

## 1. NÁZOV LIEKU

Epidyolex 100 mg/ml perorálny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml perorálneho roztoku obsahuje 100 mg kanabidiolu.

### Pomocné látky so známym účinkom

Jeden ml roztoku obsahuje:

79 mg bezvodého etanolu

736 mg rafinovaného sezamového oleja

0,0003 mg benzylalkoholu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Číry, bezfarebný až žltý roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Epidyolex je indikovaný na použitie ako adjuvantná liečbazáchvatov spojených s Lennox-Gastautovým syndrómom (LGS) alebo Dravetovej syndrómom (DS) v kombinácii s klobazamom u pacientov vo veku od 2 rokov.

Epidyolex je indikovaný na použitie ako adjuvantná liečba záchvatov spojených s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC) u pacientov vo veku od 2 rokov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Epidyolexom majú začať a viesť lekári so skúsenosťami s liečbou epilepsie.

#### Dávkovanie

*Pri LGS a DS*

Odporúčaná začiatková dávka kanabidiolu je 2,5 mg/kg užívaná dvakrát denne (5 mg/kg/deň) po dobu jedného týždňa. Po prvom týždni sa má dávka zvýšiť na udržiavaciu dávku 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň). Na základe individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti sa môže každá dávka ďalej týždenne zvyšovať o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denne (5 mg/kg/deň) až do maximálnej odporúčanej dávky 10 mg/kg/deň dvakrát denne (20 mg/kg/deň).

Akkoľvek zvýšenie dávky nad 10 mg/kg/deň až do maximálnej odporúčanej dávky 20 mg/kg/deň sa má vykonať s ohľadom na individuálny prínos a riziko pri dodržiavaní úplného rozvrhu sledovania (pozri časť 4.4).

## Pri TSC

Odporúčaná začiatková dávka kanabidiolu je 2,5 mg/kg užívaná dvakrát denne (5 mg/kg/deň) po dobu jedného týždňa. Po prvom týždni sa má dávka zvýšiť na 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) a má sa vyhodnotiť klinická odpoveď a znášanlivosť. Na základe individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti sa môže každá dávka ďalej týždenne zvyšovať o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denne (5 mg/kg/deň) až do maximálnej odporúčanej dávky 12,5 mg/kg dvakrát denne (25 mg/kg/deň).

Akékoľvek zvýšenie dávky nad 10 mg/kg/deň až do maximálnej odporúčanej dávky 25 mg/kg/deň sa má vykonať s ohľadom na individuálny prínos a riziko pri dodržiavaní úplného rozvrhu sledovania (pozri časť 4.4).

Dávkovacie odporúčania pre LGS, DS a TSC sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

**Tabuľka 1: Dávkovacie odporúčania**

	LGS a DS	TSC
Začiatková dávka – prvý týždeň	2,5 mg/kg užívaných dvakrát denne (5 mg/kg/deň)	
Druhý týždeň	Udržiavacia dávka 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň)	5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň)
Ďalšia titrácia podľa potreby (zvyšovanie)	Týždenné zvýšenia o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denne (5 mg/kg/deň)	
Maximálna odporúčaná dávka	10 mg/kg dvakrát denne (20 mg/kg/deň)	12,5 mg/kg dvakrát denne (25 mg/kg/deň)

Každá škatuľa Epidyolexu sa dodáva s:

- dvoma 1 ml striekačkami s 0,05 ml odstupňovaním (každé 0,05 ml zvýšenie zodpovedá 5 mg kanabidiolu),
- dvoma 5 ml striekačkami s 0,1 ml odstupňovaním (každé 0,1 ml zvýšenie zodpovedá 10 mg kanabidiolu).

Ak je vypočítaná dávka 100 mg (1 ml) alebo menej, má sa použiť menšia, 1 ml perorálna striekačka. Ak je vypočítaná dávka vyššia ako 100 mg (1 ml), má sa použiť väčšia, 5 ml perorálna striekačka.

Vypočítaná dávka sa má zaokrúhliť na najbližšie odstupňované zvýšenie.

### Ukončenie liečby

Ak sa musí liečba kanabidiolom ukončiť, dávka sa má znižovať postupne. V klinickom skúšaní sa ukončenie liečby kanabidiolom dosiahlo znižovaním dávky o približne 10 % za deň počas 10 dní. Na základe klinickej indikácie môže byť podľa uváženia predpisujúceho potrebné pomalšie alebo rýchlejšie stitovanie.

### Vynechané dávky

V prípade jednej alebo viacerých vynechaných dávok sa vynechaná dávka nemá nahradiť. V dávkovaní sa má pokračovať podľa existujúceho rozvrhu liečby. V prípade vynechaných dávok zodpovedajúcich viac ako 7 dňom podávania sa má vykonať opakovaná titrácia terapeutickú dávku.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

Klinické skúšania s kanabidiolom v liečbe LGS, DS a TSC nezahŕňali dostatočné množstvo pacientov starších ako 55 rokov na stanovenie toho, či na liečbu reagujú inak ako mladší pacienti.

Vo všeobecnosti sa má pri výbere dávky pre staršieho pacienta postupovať opatrne, zvyčajne začínajúc na nižšom konci dávkovacieho rozsahu, čo odzrkadľuje vyššiu frekvenciu zníženej

pečenovej, obličkovej alebo srdcovej funkcie a súčasného ochorenia alebo inej súbežnej liečby (pozri časti 4.4 pod hepatocelulárnym poškodením a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Kanabidiol sa môže podávať pacientom s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek bez úpravy dávky (pozri časť 5.2). Skúsenosti u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek nie sú k dispozícii. Nie je známe, či je možné kanabidiol dialyzovať.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky kanabidiolu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A).

U pacientov so stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene sa má postupovať opatrne. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča nižšia začiatočná dávka. Pri titrácii dávky sa má postupovať podľa údajov uvedených v tabuľke nižšie.

**Tabuľka 2: Úprava dávky u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene**

Porucha funkcie pečene	Začiatočná dávka	Udržiavacia dávka	Druhý týždeň	Maximálna odporúčaná dávka	Maximálna odporúčaná dávka
	Pre LGS, DS a TSC	Pre LGS a DS	Pre TSC	Pre LGS a DS	Pre TSC
<b>Stredne závažná</b>	1,25 mg/kg dvakrát denne (2,5 mg/kg/deň)	2,5 mg/kg dvakrát denne (5 mg/kg/deň)		5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň)	6,25 mg/kg dvakrát denne (12,5 mg/kg/deň)
<b>Závažná</b>	0,5 mg/kg dvakrát denne (1 mg/kg/deň)	1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň)		2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg/deň)*	2,5 mg/kg dvakrát denne (5 mg/kg/deň)*

\*U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa môže zväziť podávanie vyšších dávok kanabidiolu, keď možné prínosy prevažujú nad rizikami.

#### *Pediatrická populácia*

##### *S LGS a DS*

Použitie kanabidiolu sa netýka detí vo veku menej ako 6 mesiacov. Bezpečnosť a účinnosť kanabidiolu u detí vo veku 6 mesiacov až 2 roky rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

##### *S TSC*

Použitie kanabidiolu sa netýka detí vo veku menej ako 1 mesiac. Bezpečnosť a účinnosť kanabidiolu u detí vo veku 1 mesiac až 2 roky rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje u pacientov vo veku 1 až 2 roky sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### *Úprava dávky iných liekov používaných v kombinácii s kanabidiolom*

Na zvládnutie možných liekových interakcií má potrebu úpravy dávky kanabidiolu alebo súbežne používaného(-ých) lieku(-ov) vyhodnotiť lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov, ktorí sú súbežne liečení antiepileptikami (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Spôsob podávania

##### *Perorálne použitie*

Jedlo môže zvýšiť hladiny kanabidiolu a preto sa má liek užívať konzistentne s ohľadom na jedlo, vrátane ketogénnej diéty. Pri užívaní s jedlom sa má podľa možnosti zväziť podobné zloženie jedla (pozri časť 5.2).

Odporúča sa perorálne podávanie, avšak v prípade potreby môžu byť nazogastrické a gastrostomické sondy prijateľnými cestami enterálneho podávania.

Ďalšie informácie týkajúce sa použitia vyživovacích sond nájdete v časti 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s hladinami transamináz zvýšenými o viac než 3-násobok horného limitu normálnej hodnoty (ULN) a s hladinou bilirubínu zvýšenou o viac než 2-násobok ULN (pozri časť 4.4).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Hepatocelulárne poškodenie

Kanabidiol môže spôsobiť zvýšené hladiny pečeňových transamináz (alanínaminotransferáza [ALT] a/alebo aspartátaminotransferáza [AST]) závislých od dávky (pozri časť 4.8). Zvýšenia sa typicky vyskytujú počas prvých dvoch mesiacov od začatia liečby, pozorovali sa však prípady až po 18 mesiacoch od začatia liečby, a to hlavne u pacientov súbežne užívajúcich valproát.

V klinických skúšaní sa väčšina zvýšení hladín ALT vyskytla u pacientov súbežne užívajúcich valproát. Súbežné používanie klobazamu tiež zvyšovalo výskyt zvýšených hladín transamináz, aj keď v menšom rozsahu ako valproát. Ak sa vyskytnú zvýšené hladiny transamináz, má sa zvážiť úprava dávky alebo ukončenie používania valproátu alebo úprava dávky klobazamu.

K upraveniu zvýšených hladín transamináz došlo pri ukončení liečby kanabidiolom alebo znížení dávky kanabidiolu a/alebo súbežne podávaného valproátu v približne dvoch tretinách prípadov. V približne jednej tretine prípadov sa zvýšenie hladín transamináz upravilo počas pokračujúcej liečby kanabidiolom bez zníženia dávky.

Pacienti s počiatočnými hladinami transamináz vyššími ako je ULN mali pri užívaní kanabidiolu vyššie miery zvýšených hladín transamináz. U niektorých pacientov viedol synergistický účinok súbežnej liečby valproátom na zvýšené počiatočné hladiny transamináz k vyššiemu riziku zvýšenia hladín transamináz.

V nekontrolovanej štúdii u pacientov v rôznych iných ako epileptických indikáciách sa u 2 starších pacientov vyskytli zvýšené hladiny alkalickéj fosfatázy nad 2-násobok ULN v kombinácii so zvýšenými hladinami transamináz. Zvýšenia sa upravili po ukončení liečby kanabidiolom.

