

1. IME ZDRAVILA

Epidyolex 100 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg kanabidiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje:

79 mg brezvodnega etanola

736 mg rafiniranega sezamovega olja

0,0003 mg benzilalkohola

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Epidyolex je v povezavi s klobazamom indicirano za uporabo kot dopolnilno zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih z LennoxGastautovim sindromom (LGS) ali Dravetovim sindromom (DS), pri bolnikih, starih 2 leti ali več.

Zdravilo Epidyolex je indicirano za uporabo kot dopolnilno zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih s kompleksom tuberozne skleroze (tuberous sclerosis complex-TSC), pri bolnikih, starih 2 leti ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Epidyolex mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem epilepsije.

Odmerjanje

Pri LGS in DS

Priporočeni začetni odmerek kanabidiola je 2,5 mg/kg dvakrat dnevno (5 mg/kg/dan) v trajanju enega tedna. Po enem tednu je treba odmerek povečati do vzdrževalnega odmerka 5 mg/kg dvakrat dnevno (10 mg/kg/dan). Glede na klinični odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila lahko odmerek povečujemo v tedenskih korakih po 2,5 mg/kg dvakrat na dan (5 mg/kg/dan) do največjega priporočenega dnevnega odmerka 10 mg/kg dvakrat na dan (20 mg/kg/dan).

Pri vsakem povečanju odmerka nad 10 mg/kg/dan do največjega priporočenega dnevnega odmerka 20 mg/kg/dan je treba pretehtati koristi in tveganja za posameznega bolnika ter izvesti celotno shemo spremljanja (glejte poglavje 4.4).

Pri TSC

Priporočeni začetni odmerek kanabidiola je 2,5 mg/kg dvakrat dnevno (5 mg/kg/dan) v trajanju enega tedna. Po enem tednu je treba odmerek povečati do odmerka 5 mg/kg dvakrat dnevno (10 mg/kg/dan) ter oceniti klinični odziv in bolnikovo prenašanje zdravila. Glede na klinični odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila lahko odmerek dodatno povečujemo v tedenskih korakih po 2,5 mg/kg dvakrat na dan (5 mg/kg/dan) do največjega priporočenega odmerka 12,5 mg/kg dvakrat na dan (25 mg/kg/dan).

Pri vsakem povečanju odmerka nad 10 mg/kg/dan do največjega priporočenega dnevnega odmerka 25 mg/kg/dan je treba pretehtati koristi in tveganja za posameznega bolnika ter izvesti celovito shemo spremljanja (glejte poglavje 4.4).

Priporočeni odmerki pri bolnikih z LGS, DS in TSC so povzeti v spodnji preglednici:

Preglednica 1: Priporočljivi odmerki

	LGS in DS	TSC
Začetni odmerek– prvi teden	2,5 mg/kg dvakrat na dan (5 mg/kg/dan)	
Drugi teden	Vzdrževalni odmerek 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan)	5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan)
Dodatno titriranje po potrebi (inkrementalni koraki)	tedenski koraki po 2,5 mg/kg dvakrat na dan (5 mg/kg/dan)	
Največji priporočeni odmerek	10 mg/kg dvakrat na dan (20 mg/kg/dan)	12,5 mg/kg dvakrat na dan (25 mg/kg/dan)

Vsaka škatla z zdravilom Epidyolex vsebuje:

- dve 1-mililitrski brizgi, grauirani v korakih po 0,05 ml (vsak korak po 0,05 ml ustreza 5 mg kanabidiola);
- dve 5-mililitrski brizgi, grauirani v korakih po 0,1 ml (vsak korak po 0,1 ml ustreza 10 mg kanabidiola).

Če izračunani odmerek znaša 100 mg (1 ml) ali manj, je treba uporabiti manjšo, 1mililitrsko brizgo za peroralno dajanje.

Če izračunani odmerek znaša več kot 100 mg (1 ml), je treba uporabiti večjo, 5mililitrsko brizgo za peroralno dajanje.

Izračunani odmerek je treba zaokrožiti na najbližji merilni korak.

Prekinitev zdravljenja

Če je treba zdravljenje s kanabidiolom prekiniti, je odmerek priporočljivo zmanjševati postopoma. V kliničnih preskušanjih so prekinitev zdravljenja s kanabidiolom dosegli tako, da so odmerek 10 dni zmanjševali za približno 10 % na dan. Morda bo potrebno počasnejše ali hitrejše zmanjševanje odmerka, kot je to klinično indicirano, o čemer presodi zdravnik, ki zdravilo predpiše.

