannabidiol förenat med en ökning av antalet dagar utan TSC-associerade krampanfall under behandlingsperioden, motsvarande 2,82 dagar per 28 dagar.

Effekten av cannabidiol på infantila/epileptiska spasmer associerade med TSC har inte utvärderats fullt ut.

Öppna studiedata

Av de 201 patienter som slutförde studien GWPCARE6 rekryterades 99,0 % (199 patienter) till en öppen förlängningsstudie. I den öppna förlängningen var den procentuella medianminskningen från baslinjen av frekvensen TSC-associerade krampanfall 61 % under vecka 1-12 (N = 199), vilken kvarstod till och med vecka 37-48, med en procentuell medianminskning från baslinjen av frekvensen TSC-associerade krampanfall med 68 %.

Missbruk

I en studie av missbrukspotentialen för människa visade resultaten att en kortvarig administrering av cannabidiol till icke-beroende vuxna som använde s.k. partydroger, i terapeutiska och subterapeutiska doser, gav upphov till svaga svar på positiva subjektiva mätvärden som *Drug Liking* (att tycka om drogen) och *Take Drug Again* (vilja att ta drogen igen). I jämförelse med dronabinol (syntetiskt THC) och alprozalam har cannabidiol låg missbrukspotential.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för cannabidiol för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av krampanfall associerade med DS, LGS och TSC (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Studien GWPCARE6, utförd på patienter med TSC, inkluderade 8 barn i åldern 1 till 2 år i samtliga behandlingsgrupper. Även om data är begränsade var den observerade behandlingseffekten och tolerabiliteten liknande den som sågs hos patienter från 2 års ålder, men effekt, säkerhet och farmakokinetik hos barn < 2 år har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Cannabidiol når snabbt ut i plasma. Tiden till högsta plasmakoncentration vid steady state är 2,5-5 timmar.

Steady state plasmakoncentrationen uppnås inom 2-4 dagar efter två doser per dag baserat på koncentrationen före dosering (C_{trough}). Denna korta tid till steady state har samband med den multifasiska elimineringsprofilen för läkemedlet, där terminal eliminering endast utgör en liten del av läkemedlets clearance.

I studier på friska frivilliga ökade samtidig administrering av cannabidiol (750 eller 1 500 mg) och måltid med högt fett- och kaloriinnehåll absorptions hastighet och -omfattning (5-faldig ökning av C_{max} och 4-faldig ökning av AUC) och minskade den totala variationen hos exponeringen jämfört med hos friska frivilliga under fasta. Även om effekten är något mindre för en måltid med låg fett-/kalorihalt är höjningen i exponering fortfarande markant (C_{max} ökar 4-faldigt, AUC 3-faldigt). Att ta cannabidiol med komjölk ökade dessutom exponeringen ungefär 3-faldigt för C_{max} och 2,5-faldigt för AUC. Att ta cannabidiol med alkohol orsakade också ökad exponering för cannabidiol med en 63 % högre AUC.

I de randomiserade kontrollerade prövningarna fanns inga begränsningar vad avser tidpunkten för dosering av cannabidiol i förhållande till måltider. Hos patienter visades att en fettrik måltid ökade cannabidiols biotillgänglighet (3-faldigt). Denna ökning var måttlig när prandiellt tillstånd inte var helt känt, d.v.s. en 2,2-faldig ökning av den relativa biotillgängligheten.

För att minska variationerna i cannabidiols biotillgänglighet hos den enskilda patienten ska administreringen av cannabidiol standardiseras vad avser födointag, även vid ketogen kost (fettrik måltid), d.v.s. Epidyolex ska konsekvent tas med eller utan föda. Vid intag med föda ska en likartad sammansättning av födan övervägas, om det är möjligt.

Distribution

In vitro var > 94 % av cannabidiol och dess fas I-metaboliter bundna till plasmaproteiner, företrädesvis till humant serumalbumin.