#### *Sledovanie*

Vo všeobecnosti sú zvýšené hladiny transamináz o viac než 3-násobok ULN v prítomnosti zvýšených hladín bilirubínu bez alternatívneho vysvetlenia dôležitým indikátorom ťažkého poškodenia pečene. Skorá identifikácia zvýšených hladín transamináz môže znížiť riziko závažného dôsledku. Pacienti s počiatočnými hladinami transamináz zvýšenými o viac ako 3-násobok ULN alebo zvýšenými hladinami bilirubínu o viac ako 2-násobok ULN, majú byť pred začatím liečby kanabidiolom vyhodnotení.

Pred začatím liečby kanabidiolom sa majú zmerať hladiny sérových transamináz (ALT a AST) a celkové hladiny bilirubínu.

#### *Pravidelné sledovanie:*

Hladiny sérových transamináz a celkového bilirubínu sa majú merať 1 mesiac, 3 mesiace a 6 mesiacov po začatí liečby kanabidiolom a potom pravidelne alebo podľa klinickej indikácie.

Tento rozvrh sledovania sa má opätovne začať pri zmenách dávky kanabidiolu nad 10 mg/kg/deň alebo zmenách liekov (zmena dávky alebo prídanie lieku), pre ktoré je známe, že majú vplyv na pečeň.

#### *Zvýšená frekvencia sledovania:*

U pacientov s identifikovanými zvýšenými počiatočnými hladinami ALT alebo AST a u pacientov, ktorí užívajú valproát, sa majú zisťovať hladiny sérových transamináz a celkového bilirubínu 2 týždne, 1 mesiac, 2 mesiace 3 mesiace a 6 mesiacov po začatí liečby kanabidiolom a potom pravidelne alebo podľa klinickej indikácie. Tento rozvrh sledovania sa má opätovne začať pri zmenách dávky kanabidiolu nad 10 mg/kg/deň alebo zmenách liekov (zmena dávky alebo prídanie lieku), pre ktoré je známe, že majú vplyv na pečeň.

Ak sa u pacienta vyvinú klinické prejavy alebo príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene, majú sa neodkladne zmerať hladiny sérových transamináz a celkového bilirubínu a liečba kanabidiolom sa má podľa vhodnosti prerušiť alebo ukončiť. Liečba kanabidiolom sa má ukončiť u všetkých pacientov so zvýšenými hladinami transamináz vyššími ako 3-násobok ULN a hladinami bilirubínu vyššími ako 2-násobok ULN. Liečba sa má ukončiť aj u pacientov s pretrvávajúcimi zvýšenými hladinami transamináz vyšším ako 5-násobok ULN. Pacienti s dlhodobými zvýšenými hladinami sérových transamináz sa majú vyhodnotiť ohľadne ďalších možných príčin. Má sa zvážiť úprava dávky každého súbežne podávaného lieku, pre ktorý je známe, že má vplyv na pečeň (napr. valproát a klobazam) (pozri časť 4.5).

#### Somnolencia a sedácia

Kanabidiol môže spôsobiť somnolenciu a sedáciu, ktoré sa častejšie vyskytujú v skorých štádiách liečby a s pokračujúcou liečbou môžu vymiznúť. Výskyt bol vyšší u pacientov, ktorí súbežne užívali klobazam (pozri časti 4.5 a 4.8). Iné depresíva CNS, vrátane alkoholu, môžu zosilniť účinok somnolencie a sedácie.

#### Zvýšená frekvencia výskytu epileptických záchvatov

Tak, ako pri iných antiepileptikách, počas liečby kanabidiolom sa môže vyskytnúť klinicky významné zvýšenie frekvencie výskytu epileptických záchvatov, pri ktorom sa môže vyžadovať úprava dávky kanabidiolu a/alebo súbežne používaných antiepileptík alebo ukončenie liečby kanabidiolom, ak je pomer prínosu a rizika negatívny. V klinických skúšaní fázy 3 skúmajúcich LGS, DS a TSC bola pozorovaná frekvencia výskytu status epilepticus podobná medzi kanabidiolom a skupinami s placebom.

#### Samovražedné správanie a myšlienky

U pacientov liečených antiepileptikami sa v niekoľkých indikáciách hlásilo samovražedné správanie a myšlienky. Metaanalýza randomizovaných, placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika výskytu samovražedného správania a myšlienok. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika pre kanabidiol.

U pacientov sa majú sledovať prejavy samovražedného správania a myšlienok a má sa zvážiť príslušná liečba. Pacientov a ošetrovateľov treba upozorniť, aby pri výskyte akýchkoľvek prejavov samovražedného správania a myšlienok vyhľadali lekársku pomoc.

#### Pokles telesnej hmotnosti

Kanabidiol môže viesť k poklesu telesnej hmotnosti alebo zníženiu prírastku telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). U pacientov s LGS, DS a TSC sa to zdalo byť závislé od dávky. V niektorých prípadoch sa pokles telesnej hmotnosti hlásil ako nežiaduci účinok (pozri tabuľku 3). Znížená chuť do jedla a pokles telesnej hmotnosti môžu viesť k mierne spomalenému rastu do výšky. Pokračujúci pokles telesnej hmotnosti/chýbajúci prírastok telesnej hmotnosti sa majú pravidelne kontrolovať na vyhodnotenie toho, či sa má v liečbe kanabidiolom pokračovať.

### Obsah sezamového oleja v lieku

Tento liek obsahuje rafinovaný sezamový olej, ktorý zriedkavo môže vyvolať závažné alergické reakcie.

### Obsah benzylalkoholu v lieku

Tento liek obsahuje 0,0003 mg/ml benzylalkoholu, čo zodpovedá 0,0026 mg na maximálnu dávku Epidyolexu (Epidyolex 12,5 mg/kg na dávku (TSC) pre dospelého s telesnou hmotnosťou 70 kg). Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

### Neskúmané populácie

Pacienti s klinicky významnou kardiovaskulárnou poruchou neboli zahrnutí do programu klinického vývoja TSC.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Induktory CYP3A4 alebo CYP2C19

Rifampicín, látka silno indukujúca CYP3A4/2C19 (600 mg podávaných jedenkrát denne) znížila plazmatické koncentrácie kanabidiolu a 7-hydroxy-kanabidiolu (7-OH-CBD, aktívny metabolit kanabidiolu) približne o 30 % a 60 %, v uvedenom poradí. Ďalšie silné induktory CYP3A4 a/alebo CYP2C19 ako je karbamazepín, enzalutamid, mitotán, ľubovník bodkovaný môžu pri súbežnom podávaní s kanabidiolom spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií kanabidiolu a 7-OH-CBD v podobnej miere. Tieto zmeny môžu viesť k zníženiu účinnosti kanabidiolu. Môže byť potrebná úprava dávky.

### Inhibítory UGT

Kanabidiol je substrátom pre UGT1A7, UGT1A9 a UGT2B7. S kanabidiolom v kombinácii s inhibítormi UGT sa neuskutočnili žiadne formálne liekové interakčné štúdie, preto sa má pri súbežnom podávaní liekov, ktoré sú známymi inhibítormi týchto UGT, postupovať opatrne. Pri podávaní v kombinácii môže byť potrebné zníženie dávky kanabidiolu a/alebo inhibítora.

### Súbežná liečba antiepileptikami

Farmakokinetické vlastnosti kanabidiolu sú komplexné a môžu spôsobiť interakcie so súbežnými antiepileptickými liečbami pacienta. Kanabidiol a/alebo súbežne používané antiepileptické liečby sa majú preto nastaviť počas pravidelných kontrol a pacienta je potrebné pozorne sledovať ohľadne výskytu nežiaducich liekových reakcií. Okrem toho sa má zvážiť sledovanie plazmatických koncentrácií.

Potenciál liekových interakcií pre klobazam, valproát, stiripentol a everolimus s inými súbežne používanými antiepileptikami sa vyhodnocoval u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou. Aj keď sa nevykonali žiadne formálne štúdie liekových interakcií pre iné antiepileptiká, fenytoín a lamotrigín sú adresované na základe *in vitro* údajov.

### *Klobazam*

Pri súbežnom podávaní kanabidiolu a klobazamu dochádza k obojsmerným farmakokinetickým interakciám. Na základe štúdie u zdravých dobrovoľníkov sa môžu pri kombinácii s kanabidiolom vyskytnúť zvýšené hladiny (3 až 4-násobne) N-demetylklobazamu (aktívny metabolit klobazamu), pravdepodobne sprostredkované inhibíciou CYP2C19, so žiadnym účinkom na koncentrácie klobazamu. Okrem toho sa vyskytla zvýšená expozícia 7-OH-CBD, pre ktorý sa hodnota plazmatickej plochy pod krivkou (AUC) zvýšila o 47 % (pozri časť 5.2). Zvýšené systémové hladiny týchto liečiv môžu viesť k zosilneným farmakologickým účinkom a k zvýšeniu výskytu nežiaducich liekových

reakcií. Súbežné užívanie kanabidiolu a klobazamu zvyšuje frekvenciu výskytu somnolencie a sedácie v porovnaní s placebom (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa pri súbežnom podávaní klobazamu s kanabidiolom vyskytne somnolencia alebo sedácia, má sa zvážiť zníženie dávky klobazamu.

#### *Valproát*

Súbežné používanie kanabidiolu a valproátu zvyšuje frekvenciu výskytu zvýšených hladín transaminázových enzýmov (pozri časť 4.4). Mechanizmus tejto interakcie ostáva neznámy. Ak sa vyskytnú klinicky významné zvýšenia hladín transamináz, má sa u všetkých pacientov znížiť dávka kanabidiolu a/alebo súbežne užívaného valproátu, až kým sa nepozoruje úprava zvýšených hladín transamináz (pozri časť 4.4). Na vyhodnotenie rizika súbežného podávania iných hepatotoxických liekov a kanabidiolu nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie kanabidiolu a valproátu zvyšuje frekvenciu hnačky a príhod zníženej chuti do jedla. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy.

#### *Stiripentol*

Pri kombinácii kanabidiolu so stiripentolom došlo pri skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi k zvýšeniu hladín stiripentolu o 28 % pre maximálnu nameranú plazmatickú koncentráciu ( $C_{max}$ ) a o 55 % pre hodnotu AUC. U pacientov bol však účinok slabší, so zvýšením hladín stiripentolu o 17 % pre hodnotu  $C_{max}$  a o 30 % pre hodnotu AUC. Klinický význam týchto výsledkov sa neskúmal. Pacientov treba pozorne sledovať ohľadne výskytu nežiaducich liekových reakcií.

#### *Fenytoín*

Keďže fenytoín sa vo veľkej miere metabolizuje prostredníctvom CYP2C9, ktorý je *in vitro* inhibovaný kanabidiolom, môže byť pri súbežnom podávaní s kanabidiolom zvýšená expozícia fenytoínu. Neuskutočnili žiadne klinické štúdie formálne skúmajúce túto interakciu. Keďže fenytoín má úzky terapeutický index, pri podávaní kombinácie kanabidiolu s fenytoínom sa má začínať opatrne a pri výskyte problémov so znášanlivosťou sa má zvážiť zníženie dávky fenytoínu.

#### *Lamotrigín*

Lamotrigín je substrátom pre enzýmy UGT vrátane UGT2B7, ktorý je *in vitro* inhibovaný kanabidiolom. Neuskutočnili žiadne klinické štúdie formálne skúmajúce túto interakciu. Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom môžu byť zvýšené hladiny lamotrigínu.

#### *Everolimus*

Súbežné podávanie kanabidiolu (12,5 mg/kg dvakrát denne) so substrátom P-gp a CYP3A4 everolimusom (5 mg) v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi viedlo k zvýšeniu expozície everolimusu približne 2,5-násobne pre obe hodnoty,  $C_{max}$  aj AUC. Za mechanizmus tejto interakcie sa považuje inhibícia črevného efluxu P-gp vedúca k zvýšenej biologickej dostupnosti everolimusu, pretože kanabidiol nemal žiadny účinok na expozíciu midazolamu v inej interakčnej štúdiu. Počas everolimusu nebol ovplyvnený, čo potvrdzuje chýbajúce systémové inhibičné účinky kanabidiolu na aktivitu P-gp a CYP3A4. Pri začatí liečby kanabidiolom u pacientov užívajúcich everolimus sa majú sledovať terapeutické hladiny lieku pre everolimus a dávka sa má príslušne upraviť. Pri začatí liečby everolimusom u pacientov užívajúcich stabilnú dávku kanabidiolu sa odporúča nižšia začiatková dávka everolimusu so sledovaním terapeutickú hladiny lieku.

#### Potenciál kanabidiolu ovplyvňovať iné lieky

##### *Substráty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 a UGT2B7*

Údaje *in vivo* získané pri podávaní kanabidiolu v ustálenom stave (750 mg dvakrát denne) pri súbežnom podaní s jednorazovou dávkou kafeínu (200 mg), substrátu citlivého na CYP1A2, preukázali zvýšenú expozíciu kafeínu o 15 % pre hodnotu  $C_{max}$  a 95 % pre hodnotu AUC v porovnaní s podávaním samotného kafeínu. Tieto údaje naznačujú, že kanabidiol je slabým inhibítorom CYP1A2. Podobné mierne zvýšenia expozície sa môžu pozorovať s inými substrátmi citlivými na CYP1A2 (napr. teofylín alebo tizanidín). Klinický význam týchto zistení sa neskúmal. Pacienta treba pozorne sledovať ohľadne výskytu nežiaducich liekových reakcií.

Údaje *in vitro* predpovedajú liekové interakcie so substrátmi CYP2B6 (napr. bupropión, efavirenz), uridín-5'-difosfo-glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9) (napr. diflunisal, propofol, fenofibrát) a s UGT2B7 (napr. gemfibrozil, morfin, lorazepam) pri súbežnom podávaní s kanabidiolom. Pri súbežnom podávaní kanabidiolu sa tiež predpovedá spôsobovanie klinicky významných interakcií so substrátmi CYP2C8 (repaglinid) a CYP2C9 (napr. warfarín).

Údaje *in vitro* preukázali, že kanabidiol inhibuje CYP2C19, čo môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú metabolizované týmto izoenzýmom, ako sú klobazam a omeprazol. Pri súbežne podávaných liekoch, ktoré sú substrátmi citlivými na CYP2C19 alebo ktoré majú úzky terapeutický index, sa má zvážiť zníženie dávky.

Pri výskyte nežiaducich reakcií pri súbežnom podávaní s kanabidiolom sa má z dôvodu možnej inhibície enzymatickej aktivity a podľa klinickej vhodnosti zvážiť zníženie dávky substrátov UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 a CYP2C9. Kvôli potenciálu indukcie aj inhibície enzymatickej aktivity sa má podľa klinickej vhodnosti zvážiť úprava dávky substrátov CYP1A2 a CYP2B6.

#### *Vyhodnotenie in vitro liekových interakcií s enzýmami UGT*

Údaje *in vitro* naznačujú, že kanabidiol je pri klinicky významných koncentráciách reverzibilným inhibítorom aktivity UGT1A9 a UGT2B7. Metabolit 7-karboxy-kanabidiol (7-COOH-CBD) je tiež inhibítorom aktivity sprostredkovanej UGT1A1, UGT1A4 a UGT1A6 *in vitro*. Pri súbežnom podávaní kanabidiolu so substrátmi týchto UGT môže byť potrebné zníženie dávky týchto substrátov.

#### *Substráty citlivé na P-gp podávané perorálne*

Súbežné podávanie kanabidiolu s perorálne podávaným everolimusom, substrátom P-gp a CYP3A4 zvýšilo biologickú dostupnosť pravdepodobne z dôvodu inhibície črevného efluxu P-gp everolimusu. Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom sa môže vyskytnúť zvýšenie expozícií iných perorálne podávaných substrátov citlivých na P-gp (napr. sirolimus, takrolimus, digoxín). Pri perorálnom podávaní a súbežnom podávaní s kanabidiolom sa má zvážiť sledovanie terapeutického hladiny lieku a zníženie dávky iných substrátov P-gp.

#### Obsah etanolu v lieku

Jeden ml Epidyolexu obsahuje 79 mg etanolu, čo zodpovedá 10 % v/v bezvodného etanolu, t.j. až 691,3 mg etanolu/na maximálnu jednorazovú dávku Epidyolexu (12,5 mg/kg) pre dospelého s telesnou hmotnosťou 70 kg (9,9 mg etanolu/kg). Pre dospelého s telesnou hmotnosťou 70 kg to zodpovedá 17 ml piva alebo 7 ml vína na dávku.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití kanabidiolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa kanabidiol nemá užívať počas gravidity, pokiaľ možný prínos pre matku jasne neprevyšuje možné riziko pre plod.

### Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o prítomnosti kanabidiolu ani jeho metabolitov v ľudskom mlieku, účinkoch na dojčené dieťa ani účinkoch na tvorbu mlieka.

Štúdie na zvieratách preukázali toxikologické zmeny u laktujúcich zvierat, keď sa matke podával kanabidiol (pozri časť 5.3).

Štúdie ohľadne vylučovania kanabidiolu do materského mlieka u ľudí nie sú k dispozícii. Na základe skutočnosti, že kanabidiol sa značne viaže na proteíny a pravdepodobne voľne prechádza z plazmy do mlieka, má byť ako preventívne opatrenie dojčenie počas liečby ukončené.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch kanabidiolu na fertilitu u ľudí.

Pri perorálnej dávke až 150 mg/kg/deň kanabidiolu sa nezaznamenal žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť u samcov ani samíc potkanov (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Kanabidiol má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobovať somnolenciu a sedáciu (pozri časť 4.4). Pacientov treba upozorniť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, až kým nezískajú dostatočné skúsenosti na odhadnutie toho, či liek negatívne vplýva na ich schopnosti (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie hlásené s kanabidiolom v odporúčanom rozsahu dávok 10 až 25 mg/kg/deň sú uvedené nižšie.

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú somnolencia, znížená chuť do jedla, hnačka, pyrexia, únava a zvracanie.

Najčastejšou príčinou ukončenia liečby boli zvýšené hladiny transamináz.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené pre kanabidiol v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sú uvedené v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu.

Frekvencie sú definované nasledujúco: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 3: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie z klinických štúdií
Infekcie a nákazy	Časté	pneumónia <sup>a</sup> , infekcie močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	Časté	podráždenosť, agresia
Poruchy nervového systému	veľmi časté	somnolencia <sup>a</sup>
	Časté	letargia, záchvaty
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka, zvracanie
	Časté	nevoľnosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšené hladiny AST, zvýšené hladiny ALT, zvýšené hladiny GGT
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	pyrexia, únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	pokles telesnej hmotnosti

<sup>a</sup> Zoskupené výrazy: **pneumónia:** pneumónia, RSV pneumónia, mykoplazmatická pneumónia, adenovírusová pneumónia, vírusová pneumónia, aspiračná pneumónia; **somnolencia:** somnolencia, sedácia.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Hepatoceľulárne poškodenie*

Kanabidiol môže spôsobiť zvýšené hladiny ALT a AST závislé od dávky (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných štúdiách s LGS, DS (pacienti dostávajúci 10 alebo 20 mg/kg/deň) a s TSC (pacienti dostávajúci 25 mg/kg/deň) bol výskyt zvýšených hladín ALT nad 3-násobok ULN 12 % u pacientov liečených kanabidiolom v porovnaní s < 1 % u pacientov dostávajúcich placebo.

Menej ako 1 % pacientov liečených kanabidiolom malo hladiny ALT alebo AST vyššie ako 20-násobok ULN. Vyskytli sa prípady zvýšených hladín transamináz spojených s hospitalizáciou pacientov užívajúcich kanabidiol.

##### *Rizikové faktory pre hepatoceľulárne poškodenie*

*Súbežné užívanie valproátu a klobazamu, dávka kanabidiolu a počiatkové zvýšenia hladín transamináz*

##### Súbežné užívanie valproátu a klobazamu

U pacientov liečených kanabidiolom dostávajúcich dávky 10, 20 a 25 mg/kg/deň bol výskyt zvýšených hladín ALT vyšších ako 3-násobok ULN 23 % u pacientov súbežne užívajúcich valproát aj klobazam, 19 % u pacientov súbežne užívajúcich valproát (bez klobazamu), 3 % u pacientov súbežne užívajúcich klobazam (bez valproátu) a 3 % u pacientov, ktorí neužívali žiadny z týchto dvoch liekov.

##### Dávka

Zvýšené hladiny ALT vyššie ako 3-násobok ULN sa hlásili u 15 % pacientov užívajúcich 20 alebo 25 mg/kg/deň kanabidiolu v porovnaní s 3 % pacientov užívajúcich 10 mg/kg/deň kanabidiolu.

V kontrolovanej štúdií bolo pri TSC riziko zvýšenia hladín ALT vyššie pri dávkovaní vyššom ako 25 mg/kg/deň.