Skenbar distributionsvolym efter oral dosering var hög hos friska frivilliga försökspersoner, från 20 963 l till 42 849 l, och större än total mängd vatten i kroppen, vilket tyder på en omfattande distribution av cannabidiol.

Metabolism och eliminering

Cannabidiols halveringstid i plasma var 56-61 timmar hos friska frivilliga personer efter dosering två gånger dagligen i 7 dagar.

Metabolism

Cannabidiol genomgår omfattande metabolism i levern via CYP450-enzymerna och UGT-enzymerna. De viktigaste CYP450-isoformerna i fas I-metabolismen av cannabidiol är CYP2C19 och CYP3A4. UGT-isoformerna som svarar för fas II-konjugering av cannabidiol är UGT1A7, UGT1A9 och UGT2B7.

Studier på friska frivilliga visade att det inte var några större skillnader i plasmaexponeringen för cannabidiol mellan intermediära och ultrasnabba CYP2C19-metaboliserare jämfört med snabba metaboliserare.

De fas I-metaboliter som identifierades i standardanalyser *in vitro* var 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD och 6-OH-CBD (en mindre, cirkulerande metabolit).

Efter flera doser cannabidiol cirkulerar metaboliten 7-OH-CBD (aktiv i en preklinisk modell av krampanfall) i human plasma i lägre koncentrationer än modersubstansen cannabidiol (~ 40 % av CBD-exponeringen) baserat på AUC.

Utsöndring

Plasmaclearance av cannabidiol efter en engångsdos om 1 500 mg cannabidiol är cirka 1 111 l/h.

Cannabidiol elimineras främst genom nedbrytning i levern och tarmen och utsöndras i feces. Renal clearance av modersubstansen sker endast i mindre omfattning.

Cannabidiol interagerar inte med de viktigaste renala och hepatiska transportproteinerna på ett sätt som med någon sannolikhet skulle kunna leda till relevanta läkemedelsinteraktioner.

Linjäritet

C_{max} och AUC för cannabidiol är i det närmaste dosproportionella inom det terapeutiska dosintervallet (10-25 mg/kg/dag). Efter en engångsdos ökar exponeringen i intervallet 750-6 000 mg på ett mindre

än dosproportionellt sätt, vilket visar att absorptionen av cannabidiol kan mätas. Upprepad dosering till patienter med TSC tyder också på att absorptionen är mättad vid doser över 25 mg/kg/dag.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Effekt av ålder, vikt, kön och etniskt ursprung

Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att ålder, kroppsvikt, kön eller etniskt ursprung inte har några kliniskt relevanta effekter på exponeringen för cannabidiol.

Äldre

Cannabidiols farmakokinetik har inte studerats hos personer > 74 år.

Pediatrika patienter

Cannabidiols farmakokinetik har inte studerats hos pediatrika patienter < 2 år.

Ett litet antal patienter < 2 år med behandlingsresistent epilepsi (inklusive TSC, LGS och DS) har exponerats för cannabidiol i kliniska prövningar och i ett EAP, "Expanded Access Programme" (program för utökad tillgång).

Nedsatt njurfunktion

Inga effekter på C_{max} eller AUC för cannabidiol sågs efter administrering av en engångsdos cannabidiol 200 mg till personer med lätt, måttlig eller grav njurfunktionsnedsättning, jämfört med hos personer med normal njurfunktion. Patienter med terminal njursjukdom har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Inga effekter på exponeringen för cannabidiol eller dess metabolit sågs efter administrering av en engångsdos cannabidiol 200 mg till personer med lätt leverfunktionsnedsättning.