##### Počiatkové zvýšenia hladín transamináz

V kontrolovaných skúšaní (pozri časť 5.1) u pacientov užívajúcich 20 alebo 25 mg/kg/deň kanabidiolu bola frekvencia zvýšenia hladín ALT vyšších ako 3-násobok ULN spôsobených liečbou 29 % (80 % z týchto pacientov užívalo valproát), keď boli počiatkové hladiny ATL vyššie ako ULN, v porovnaní s 12 % (89 % z týchto pacientov užívalo valproát), keď boli počiatkové hladiny ALT v normálnom rozsahu. Celkom u 5 % pacientov (všetci užívali valproát) užívajúcich 10 mg/kg/deň

kanabidiolu sa vyskytli zvýšené hladiny ALT vyššie ako 3-násobok ULN, keď bola počiatočné hladiny ALT vyššie ako ULN, v porovnaní s 3 % pacientov (všetci užívali valproát), u ktorých boli počiatočné hladiny ALT v rámci normálneho rozsahu.

#### *Somnolencia a sedácia*

V kontrolovaných skúšaniach LGS, DS a TSC s kanabidiolom sa pozorovali príhody somnolencie a sedácie (vrátane letargie) (pozri časť 4.4), vrátane 29 % pacientov liečených kanabidiolom (30 % pacientov užívajúcich 20 alebo 25 mg/kg/deň kanabidiolu a 27 % pacientov užívajúcich 10 mg/kg/deň kanabidiolu). Tieto nežiaduce reakcie sa v kontrolovanej štúdii pri TSC pozorovali s vyšším výskytom pri dávkovaní nad 25 mg/kg/deň. Miera výskytu somnolencie a sedácie (vrátane letargie) bola vyššia u pacientov súbežne liečených klobazamom (43 % u pacientov liečených kanabidiolom užívajúcich klobazam v porovnaní so 14 % u pacientov liečených kanabidiolom, ktorí neužívali klobazam).

#### *Záchvaty*

V kontrolovaných skúšaniach u pacientov s TSC sa pri dávkach 25 mg/kg/deň pozorovala zvýšená frekvencia nežiaducich udalostí spojených so zhoršením záchvatov. Aj keď sa nestanovil jasný obraz, nežiaduce udalosti odzrkadľovali zvýšenú frekvenciu alebo intenzitu záchvatov, alebo výskyt nových typov záchvatov. Frekvencia nežiaducich udalostí spojených so zhoršením záchvatov bola 11 % u pacientov užívajúcich 25 mg/kg/deň kanabidiolu a 18 % u pacientov užívajúcich dávky kanabidiolu vyššie ako 25 mg/kg/deň, v porovnaní s 9 % u pacientov užívajúcich placebo.

#### *Pokles telesnej hmotnosti*

Kanabidiol môže spôsobiť pokles telesnej hmotnosti alebo zníženie prírastku telesnej hmotnosti (pozri časť 4.4). U pacientov s LGS, DS a TSC sa pokles telesnej hmotnosti zdal byť závislý od dávky s 21 % pacientov užívajúcich 20 alebo 25 mg/kg/deň kanabidiolu, u ktorých sa vyskytol pokles telesnej hmotnosti  $\geq 5\%$  v porovnaní so 7 % pacientov užívajúcich 10 mg/kg/deň kanabidiolu. V niektorých prípadoch sa pokles telesnej hmotnosti hlásil ako nežiaduci účinok (pozri tabuľku 3 vyššie). Znížená chuť do jedla a pokles telesnej hmotnosti môžu viesť k mierne spomalenému rastu do výšky. prírastok

#### *Hnačka*

Kanabidiol môže spôsobiť hnačku závislú od dávky. V kontrolovaných skúšaniach s LGS a DS bola frekvencia hnačky 13 % u pacientov dostávajúcich 10 mg/kg/deň kanabidiolu a 21 % u pacientov dostávajúcich 20 mg/kg/deň kanabidiolu, v porovnaní s 10 % u pacientov dostávajúcich placebo. V kontrolovanom skúšaní s TSC bola frekvencia hnačky 31 % u pacientov dostávajúcich 25 mg/kg/deň kanabidiolu a 56 % u pacientov dostávajúcich dávky vyššie ako 25 mg/kg/deň kanabidiolu, v porovnaní s 25 % u pacientov dostávajúcich placebo.

V klinických skúšaniach bol prvý výskyt hnačky typicky v prvých 6 týždňoch liečby kanabidiolom. Medián trvania hnačky bol 8 dní. Hnačka viedla k zníženiu dávky kanabidiolu u 10 % pacientov, k dočasnému prerušeniu podávania u 1 % pacientov a k trvalému ukončeniu podávania u 2 % pacientov.

#### *Hematologické abnormality*

Kanabidiol môže pôsobiť znížené hladiny hemoglobínu a hematokritu. U pacientov s LGS, DS a TSC bolo priemerné zníženie hladín hemoglobínu od počiatočného stavu po koniec liečby  $-0,36$  g/dl u pacientov liečených kanabidiolom dostávajúcich 10, 20 alebo 25 mg/kg/deň. Pozorovalo sa tiež zodpovedajúce zníženie hematokritu s priemernou zmenou  $-1,3\%$  u pacientov liečených kanabidiolom.

U 27 % pacientov liečených kanabidiolom s LSG a DS a 38 % pacientov liečených kanabidiolom (25 mg/kg/deň) s TSC sa počas priebehu štúdie vyvinula nová, laboratórne definovaná anémia (definovaná ako normálne počiatočné koncentrácie hemoglobínu s hlásenými hodnotami nižšími ako dolný limit normálnej hodnoty v nasledujúcom časovom bode).

### Zvýšenia hladín kreatinínu

Kanabidiol môže spôsobiť zvýšené hladiny sérového kreatinínu. Mechanizmus ešte nebol stanovený. V kontrolovaných štúdiách u zdravých dospelých a u pacientov s LGS, DS a TSC sa pozorovala zvýšená hladina sérového kreatinínu o približne 10 % do 2 týždňov od začiatku liečby kanabidiolom. Zvýšenie bolo u zdravých dospelých reverzibilné. V štúdiách s LGS, DS a TSC sa reverzibilita nevyhodnocovala.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

Skúsenosti s dávkami vyššími ako sú odporúčané terapeutické dávky sú obmedzené. U zdravých osôb užívajúcich jednorazovú dávku 6 000 mg sa hlásila mierna hnačka a somnolencia. Zodpovedá to dávke nad 85 mg/kg pre 70 kg dospelého. Tieto nežiaduce reakcie do ukončenia štúdie ustúpili.

### Liečba predávkovania

V prípade predávkovania sa má pacient pozorovať a má sa mu podať vhodná symptomatická podporná liečba, vrátane sledovania životných funkcií.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká. ATC kód: N03AX24

### Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus, ktorým kanabidiol vytvára antikonvulzívny účinok u ľudí, nie je známy. Kanabidiol neprejavuje svoj antikonvulzívny účinok prostredníctvom interakcie s kanabinoïdnými receptormi. Kanabidiol znižuje neuronálnu hyperexcitabilitu prostredníctvom modulácie kanálov intracelulárneho vápnikového receptora 55 s väzbou cez G proteín (GPR55) a vaniloidného receptora 1 (TRPV-1), ako aj moduláciou signalizácie sprostredkovej adenosínom cez inhibíciu bunkovej absorpcie adenosínu rovnovážnymi nukleozidovými transportérmi-1 (ENT-1).

### Farmakodynamické účinky

U pacientov existuje potenciál aditívneho antikonvulzívneho účinku pochádzajúceho z obojsmernej farmakokinetickej interakcie medzi kanabidiolom a klobazamom, ktorý vedie z zvýšeniam cirkulujúcich hladín ich príslušných aktívnych metabolitov 7-OH-CBD (približne 1,5-násobne) a N-CLB (približne 3-násobne) (pozri časti 4.5, 5.1 a 5.2).

### Klinická účinnosť

#### *Doplnková liečba u pacientov s Lennox-Gastautovým syndrómom (LGS)*

Účinnosť kanabidiolu pri doplnkovej liečbe epileptických záchvatov spojených s Lennox-Gastautovým syndrómom (LGS) sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s paralelnými skupinami (GWPCARE3 a GWPCARE4). Každá štúdia pozostávala zo 4-týždňového začiatočného obdobia, 2-týždňového titračného obdobia a 12-týždňového udržiavacieho obdobia. Priemerný vek študijnej populácie bol

15 rokov a 94 % počas skúšania súbežne užívalo 2 alebo viac antiepileptík. Najčastejšie súbežne používané antiepileptiká (> 25 % pacientov) v oboch skúšaníach boli valproát, klobazam, lamotrigín, levetiracetam a rufinamid. Približne 50 % pacientov súbežne užívalo klobazam. Z pacientov, ktorí neužívali klobazam, väčšina predtým užívala a následne prerušila liečbu klobazamom.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od počiatkovej hodnoty vo výskyte epileptických záchvatov s pádom za 28 dní počas liečebného obdobia pre skupinu s kanabidiolom v porovnaní s placebom. Epileptické záchvaty s pádom boli definované ako atonické, tonické alebo tonicko-klonické záchvaty, ktoré viedli alebo mohli viesť k pádu alebo zraneniu. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi bol pomer pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie výskytu epileptických záchvatov s pádom, percentuálna zmena frekvencie výskytu celkových záchvatov od počiatkovej hodnoty a celkový dojem pacienta/ošetrojúceho o zmene (*Subject/Caregiver Global Impression of Change*) pri poslednom vyšetrení.

Analýzy podskupín sa vykonali na rôznych faktoroch, vrátane súbežne užívaných antiepileptík. Výsledky analýz podskupín pacientov liečených klobazamom v porovnaní s pacientami liečenými bez klobazamu naznačovali, že existuje reziduálna štatistická neistota týkajúca sa liečebných účinkov kanabidiolu u pacientov, ktorí neužívali klobazam. V tejto populácii sa účinnosť nestanovila.

Tabuľka 4 zhrňa primárny cieľový bod percentuálneho zníženia výskytu epileptických záchvatov s pádom od počiatkovej hodnoty a kľúčové sekundárne výsledky merania pomeru pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie výskytu epileptických záchvatov s pádom, ako aj výsledky analýzy podskupín pre tieto výsledky meraní u pacientov súbežne liečených klobazamom.

**Tabuľka 4: Primárne výsledky meraní a kľúčové sekundárne výsledky meraní  $\geq 50$  % pomeru reagujúcich na liečbu a analýzy podskupín v štúdiách LGS**

		Celkovo	N	Podskupina s klobazamom	N
<b>EPILEPTICKÉ ZÁCHVATY S PÁDOM ZA 28 DNÍ</b>					
<b>Percentuálne zníženie od počiatočného stavu<sup>a</sup></b>					
GWPCARE3	Placebo	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/deň	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/deň	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Placebo	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/deň	43,9 %	86	62,4 %	42
<b>Zmena alebo percentuálne zníženie v porovnaní s placebom (95 % IS), hodnota p<sup>b</sup></b>					
GWPCARE3	10 mg/kg/deň	19,2 (7,7; 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %, 49,2 %) p = 0,0355 <sup>c</sup>	
	20 mg/kg/deň	21,6 (6,7; 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %, 66,8 %) p < 0,0001 <sup>c</sup>	
GWPCARE4	20 mg/kg/deň	17,2 (4,1; 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %, 59,6 %) p < 0,0001 <sup>c</sup>	
<b><math>\geq 50</math> % ZNÍŽENIE VÝSKYTU EPILEPTICKÝCH ZÁCHVATOV S PÁDOM (ANALÝZA PACIENTOV REAGUJÚCICH NA LIEČBU)</b>					
<b>Percentuálna hodnota <math>\geq 50</math> % reagujúcich na liečbu, hodnota p<sup>d</sup></b>					
GWPCARE3	Placebo	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/deň	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584 <sup>c</sup>	37
	20 mg/kg/deň	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021 <sup>c</sup>	36
GWPCARE4	Placebo	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/deň	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % P = 0,0140 <sup>c</sup>	42

IS = 95 % interval spoľahlivosti.

<sup>a</sup> Údaje pre celkovú populáciu sú uvedené ako medián percentuálneho zníženia od počiatočnej hodnoty. Údaje pre podskupiny s klobazamom sú uvedené ako percentuálne zníženie od počiatočnej hodnoty odhadované z negatívnej binominálnej regresnej analýzy.

<sup>b</sup> Celkové údaje sú uvedené ako odhadovaný medián rozdielu a hodnota p z Wilcoxonovho dvojvýberového (*rank-sum*) testu. Údaje pre podskupiny s klobazamom sú odhadované z negatívnej binominálnej regresnej analýzy.

<sup>c</sup> Nominálna hodnota p.

<sup>d</sup> Celková hodnota p sa zakladá na Cochranovom-Mantelovom-Haenszelovom teste. Nominálne hodnoty p pre podskupiny s klobazamom sa zakladajú na logistickej regresnej analýze.

Ďalšie sekundárne hodnoty výsledkov v podskupine pacientov súbežne liečených klobazamom

Kanabidiol sa spájal so zvýšením percentuálnej hodnoty osôb so 75 % alebo väčším znížením frekvencie výskytu epileptických záchvatov s pádom počas liečebného obdobia v každom skúšaní (11 % pre 10 mg/kg/deň kanabidiolu, 31 % až 36 % pre 20 mg/kg/deň kanabidiolu, 3 % až 7 % pre placebo).

V každom skúšaní mali pacienti dostávajúci kanabidiol väčšie percentuálne zníženie výskytu celkových epileptických záchvatov v porovnaní s placebom (53 % pre 10 mg/kg/deň, 64 % až 66 %

pre 20 mg/kg/deň, 25 % pre každú skupinu s placebom;  $p = 0,0025$  pre 10 mg/kg/deň a  $p < 0,0001$  pre každú skupinu s 20 mg/kg/deň oproti placebo).

Ošetrojúci a pacienti hlásili výraznejšie zlepšenie celkového stavu merané skóre celkového dojmu o zmene pri poslednom vyšetrení pri oboch dávkach kanabidiolu (76 % pre 10 mg/kg/deň, 80 % pre každú skupinu s 20 mg/kg/deň, 31 % až 46 % pre placebo;  $p = 0,0005$  pre 10 mg/kg/deň a  $p < 0,0001$  a  $0,0003$  pre 20 mg/kg/deň oproti placebo).

V porovnaní s placebom sa kanabidiol spájal so zvýšením počtu dní bez epileptických záchvatov s pádom počas liečebného obdobia v každom skúšaní, čo zodpovedá 3,3 dňom za 28 dní (10 mg/kg/deň) a 5,5 až 7,6 dňom za 28 dní (20 mg/kg/deň).

#### *Adjuvantná liečba pacientov s Dravetovej syndrómom*

Účinnosť kanabidiolu pri doplnkovej liečbe epileptických záchvatov spojených s Dravetovej syndrómom (DS) sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s paralelnými skupinami (GWPCARE2 a GWPCARE1). Každá štúdia pozostávala zo 4-týždňového začiatočného obdobia, 2-týždňového titračného obdobia a 12-týždňového udržiavacieho obdobia. Priemerný vek študijnej populácie bol 9 rokov a 94 % počas skúšania súbežne užívalo 2 alebo viac antiepileptík. Najčastejšie súbežne používané antiepileptiká ( $> 25$  % pacientov) v oboch skúšaní boli valproát, klobazam, stiripentol a levetiracetam. Približne 65 % pacientov súbežne užívalo klobazam. Z pacientov, ktorí neužívali klobazam, väčšina predtým užívala a následne prerušila liečbu klobazamom.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena frekvencie výskytu konvulzívnych záchvatov počas obdobia liečby (od 1. dňa až do konca vyhodnotiteľného obdobia) oproti počiatočnému stavu (GWPCARE2) a percentuálna zmena výskytu konvulzívnych záchvatov za 28 dní od začiatku štúdie počas obdobia liečby (GWPCARE1) v skupinách s kanabidiolom oproti placebo. Konvulzívne záchvaty sa definovali ako atonické, tonické, klonické a tonicko-klonické záchvaty. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi pre GWPCARE2 bol pomer pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie výskytu konvulzívnych záchvatov, zmena frekvencie výskytu celkových záchvatov a celkový dojem ošetrojúceho o zmene (*Caregiver Global Impression of Change*) pri poslednom vyšetrení. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom pre GWPCARE1 bol pomer pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie výskytu konvulzívnych záchvatov.

Analýzy podskupín sa vykonali na rôznych faktoroch, vrátane súbežne užívaných antiepileptík. Výsledky analýz podskupín pacientov liečených klobazamom v porovnaní s pacientami liečenými bez klobazamu naznačovali, že existuje reziduálna štatistická neistota týkajúca sa liečebných účinkov kanabidiolu u pacientov, ktorí neužívali klobazam. V tejto populácii sa účinnosť nestanovila.

Tabuľka 5 zhŕňa primárny cieľový bod percentuálneho zníženia výskytu konvulzívnych záchvatov od počiatočného stavu a kľúčové sekundárne výsledky merania pomeru pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie výskytu konvulzívnych záchvatov, ako aj výsledky analýzy podskupín pre tieto výsledky meraní u pacientov súbežne liečených klobazamom.

**Tabuľka 5: Primárne výsledky meraní a kľúčové sekundárne výsledky meraní  $\geq 50$  % pomeru reagujúcich na liečbu a analýzy podskupín v štúdiách DS**

		Celkovo	N	Podkupina s klobazamom	N
<b>KONVULZÍVNE ZÁCHVATY ZA 28 DNÍ</b>					
<b>Percentuálne zníženie od počiatočného stavu<sup>a</sup></b>					
GWPCARE2	Placebo	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/deň	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/deň	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Placebo	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/deň	38,9 %	61	53,6 %	40
<b>Zmena alebo percentuálne zníženie v porovnaní s placebom (95 % IS), hodnota p<sup>b</sup></b>					
GWPCARE2	10 mg/kg/deň	29,8 % (8,4 %, 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %, 54,5 %) p = 0,0042 <sup>c</sup>	
	20 mg/kg/deň	25,7 % (2,9 %, 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %, 50,4 %) p = 0,0297 <sup>c</sup>	
GWPCARE1	20 mg/kg/deň	22,8 (5,4; 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %, 60,4 %) p = 0,0032 <sup>c</sup>	
<b><math>\geq 50</math> % ZNÍŽENIE VÝSKYTU KONVULZÍVNYCH ZÁCHVATOV (ANALÝZA PACIENTOV REAGUJÚCICH NA LIEČBU)</b>					
<b>Percentuálna hodnota <math>\geq 50</math> % reagujúcich na liečbu, hodnota p<sup>d</sup></b>					
GWPCARE2	Placebo	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/deň	43,9 % p = 0,0332	66	55,6 % p = 0,0623 <sup>c</sup>	45
	20 mg/kg/deň	49,3 % p = 0,0069	67	62,5 % p = 0,0130 <sup>c</sup>	40
GWPCARE1	Placebo	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/deň	42,6 % p = 0,0784	61	47,5 % p = 0,0382 <sup>c</sup>	40

IS = 95 % interval spoľahlivosti

<sup>a</sup> Pre štúdiu GWPCARE1 sú celkové údaje uvedené ako medián percentuálneho zníženia od počiatočnej hodnoty. Údaje pre štúdiu GWPCARE2 a pre podskupiny s klobazamom sú uvedené ako percentuálne zníženie od počiatočnej hodnoty odhadované z negatívnej binominálnej regresnej analýzy.

<sup>b</sup> Pre štúdiu GWPCARE1 sú celkové údaje uvedené ako medián rozdielu a hodnota p z Wilcoxonovho dvojvýberového (*rank-sum*) testu. Údaje pre štúdiu GWPCARE2 a pre podskupiny s klobazamom sú odhadované z negatívnej binominálnej regresnej analýzy.

<sup>c</sup> Nominálna hodnota p.

<sup>d</sup> Celková hodnota p sa zakladá na Cochranovom-Mantelovom-Haenszelovom teste. Nominálne hodnoty p pre podskupiny s klobazamom sa zakladajú na logistickej regresnej analýze.

Ďalšie sekundárne hodnoty výsledkov v podskupine pacientov súbežne liečených klobazamom

Kanabidiol sa spájal so zvýšením percentuálnej hodnoty osôb so 75 % alebo väčším znížením frekvencie výskytu konvulzívnych záchvatov počas liečebného obdobia v každom skúšaní (36 % pre 10 mg/kg/deň kanabidiolu, 25 % pre každú skupinu s 20 mg/kg/deň kanabidiolu, 10 % až 13 % pre placebo).

V každom skúšaní mali pacienti dostávajúci kanabidiol väčšie percentuálne zníženie výskytu celkových epileptických záchvatov v porovnaní s placebom (66 % pre 10 mg/kg/deň, 54 % až 58 %

pre 20 mg/kg/deň, 27 % až 41 % pre placebo;  $p = 0,0003$  pre 10 mg/kg/deň a  $p = 0,0341$  a  $0,0211$  pre 20 mg/kg/deň oproti placebo).