Personer med måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning fick högre plasmakoncentrationer av cannabidiol (cirka 2,5-5,2 gånger högre AUC än hos friska personer med normal leverfunktion). cannabidiol ska användas med försiktighet till patienter med måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning. En lägre startdos rekommenderas till patienter med måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning. Dostitrering ska ske enligt beskrivning avsnitt 4.2.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Vid LGS

Hos patienter med LGS visade populationsfarmakokinetiska/-farmakodynamiska (PK/PD) modeller att det finns ett samband mellan exponering och effekt vad gäller sannolikheten att uppnå en ≥ 50 -procentig minskning av antalet epileptiska anfall inom det dosintervall för cannabidiol som testades (0 [placebo], 10 och 20 mg/kg/dag). Det förelåg ett signifikant positivt samband mellan AUC för cannabidiol och sannolikheten för en ≥ 50 -procentig respons. Analysen av responsfrekvens visade också på ett samband mellan exponering och respons för cannabidiols aktiva metabolit (7-OH-CBD). PK/PD-analys visade också att systemisk exponering för cannabidiol kunde sättas i samband med vissa biverkningar såsom förhöjt ALAT och ASAT, diarré och trötthet, förhöjt GGT, minskad aptit, hudutslag samt sömnhet (se avsnitt 4.8). Klobazam (separat analys) var en signifikant kovariat som orsakade sannolikheten för att GGT skulle öka, aptiten minska och sömnheten öka.

Vid TSC

Hos patienter med TSC finns inget samband mellan exponering och respons baserat på effektmått, eftersom doserna utvärderas i den höga änden av dos-respons sambandet. Ett samband mellan exponering och respons fastställdes dock för 7-OH-CBD-metaboliten vad gäller ASAT-stegring. Inga andra PK/PD-samband gällande säkerhetsmått identifierades för CBD eller dess metaboliter.

Studier av läkemedelsinteraktioner

In-vitro-analys av läkemedelsinteraktioner

Cannabidiol är substrat för CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 och UGT2B7.

In vitro-data tyder på att cannabidiol hämmar CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A9- och UGT2B7-aktivitet vid kliniskt relevanta koncentrationer. Metaboliten 7-karboxi-cannabidiol (7-COOH-CBD) hämmar UGT1A1-, UGT1A4- och UGT1A6-medierad aktivitet *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer (se även avsnitt 4.5).

Cannabidiol inducerar CYP1A2- och CYP2B6-mRNA-uttryck *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. En *in vivo*-studie med koffein visade att cannabidiol inte inducerar CYP1A2 *in vivo*.

Cannabidiol och metaboliten 7-OH-CBD interagerar inte med de viktigaste upptagstransportörerna i njurar och lever och det är därför osannolikt att relevanta läkemedelsinteraktioner inträffar: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 och OATP1B3. Cannabidiol är inte substrat för eller hämmare av hjärnupptagstransportörerna OATP1A2 och OATP2B1. *In vitro* är cannabidiol och 7-OH-CBD inte substrat för eller hämmare av effluxtransportörerna P-gp/MDR1, BCRP och BSEP. *In vivo*-data med everolimus visar att cannabidiol kan påverka P-gp-medierad efflux av P-gp-substrat i tarmen (se avsnitt 4.5) men cannabidiol hämmar eller inducerar inte CYP3A4 baserat på en *in vivo*-studie med midazolam. Metaboliten 7-COOH-CBD är substrat för P-gp/MDR1 och kan hämma BCRP, OATP1B3 och OAT3.

In-vivo-analys av läkemedelsinteraktioner

Studier av läkemedelsinteraktioner med antiepileptika

Potentiella interaktioner mellan cannabidiol (750 mg två gånger dagligen till friska frivilliga och 20 mg/kg/dag till patienter) och andra antiepileptika har undersökts i läkemedelsinteraktionsstudier på friska frivilliga och patienter, samt i en populationsfarmakokinetisk analys av läkemedelskoncentrationen i plasma i placebokontrollerade studier av behandling av LGS-patienter.

När cannabidiol kombinerades med klobazam ökade exponeringen för den aktiva metaboliten N-desmetylklobazam utan effekt på klobazamnivåerna. Trots att exponeringen för cannabidiol inte ökade märkbart p.g.a. användning av klobazam så ökade koncentrationen av den aktiva metaboliten, 7-OH-CBD, vid denna kombination. Dosjustering av cannabidiol eller klobazam kan därför bli nödvändig.

Samtidig administrering av cannabidiol och everolimus ledde till ökad exponering för everolimus. Dosjustering och terapeutisk läkemedelövervakning av everolimus kan därför krävas när everolimus och cannabidiol används samtidigt.

Interaktioner *in vivo* för klobazam, everolimus och andra samtidiga antiepileptika (AED) sammanfattas i nedanstående tabell.

Tabell 7: Läkemedelsinteraktioner mellan cannabidiol och samtidiga antiepileptika

Samtidigt AED	Påverkan av antiepileptika på cannabidiol	Påverkan av cannabidiol på antiepileptika
Klobazam	Ingen effekt på cannabidiolkoncentrationen. Interaktion resulterar i ökad exponering för den aktiva metaboliten 7-OH-CBD i studier på friska frivilliga personer. ^a	Ingen effekt på klobazamkoncentrationen. Interaktion resulterar i en ungefär 3-faldig ökning av exponeringen för metaboliten N-desmetylklobazam. ^b
Valproat	Ingen effekt på CBD eller dess metaboliter	Ingen effekt på exponeringen för valproinsyra eller exponeringen för den förmodade hepatotoxiska metaboliten 2-propyl-4-pentensyra (4-ene-VPA).
Stiripentol	Ingen effekt på cannabidiolkoncentrationen. Interaktion resulterar i en minskning (ca 30 %) av C_{max} och AUC för den aktiva metaboliten 7-OH-CBD i prövningar som genomfördes på friska frivilliga personer och patienter med epilepsi.	Interaktion resulterar i ca 28 % ökning av C_{max} och 55 % ökning av AUC i en studie på friska frivilliga försökspersoner och ökar med 17 % av C_{max} och med 30 % av AUC hos patienter.
Everolimus	Everolimus effekt på cannabidiol har inte utvärderats.	Samtidig administrering av cannabidiol (12,5 mg/kg två gånger dagligen) och everolimus (5 mg) resulterar i en ungefär 2,5-faldig ökning av exponeringen för everolimus, både vad gäller C_{max} och AUC, i en studie på friska frivilliga försökspersoner.

^a genomsnittlig ökning med 47 % för AUC och 73 % för C_{max} .

^b baserat på C_{max} och AUC.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet och karcinogenicitet

I en karcinogenicitetsstudie på mus där Epidyolex (0 [vatten], 0 [vehikel], 30, 100 eller 300 mg/kg/dag) administrerades peroralt i 2 år ökade incidensen av benigna levercellsadenom hos hanmöss vid alla testade doser och hos honmöss vid den högsta testade dosen. Vid den högsta utvärderade dosen var exponeringen i plasma (AUC) hos mus cirka 7 gånger högre än den förväntade exponeringen hos människa vid doseringen 25 mg/kg/dag.

Ingen studie av cannabidiols karcinogena potential har utförts på råttor.

Inga mutagena eller klastogena effekter har observerats i gentoxicitetsstudier.

Reproduktionstoxicitet

Inga biverkningar observerades på han- eller honråttors fertilitet eller reproduktionsförmåga vid doser på upp till 250 mg/kg/dag (cirka 34 gånger högre än maximal rekommenderad dos till människa vid 25 mg/kg/dag).

I studien av embryofetal utveckling som utfördes på kanin undersöktes doser på 50, 80 och 125 mg/kg/dag. Dosen 125 mg/kg/dag medförde lägre fostervikt och fler genetiska fostervariationer associerade med toxicitet hos moderdjuret. Cannabidiol i plasma hos moderdjuret vid den dos som inte ledde till biverkningar (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) avseende embryofetal utvecklingstoxicitet hos kanin var lägre än dosen på 25 mg/kg/dag till människa.

I studien av embryofetal utveckling hos råttor undersöktes doser på 75, 150 och 250 mg/kg/dag. Vid den höga dosen observerades embryofetal dödlighet, men inga behandlingsrelaterade effekter på implantationsförluster sågs vid den låga eller medelhöga dosen. NOAEL låg vid plasmaexponeringar hos moderdjuret (AUC) som var cirka 9 gånger högre än förväntad exponering hos människa vid dosen 25 mg/kg/dag.