Ošetrojúci a pacienti hlásili výraznejšie zlepšenie celkového stavu merané skóre celkového dojmu o zmene pri poslednom vyšetrení pri oboch dávkach kanabidiolu (73 % pre 10 mg/kg/deň, 62 % až 77 % pre 20 mg/kg/deň, 30 % až 41 % pre placebo;  $p = 0,0009$  pre 10 mg/kg/deň a  $p = 0,0018$  a  $0,0136$  pre 20 mg/kg/deň oproti placebo).

V porovnaní s placebom sa kanabidiol spájal so zvýšením počtu dní bez konvulzívnych záchvatov počas liečebného obdobia v každom skúšaní, čo zodpovedá 2,7 dňom za 28 dní (10 mg/kg/deň) a 1,3 až 2,2 dňom za 28 dní (20 mg/kg/deň).

#### *Dospelá populácia*

Populáciu s DS v štúdiách GWPCARE2 a GWPCARE1 tvorili prevažne pediatrickí pacienti s len 5 dospelými pacientami, ktorí mali 18 rokov (1,6 %) a preto sa pre dospelú populáciu s DS zistilo len obmedzené množstvo údajov o účinnosti a bezpečnosti.

#### *Odpoveď závislá od dávky*

Pri danej skutočnosti, že v štúdiách LGS a DS nedošlo ku konzistentnej odpovedi závislej od dávky medzi 10 mg/kg/deň a 20 mg/kg/deň, sa má kanabidiol na začiatku liečby titrovať na odporúčanú udržiavaciu dávku 10 mg/kg/deň (pozri časť 4.2). U jednotlivých pacientov sa môže na základe pomeru prínosu a rizika zväziť titrácia až do výšky maximálnej dávky 20 mg/kg/deň (pozri časť 4.2).

#### Údaje z otvorenej štúdie

V rámci oboch randomizovaných LGS štúdií bolo 99,5 % pacientov ( $N = 366$ ), ktorí dokončili štúdie, zahrnutých do dlhodobej, otvorenej, predĺženej (OLE) štúdie (GWPCARE5). V podskupine pacientov s LGS súbežne liečených klobazamom počas 37 až 48 týždňov ( $N = 168$ ) bol medián percentuálneho zníženia frekvencie výskytu epileptických záchvatov s pádom oproti počiatočnému stavu 71 % počas 1. – 12. týždňa ( $N = 168$ ), pričom táto hodnota sa udržala do 37. – 48. týždňa s mediánom percentuálneho zníženia frekvencie výskytu epileptických záchvatov s pádom oproti počiatočnému stavu 62 %.

V rámci oboch randomizovaných DS štúdií bolo 97,7 % pacientov ( $N = 315$ ), ktorí dokončili štúdie, zahrnutých do GWPCARE5. V podskupine pacientov s DS súbežne liečených klobazamom počas 37 až 48 týždňov ( $N = 148$ ) bol medián percentuálneho zníženia frekvencie výskytu konvulzívnych záchvatov oproti počiatočnému stavu 64 % počas 1. – 12. týždňa ( $N = 148$ ), pričom táto hodnota sa udržala do 37. – 48. týždňa s mediánom percentuálneho zníženia frekvencie výskytu konvulzívnych záchvatov oproti počiatočnému stavu 58 %.

#### *Adjuvantná liečba pacientov s komplexom tuberóznej sklerózy (TSC)*

Účinnosť kanabidiolu (25 a 50 mg/kg/deň) pri adjuvantnej liečbe záchvatov spojených s TSC sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami (GWPCARE6). Štúdia pozostávala zo 4-týždňového začiatočného obdobia, 4-týždňového titračného obdobia a 12-týždňového udržiavacieho obdobia (16-týždňové obdobie liečby a primárneho hodnotenia).

Priemerný vek skúmanej populácie bol 14 rokov a všetci pacienti okrem jedného počas štúdie súbežne užívali jedno alebo viacero antiepileptík. Najčastejšie používanými antiepileptikami (> 25 % pacientov) boli valproát (45 %), vigabatrín (33 %), levetiracetam (29 %) a klobazam (27 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena v počte záchvatov spojených s TSC počas obdobia liečby (udržiavacia liečba a titrácia) v porovnaní so začiatočnou hodnotou pre skupinu s kanabidiolom v porovnaní s placebom. Záchvaty spojené s TSC sa definovali ako fokálne motorické záchvaty bez poruchy vedomia alebo bdelosti, fokálne záchvaty s poruchou vedomia alebo bdelosti, fokálne záchvaty vyvíjajúce sa na bilaterálne generalizované konvulzívne záchvaty a generalizované záchvaty (tonicko-klonické, tonické, klonické alebo atonické záchvaty). Kľúčovými sekundárnymi cieľovými

ukazovateľmi boli pomer pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie záchvatov spojených s TSC, celkový dojem pacienta/ošetrojúceho o zmene (*Subject/Caregiver Global Impression of Change*) pri poslednom vyšetrení a percentuálna zmena celkovej frekvencie záchvatov od začiatkového stavu.

Pre kanabidiol v dávke 50 mg/kg/deň sa preukázalo, že má podobnú úroveň zníženia výskytu záchvatov ako dávka 25 mg/kg/deň. Táto dávka sa však spájala so zvýšenou mierou výskytu nežiaducich reakcií v porovnaní s 25 mg/kg/deň, a preto je maximálna odporúčaná dávka 25 mg/kg/deň.

Tabuľka 6 zahŕňa primárny cieľový ukazovateľ percentuálneho zníženia záchvatov spojených s TSC oproti začiatkovej hodnote a kľúčové sekundárne hodnoty podielu pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie záchvatov spojených s TSC pre maximálnu odporúčanú dávku 25 mg/kg/deň.

**Tabuľka 6: Primárne a kľúčové sekundárne hodnoty výsledkov  $\geq 50$  % pacientov s odpoveďou na liečbu v štúdiu TSC (celková populácia pacientov)**

	<i>Štúdia GWPCARE6</i>	
	<b>Kanabidiol 25 mg/kg/deň</b> (n = 75)	<b>Placebo</b> (n = 76)
<b><i>Primárny cieľový ukazovateľ – percentuálne zníženie frekvencie záchvatov spojených s TSC<sup>a</sup></i></b>		
<b><i>Epileptické záchvaty spojené s TSC</i></b>	48,6 %	26,5 %
<b><i>% zníženie od začiatkového stavu</i></b>		
<b><i>Percentuálne zníženie v porovnaní s placebom</i></b>		
95 % IS	30,1 %	
Hodnota p	13,9 %; 43,3 %	
	0,0009	
<b><i>Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ - <math>\geq 50</math> % ZNÍŽENIE záchvatov spojených s TSC (ANALÝZA PACIENTOV S ODPOVEĎOU NA LIEČBU)</i></b>		
Percentuálna hodnota pacientov s $\geq 50$ % znížením	36 %	22,4 %
Hodnota p <sup>b</sup>	0,0692	

IS = 95 % interval spoľahlivosti.

<sup>a</sup> Údaje pre štúdiu GWPCARE6 sú uvedené ako percentuálne zníženie od začiatkovej hodnoty odhadované z negatívnej binominálnej regresnej analýzy.

<sup>b</sup> Celková hodnota p sa zakladá na Cochranovom-Mantelovom-Haenszelovom teste.

#### *Analýza podskupín s liečbou alebo bez liečby klobazamom*

V štúdiu GWPCARE6 súbežne užívalo klobazam 22,7 % pacientov s TSC v skupine s dávkou 25 mg/kg/deň a 32,9 % v skupine s placebom. Výsledky analýzy podskupín podľa používania klobazamu preukázali aditívne antikonvulzívne účinky kanabidiolu v prítomnosti klobazamu.

Na základe negatívnej binomickej regresnej analýzy došlo v podskupine pacientov liečených súbežne klobazamom u pacientov užívajúcich kanabidiol v dávke 25 mg/kg/deň k 61,1 % zníženiu frekvencie záchvatov spojených s TSC od východiskovej hodnoty v porovnaní s 27,1 % znížením v skupine s placebom. V porovnaní s placebom bolo užívanie kanabidiolu spojené s 46,6 % znížením (nominálna hodnota p = 0,0025) záchvatov spojených s TSC (95 % IS: 20,0 %, 64,4 %).

Na základe negatívnej binomickej regresnej analýzy došlo v podskupine pacientov liečených bez súbežného užívania klobazamu u pacientov užívajúcich kanabidiol v dávke 25 mg/kg/deň k 44,4 % zníženiu frekvencie záchvatov spojených s TSC od východiskovej hodnoty v porovnaní s 26,2 %

znížením záchvatov v skupine s placebom. V porovnaní s placebom bolo užívanie kanabidiolu spojené s 24,7 % znížením (nominálna hodnota  $p = 0,0242$ ) záchvatov spojených s TSC (95 % IS: 3,7 %, 41,1 %).

#### Ďalšie sekundárne hodnoty výsledkov výskumu kanabidiolu v dávke 25 mg/kg/deň (celková populácia pacientov)

Kanabidiol sa spájal so zvýšením percenta osôb (16,0 %), u ktorých došlo k 75 % alebo väčšiemu zníženiu frekvencie záchvatov spojených s TSC počas liečebného obdobia v porovnaní so skupinou s placebom (0 %).

U pacientov dostávajúcich kanabidiol bolo vyššie percentuálne zníženie celkových záchvatov (48,1 %) v porovnaní s placebom (26,9 %).

Ošetrojúci a pacienti hlásili skóre celkového dojmu o zmene (*Global Impression of Change*) pri poslednom vyšetrení. U 68,6 % pacientov v skupine s kanabidiolom oproti 39,5 % v skupine s placebom sa vyskytlo zlepšenie.

V porovnaní s placebom sa kanabidiol počas liečebného obdobia spájal so zvýšením počtu dní bez záchvatov spojených s TSC, ktoré zodpovedalo 2,82 dňom za 28 dní.

Účinok kanabidiolu na infantilné/epileptické kŕče spojené s TSC sa úplne nevyhodnotil.

#### Údaje z otvorenej štúdie

Z 201 pacientov, ktorí ukončili štúdiu GWPCARE6, bolo 99,0 % (199 pacientov) zahrnutých do otvorenej, predĺženej štúdie. V otvorenej, predĺženej štúdií bol medián percentuálneho zníženia frekvencie záchvatov spojených s TSC od začiatkovej hodnoty 61 % počas týždňov 1 - 12 ( $N = 199$ ), ktorý sa udržal do týždňov 37 - 48, s mediánom percentuálneho zníženia frekvencie záchvatov súvisiacich s TSC od začiatkovej hodnoty 68 %.

#### Zneužitie

V štúdií potenciálu zneužitia vyvolalo akútne podávanie kanabidiolu drogovo nezávislým dospelým, ktorí rekreačne používali omamné látky v terapeutických a supratherapeutických dávkach, slabé reakcie pozitívneho subjektívneho merania ako je obľúbenosť lieku alebo ochota opätovného užitia lieku. V porovnaní s dronabinolom (syntetický THC) a alprazolamom má kanabidiol nízky potenciál pre zneužitie.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kanabidiolom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe epileptických záchvatov spojených s DS, LGS a TSC (informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2).

Štúdia GWPCARE6 vykonaná u pacientov s TSC zahŕňala 8 detí vo veku medzi 1 a 2 rokmi v rámci všetkých liečebných skupín. Aj keď sú údaje limitované, pozorovaná účinnosť liečby a znášateľnosť boli podobné hodnotám pozorovaným u pacientov vo veku 2 roky a starších; účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetické vlastnosti u detí vo veku < 2 roky však neboli stanovené (pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Kanabidiol sa rýchlo dostáva do plazmy s časom do maximálnej plazmatickej koncentrácie 2,5 - 5 hodín pri ustálenom stave.

Ustálené plazmatické koncentrácie sa dosahujú do 2 – 4 dní pri dávkovaní dvakrát denne na základe koncentrácií pred podávaním ( $C_{min}$ ). Rýchle dosiahnutie ustáleného stavu súvisí s multifázickým eliminačným profilom lieku, pri ktorom konečná eliminácia predstavuje len malú časť klírensu lieku.

U zdravých dobrovoľníkov zvýšilo súbežné podávanie kanabidiolu (750 alebo 1 500 mg) s jedlom s vysokým obsahom tukov/kalórií rýchlosť a rozsah absorpcie (5-násobné zvýšenie hodnoty  $C_{max}$  a 4-násobné zvýšenie hodnoty AUC) a znížilo celkovú variabilitu expozície v porovnaní so stavom nalačno u zdravých dobrovoľníkov. Aj keď je účinok mierne slabší pri jedle s nízkym obsahom tukov/kalórií, zvýšenie expozície je ešte vždy výrazné (hodnota  $C_{max}$  o 4-násobok, hodnota AUC o 3-násobok). Okrem toho užívanie kanabidiolu s kravským mliekom zvýšilo expozíciu o približne 3-násobok pre hodnotu  $C_{max}$  a 2,5-násobok pre hodnotu AUC. Užívanie kanabidiolu s alkoholom tiež spôsobilo zvýšenú expozíciu kanabidiolu s hodnotou AUC o 63 % vyššou.

V randomizovaných, kontrolovaných skúšaniach nebolo načasovanie dávky kanabidiolu obmedzené s ohľadom na časy príjmu jedla. Preukázalo sa, že jedlo s vysokým obsahom tukov u pacientov zvýšilo biologickú dostupnosť kanabidiolu (3-násobne). Toto zvýšenie bolo stredné, keď prandiálny stav nebol úplne známy, t.j. 2,2-násobné zvýšenie relatívnej biologickej dostupnosti.

Na minimalizáciu variability biologickej dostupnosti kanabidiolu u jednotlivého pacienta sa má podávanie kanabidiolu štandardizovať s ohľadom na príjem jedla vrátane ketogénnej diéty (jedlo s vysokým obsahom tukov), t.j. Epidyolex sa má užívať konzistentne s jedlom alebo bez jedla. Pri užívaní s jedlom sa má podľa možnosti zväžiť podobné zloženie jedla.

### Distribúcia

In vitro bolo > 94 % kanabidiolu a jeho metabolitov I. fázy viazaných na plazmatické proteíny s uprednostňovanou väzbou na ľudský sérový albumín.

Zdanlivý distribučný objem po perorálnom podaní bol u zdravých dobrovoľníkov vysoký, v hodnotách 20,963 l až 42,849 l, a vyšší ako celkový obsah vody v tele, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu kanabidiolu.

### Biotransformácia a eliminácia

Polčas kanabidiolu v plazme bol 56 - 61 hodín po podávaní dvakrát denne počas 7 dní zdravým dobrovoľníkom.

### *Metabolizmus*

Kanabidiol sa rozsiahlo metabolizuje pečeňou prostredníctvom enzýmov CYP450 a enzýmov UGT. Hlavné izoformy CYP450 zodpovedné za metabolizmus kanabidiolu I. fázy sú CYP2C19 a CYP3A4. Izoformy UGT, zodpovedné za konjugáciu kanabidiolu II.fázy, sú UGT1A7, UGT1A9 a UGT2B7. Štúdie u zdravých dobrovoľníkov preukázali, že v porovnaní s rozsiahlymi metabolizérmi neexistujú žiadne významné rozdiely v plazmatickej expozícii kanabidiolu u intermediátov CYP2C19 a ultrarýchlych metabolizérov.

Metabolity I. fázy identifikované v štandardných analýzach *in vitro* boli 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD a 6-OH-CBD (menej významný cirkulujúci metabolit).

Po viacnásobnom podaní kanabidiolu cirkuluje na základe hodnôt AUC metabolit 7-OH-CBD (aktívny v predklinických modeloch epileptického záchvatu) v ľudskej plazme v nižších koncentráciách ako materský liek kanabidiol (~ 40 % expozície CBD).

### *Vylučovanie*

Plazmatický klírens kanabidiolu po jednorazovej dávke 1 500 mg kanabidiolu je 1 111 l/h. Kanabidiol sa eliminuje hlavne metabolizovaním v pečeni a črevách a vylučuje sa v stolici, s menej významnou cestou obličkového klírensu materského lieku.

Kanabidiol vzájomne nepôsobí s hlavnými obličkovými a pečenejovými transportérmi spôsobom, ktorý by mohol mať za následok významné liekové interakcie.

## Linearita

Hodnoty  $C_{\max}$  a AUC kanabidiolu sú v rámci terapeutického rozsahu dávok (10 - 25 mg/kg/deň) takmer úmerné dávke. Po jednorazovom podaní sa expozícia v rámci rozsahu 750 – 6 000 mg zvyšuje menej ako úmerne dávke, čo naznačuje, že absorpcia kanabidiolu by mohla byť saturabilná. Podávanie opakovaných dávok pacientom s TSC tiež naznačilo, že absorpcia je saturovateľná pri dávkach 25 mg/kg/deň.

## Farmakokinetické vlastnosti v osobitných skupinách pacientov

### *Účinok veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, rasy*

Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že vek, telesná hmotnosť, pohlavie ani rasa nemajú klinicky významné účinky na expozíciu kanabidiolu.

### *Starší pacienti*

Farmakokinetické vlastnosti kanabidiolu sa neskúmali u osôb vo veku > 74 rokov.

### *Pediatrickí pacienti*

Farmakokinetické vlastnosti kanabidiolu sa neskúmali u pediatrických pacientov vo veku < 2 roky.

V klinických skúšaníach a programe rozšíreného prístupu k lieku sa kanabidiol podával malému počtu pacientov vo veku < 2 roky s epilepsiou rezistentnou voči liečbe (vrátane TSC, LGS a DS).

### *Porucha funkcie obličiek*

U osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek pri porovnaní s pacientami s normálnou funkciou obličiek sa po podaní jednorazovej dávky 200 mg kanabidiolu nepozorovali žiadne účinky na hodnoty  $C_{\max}$  ani AUC kanabidiolu. Pacienti v konečnom štádiu ochorenia obličiek sa neskúmali.

### *Porucha funkcie pečene*

U osôb s miernou poruchou funkcie pečene sa po podaní jednorazovej dávky 200 mg kanabidiolu nepozorovali žiadne účinky na expozíciu kanabidiolu ani metabolitom.

Osoby so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene preukazovali vyššie plazmatické koncentrácie kanabidiolu (približne 2,5 – 5,2-násobne vyššie hodnoty AUC v porovnaní so zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene). U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa má kanabidiol používať opatrne. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča nižšia začiatková dávka. Dávka sa má titrovať podľa pokynov v časti 4.2

## Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

### Pri LGS

U pacientov s LGS naznačoval populačný farmakokineticko-farmakodynamický model prítomnosť vzťahu expozície a účinnosti s pravdepodobnosťou dosiahnutia  $\geq 50\%$  zníženia frekvencie výskytu epileptických záchvatov s pádom v rámci testovaného rozsahu dávky kanabidiolu (0 [placebo], 10 a 20 mg/kg/deň). Existovala významná pozitívna korelácia medzi odvodenou hodnotou AUC kanabidiolu a pravdepodobnosťou  $\geq 50\%$  odpovede. Analýza miery reagujúcich na liečbu tiež ukázala koreláciu vo vzťahu expozície - odpovede na aktívny metabolit kanabidiolu (7-OH-CBD). Farmakokineticko-farmakodynamická analýza tiež preukázala, že systémové expozície kanabidiolu korelovali s niektorými nežiaducimi účinkami, a to zvýšenými hladinami ALT, AST, hnačkou, únavou, GGT, stratou chuti do jedla, vyrážkou a somnolenciou (pozri časť 4.8). Klobazam (samostatná analýza) bol významným kovariantom, ktorý spôsoboval pravdepodobnosť výskytu zvýšenia hladiny GGT, zníženia straty chuti do jedla a zvýšenia výskytu somnolencie.

## Pri TSC

U pacientov s TSC neexistuje na základe cieľových ukazovateľov účinnosti vzťah medzi expozíciou a odpoveďou, pretože vyhodnocované dávky sú na hornom konci rozsahu vzťahu medzi dávkou a odpoveďou. Vzťah medzi expozíciou a odpoveďou však bol stanovený pre metabolit 7-OH-CBD vo vzťahu k zvýšeniu hladín AST. Pre CBD ani jeho metabolity sa neidentifikovali iné farmakokineticko-farmakodynamické vzťahy s ohľadom na bezpečnostné cieľové ukazovatele.

## Štúdie liekových interakcií

### *Vyhodnotenie in vitro liekových interakcií*

Kanabidiol je substrátom CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 a UGT2B7.

Údaje *in vitro* naznačujú, že kanabidiol je v klinicky významných koncentráciách inhibítorom aktivity CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 a UGT2B7. Metabolit 7-karboxy-kanabidiol (7-COOH-CBD) je v klinicky významných koncentráciách inhibítorom aktivity sprostredkovanej UGT1A1, UGT1A4 a UGT1A6 *in vitro* (pozri tiež časť 4.5).

Kanabidiol *in vitro* indukuje v klinicky významných koncentráciách mRNA expresiu CYP1A2 a CYP2B6. *In vivo* štúdia s kofeínom ukázala, že kanabidiol neindukuje CYP1A2 *in vivo*.