En studie av pre- och postnatal utveckling har utförts på råttor med doser på 75, 150, eller 250 mg/kg/dag. Minskad tillväxt, försenad könsmognad, beteendeförändringar (lägre aktivitet) samt negativa effekter på utvecklingen av handjurens könsorgan (små testiklar hos den vuxna avkomman) och fertilitet observerades hos avkomman vid doser på ≥ 150 mg/kg/dag. NOAEL låg vid en cannabidiol-exponering i plasma hos moderdjuret som var ungefär 5 gånger högre än hos människa vid dosen 25 mg/kg/dag.

Toxicitet hos juvenila djur

Hos juvenila råttor resulterade administrering av cannabidiol i 10 veckor (subkutana doser om 0 eller 15 mg/kg 4-6 dagar efter födelsen, följt av peroral administrering av 0, 100, 150 eller 250 mg/kg dag 7-77 efter födelsen) i ökad kroppsvikt, fördröjd könsmognad hos handjuren, kognitiva beteendeffekter, ökad bentäthet och vakuoliserade hepatocyter. Dos-utan-effekt fastställdes inte. Den lägsta dos som var utvecklingstoxisk för juvenila råttor (15 mg/kg subkutan/100 mg/kg peroral) låg vid cannabidiol-exponeringar (AUC) som var cirka 8 gånger högre än den hos människa vid 25 mg/kg/dag.

I en annan studie doserades cannabidiol till juvenila råttor dag 4-21 efter födelsen (som subkutan injektion) och dag 22-50 efter födelsen (som intravenös injektion). En NOAEL på 15 mg/kg/dag fastställdes.

Missbruk

Djurstudier av missbruk visar att cannabidiol inte framkallar någon beteendeförändring liknande den för cannabinoider, bland annat generalisering till delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), i en drogdiskrimineringsstudie. Cannabidiol leder inte heller till någon självadministrering hos djur, vilket tyder på att det inte har någon belöningseffekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Raffinerad sesamolja
Vattenfri etanol
Sukralos (E955)
Jordgubbssmakämne (inklusive bensylalkohol)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Används inom 12 veckor efter första öppnandet av flaskan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med barnskyddande och säkerhetsförslutet skruvlock (polypropen). Flaskan är förpackad i en kartong med två orala 5 ml- och två orala 1 ml-doseringssprutor med gradering (kolv av HDPE och sprutkropp av polypropen) och två flaskadaptrar (LDPE). 5 ml-sprutorna är graderade i steg om 0,1 ml och 1 ml-sprutorna i steg om 0,05 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Nasogastriska sonder av silikon med en längd på över 50 cm och högst 125 cm och en diameter på över 5 Fr och högst 12 Fr kan användas. Nasogastriska sonder av silikon som är 50 cm eller kortare eller har en diameter på 5 Fr eller mindre ska undvikas. Gastriska sonder av silikon med en längd på 0,8 till 4 cm och en diameter på 12 till 24 Fr kan användas. Sonder av polyvinylklorid eller polyuretan ska inte användas.

Efter administrering ska matningssonden spolats igenom minst en gång med rumstempererat vatten. Om fler än ett läkemedel administreras ska sonden spolats igenom efter varje läkemedel. Mängden spolvätska som används rekommenderas vara cirka 5 gånger primingvolymen för sonden (från minst 3 ml för de kortaste/smalaste sönerna till högst 20 ml för de längsta/tjockaste sönerna). Volymen spolningsvätska kan behöva anpassas för patienter med begränsat vätskeintag.

Enterala sonder med ENFit[®]-koppling kräver användning av ENFit-kompatibla sprutor och flaskadaptrar. Till doser på ≤ 1 ml ska 1 ml-sprutor användas för maximal noggrannhet i doseringen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1389/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 september 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01/2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.