Kanabidiol a metabolit 7-OH-CBD vzájomne nepôsobia s hlavnými obličkovými ani pečenejovými absorpčnými transportermi a preto je nepravdepodobné, že by viedli k významným liekovým interakciám: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 a OATP1B3. Kanabidiol nie je substrátom ani inhibítorom mozgových absorpčných transportérov OATP1A2 a OATP2B1. *In vitro* nie sú kanabidiol a 7-OH-CBD substrátmi inhibítorov efluxných transportérov P-gp/MDR1, BCRP ani BSEP. *In vivo* údaje s everolimusom ukazujú, že kanabidiol môže mať účinok na eflux P-gp substrátov sprostredkovaný P-gp v čreve (pozri časť 4.5), ale na základe *in vivo* štúdie s midazolamom kanabidiol neinhibuje ani neindukuje CYP3A4. Metabolit 7-OH-CBD je substrátom P-gp/MDR1 a má potenciál inhibovať BCRP, OATP1B3 a OAT3.

### *Vyhodnotenie in vivo liekových interakcií*

#### Štúdie liekových interakcií s antiepileptikami

Možné interakcie medzi kanabidiolom (750 mg dvakrát denne u zdravých dobrovoľníkov a 20 mg/kg/deň u pacientov) a inými antiepileptikami sa skúmali v štúdiách liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov a pacientov a v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických koncentrácií lieku placebo kontrolovaných štúdií liečby pacientov s LGS.

Kombinácia kanabidiolu s klobazamom spôsobila zvýšenie expozície aktívneho metabolitu N-demetylklobazamu, so žiadnym účinkom na koncentráciu klobazamu. Aj keď expozícia kanabidiolu nebola používaním klobazamu nápadne ovplyvnená, hladiny účinného metabolitu 7-OH-CBD boli pri tejto kombinácii zvýšené. Preto sa môžu vyžadovať úpravy dávok kanabidiolu alebo klobazamu.

Súbežné podávanie kanabidiolu a everolimusu viedlo k zvýšeniu expozície everolimusu. Preto sa pri súbežnom používaní everolimusu a kanabidiolu môžu vyžadovať úpravy dávky a sledovanie terapeutickú hladiny everolimusu.

*In vivo* interakcie pre klobazam, everolimus a iné súbežne používané antiepileptiká sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

**Tabuľka 7: Liekové interakcie medzi kanabidiolom a súbežnými antiepileptikami**

Súbežné antiepileptiká	Vplyv antiepileptika na kanabidiol	Vplyv kanabidiolu na antiepileptikum
Klobazam	Žiadny účinok na hladiny kanabidiolu. Interakcie vedúce k zvýšeniu expozície aktívnemu metabolitu 7-OH-CBD v štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi. <sup>a</sup>	Žiadny účinok na hladiny klobazamu. Interakcie vedúce k približne 3-násobnému zvýšeniu expozície metabolitu N-demetylklobazamu. <sup>b</sup>
Valproát	Žiadny účinok na CBD alebo jeho metabolity.	Žiadny účinok na expozíciu kyseliny valproovej ani na expozíciu jej domnelého hepatotoxického metabolitu kyseliny 2-propyl-4-penténovej (4-én-VPA).
Stiripentol	Žiadny účinok na hladiny kanabidiolu. Interakcie vedúce k zníženiu (približne o 30 %) hodnôt $C_{max}$ a AUC aktívneho metabolitu 7-OH-CBD v skúšaniach so zdravými dobrovoľníkmi a pacientami s epilepsiou.	Interakcie vedúce k približne 28 % zvýšeniu hodnoty $C_{max}$ a 55 % zvýšeniu hodnoty AUC v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi a zvýšeniu hodnoty $C_{max}$ o 17 % a hodnoty AUC o 30 % u pacientov.
Everolimus	Účinok everolimusu na kanabidiol sa nehodnotil.	Súbežné podávanie kanabidiolu (12,5 mg/kg dvakrát denne) s everolimusom (5 mg) viedlo v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi k približne 2,5-násobnému zvýšeniu expozície pre hodnoty $C_{max}$ aj AUC.

<sup>a</sup> priemerné zvýšenia hodnoty AUC o 47 % a hodnoty  $C_{max}$  o 73 %.

<sup>b</sup> na základe hodnôt  $C_{max}$  a AUC.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Mutagenita a karcinogenita

V štúdiách karcinogenity u myší zvýšilo perorálne podávanie Epidyolexu (0 [voda], 0 [nosič], 30, 100, alebo 300 mg/kg/deň) po dobu 2 rokov výskyt benígnych hepatocelulárnych adenómov u samcov pri všetkých testovaných dávkach a u samic pri najvyššej testovanej dávke. Pri najvyššej hodnotenej dávke boli plazmatické expozície (AUC) u myší približne 7-násobne vyššie ako predpokladaná expozícia u ľudí pri dávkovaní 25 mg/kg/deň.

Štúdia karcinogénneho potenciálu kanabidiolu u potkanov sa nevykonala.

V štúdiách genotoxicity sa nezaznamenali žiadne mutagénne ani klastogénne účinky.

#### Reprodukčná toxicita

Nepozorovali sa žiadne nežiaduce reakcie na samčiu ani samičiu fertilitu ani na reprodukčnú schopnosť u potkanov pri dávkach až 250 mg/kg/deň (približne 34-násobok maximálnej odporúčanej dávky 25 mg/kg/deň u ľudí).

V štúdiu embryofetálneho vývoja vykonanej na králikoch sa vyhodnocovali dávky 50, 80 alebo 125 mg/kg/deň. Úroveň dávky 125 mg/kg/deň viedla k zníženiu telesnej hmotnosti plodov a zvýšeniu výskytu fetálnych štrukturálnych variácií spojených s materskou toxicitou. Materské plazmatické expozície kanabidiolu pri hladine bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) pre embryofetálnu vývojovú toxicitu u králikov boli menšie ako u ľudí pri dávke 25 mg/kg/deň.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov sa vyhodnocovali dávky 75, 150 alebo 250 mg/kg/deň. Pri vysokých dávkach sa pozorovala embryofetálna mortalita bez účinkov na zánik implantovania súvisiacich s liečbou pri nízkych alebo stredných dávkach. NOAEL zodpovedala materským plazmatickým expozíciám (AUC) približne 9-násobne vyšším ako je očakávaná expozícia u ľudí pri dávke 25 mg/kg/deň.

Štúdie pre- a postnatálneho vývoja sa vykonali na potkanoch pri dávkach 75, 150 alebo 250 mg/kg/deň. Pri dávkach  $\geq 150$  mg/kg/deň sa u potomkov pozorovalo zníženie rastu, oneskorené sexuálne vyzretie, zmeny správania (znížená aktivita) a nežiaduce účinky na vývoj samčích reprodukčných orgánov (malé semenníky u dospelých potomkov) a fertilitu. NOAEL zodpovedala približne 5-násobným materským plazmatickým expozíciám kanabidiolu v porovnaní s ľudskými expozíciami pri dávke 25 mg/kg/deň.

### Juvenilná toxicita

U mladých potkanov viedlo podávanie kanabidiolu počas 10 týždňov (subkutánne dávky 0 alebo 15 mg/kg na 4. – 6. deň po narodení s následným perorálnym podávaním 0, 100, 150 alebo 250 mg/kg na 7. – 77. deň po narodení) k zvýšeniu telesnej hmotnosti, oneskorenému samčiemu sexuálnemu vyzretiu, neurobehaviorálnym účinkom, zvýšenej minerálnej hustote kostí a vakuolizácii pečenej hepatocytov. Nestanovila sa dávka bez žiadneho účinku. Najnižšia dávka spôsobujúca vývojovú toxicitu u mladých potkanov (15 mg/kg subkutánne/100 mg/kg perorálne) zodpovedala približne 8-násobným hodnotám expozície kanabidiolu (AUC) u ľudí pri dávke 25 mg/kg/deň.

V inej štúdii sa kanabidiol podával mladým potkanom od 4. - 21. dňa po narodení (ako subkutánna injekcia) a od 22. - 50. dňa po narodení (ako intravenózna injekcia). Stanovila sa NOAEL 15 mg/kg/deň.

### Zneužitie

Štúdie na zvieratách týkajúce sa zneužitia lieku ukazujú, že kanabidiol nespôsobuje reakcie v správaní podobné kanabinoídom, vrátane generalizácie na delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) v diskriminačnej liekovej štúdii. Kanabidiol tiež nespôsobuje samopodávanie u zvierat, čo naznačuje, že nevyvoláva uspokojivé účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

rafinovaný sezamový olej,  
bezvodý etanol,  
sukralóza (E955),  
jahodová príchuť (obsahujúca benzylalkohol).

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

Použite do 12 týždňov po prvom otvorení fľaše.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaša z jantárového skla (typ III) s detským bezpečnostným a zjavne neporušeným skrutkovacím uzáverom (polypropylén). Fľaša je zabalená v škatuli s dvoma 5 ml a dvoma 1 ml kalibrovanými perorálnymi dávkovacími striekačkami (piest z HDPE a polypropylénový valec) a dvoma nastavcami na fľašu (LDPE). 5 ml striekačky sú odstupňované po 0,1 ml a 1 ml striekačky sú odstupňované po 0,05 ml.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Môžu sa použiť silikónové nazogastrické sondy s dĺžkou viac ako 50 cm a maximálne 125 cm a priemerom viac ako 5 FR a maximálne 12 FR. Treba sa vyhnúť používaniu silikónových nazogastrických sond s dĺžkou 50 cm alebo kratších a priemerom 5 FR alebo menej. Môžu sa použiť gastrické silikónové sondy s dĺžkou 0,8 až 4 cm a priemerom 12 FR až 24 FR. Nesmú sa používať polyvinylchloridové ani polyuretánové sondy.

Po podaní sa má enterálna výživovacia sonda vypláchnuť aspoň raz vodou izbovej teploty. Ak sa podáva viac ako jeden liek, sonda sa má medzi podaním každého lieku vypláchnuť. Odporúča sa vyplachovací objem približne 5-násobne väčší ako je plniaci objem sondy (s minimálne 3 ml pri najkratších/najužších sondách až maximálne 20 ml pri najdlhších/najväčších sondách). U pacientov s obmedzeniami príjmu tekutín môže byť potrebná úprava vyplachovacieho objemu.

Pri enterálnych sondách so spojkami ENFit<sup>®</sup> je potrebné použiť striekačky a nastavce na fľaše kompatibilné s ENFit. Na maximalizáciu presnosti dávky sa majú pri dávkach  $\leq 1$  ml použiť 1 ml striekačky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1389/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. september 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.