Izpuščeni odmerki

Izpuščenega(ih) odmerka(ov) se ne sme nadomeščati. Odmerjanje je treba nadaljevati po obstoječem načrtu zdravljenja. Če so bili odmerki izpuščeni v obdobju več kot 7 dni, je potrebno ponovno titriranje odmerka nazaj na terapevtski odmerek.

Posebna populacija

Starejši bolniki

V kliničnih preskušanjih kanabidiola pri zdravljenju LGS, DS in TSC ni sodelovalo dovolj bolnikov, starejših od 55 let, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali se na učinkovino odzivajo drugače od mlajših bolnikov.

Na splošno je treba biti pri določitvi odmerka pri starejših bolnikih previden (običajno začnemo z manjšimi odmerki), ker je pri njih pogosteje oslabiljeno delovanje jeter, ledvic ali srca ali imajo sočasne bolezni oziroma sočasno prejemajo druga zdravila (glejte poglavje 4.4 pod naslovom »Okvara jetrnih celic« in poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic se kanabidiol lahko uporablja brez prilagoditve odmerka (glejte poglavje 5.2). Izkušnje pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ni. Ni znano, ali se kanabidiol dializira.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka zdravila Epidyolex ni potrebna (Child-Pugh A).

Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) je potrebna previdnost. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je priporočljiv manjši začetni odmerek. Titiranje odmerka je treba izvesti, kakor je podrobneje opisano v spodnji preglednici.

Preglednica 2: Prilagoditve odmerka pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter

Okvara jeter	Začetni odmerek LGS, DS in TSC	Vzdrževalni odmerek Pri LGS in DS	Drugi teden Pri TSC	Največji priporočeni odmerek Pri LGS in DS	Največji priporočeni odmerek Pri TSC
Zmerna	1,25 mg/kg dvakrat na dan (2,5 mg/kg/dan)	2,5 mg/kg dvakrat na dan (5 mg/kg/dan)		5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan)	6,25 mg/kg dvakrat na dan (12,5 mg/kg/dan)
Huda	0,5 mg/kg dvakrat na dan (1 mg/kg/dan)	1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan)		2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg/dan) *	2,5 mg/kg dvakrat na dan (5 mg/kg/dan)*

*Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, pri katerih so možne koristi večje od tveganj, se sme razmisliti o večjih odmerkih kanabidiola.

Pediatrična populacija

Pri LGS in DS

Kanabidiol ni namenjen za uporabo pri otrocih, starih manj kot 6 mesecev. Varnost in učinkovitost kanabidiola pri bolnikih, starih od 6 mesecev do 2 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Pri TSC

Kanabidiol ni namenjen za uporabo pri otrocih, starih manj kot 1 mesec. Varnost in učinkovitost kanabidiola pri otrocih, starih od 1 meseca do 2 let, še nista bili ugotovljeni. Trenutno razpoložljivi podatki pri otrocih, starih od 1 meseca do 2 let so opisani v poglavju 5.1, toda priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

Prilagoditve odmerkov drugih zdravil, ki se uporabljajo sočasno s kanabidiolom

Zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s sočasnim zdravljenjem z antiepileptičnimi zdravili (AED antiepileptic drugs), mora oceniti potrebo po prilagoditvi odmerka kanabidiola ali sočasno uporabljenega(ih) zdravil(a) za obvladovanje možnih interakcij med zdravili (glejte

poglavji 4.4 in 4.5).

Način uporabe

Peroralna uporaba

Hrana lahko poveča koncentracije kanabidiola, zato je treba zdravilo jemati dosledno s hrano ali brez nje, vključno s ketogeno dieto. Če se jemlje skupaj s hrano, je treba pri jemanju po možnosti upoštevati hrano s podobno sestavo (glejte poglavje 5.2).

Priporoča se peroralno dajanje, a če je potrebno, so za enteralno dajanje sprejemljive poti tudi prek nazogastričnih in gastrostomskih sond.

Za dodatne informacije o uporabi sond za hranjenje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri bolnikih s povišanjem transaminaz nad 3kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) in bilirubinom, ki je več kot 2krat večji od ZMN (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara jetrnih celic

Kanabidiol lahko povzroči od odmerka odvisno zvišanje jetrnih transaminaz (alaninaminotransferaze [ALT] in/ali aspartataminotransferaze [AST]) (glejte poglavje 4.8). Zvišanje se običajno pojavi v prvih dveh mesecih po uvedbi zdravljenja, zabeleženi pa so tudi primeri zvišanja do 18 mesecev po uvedbi zdravljenja, predvsem pri bolnikih, ki so sočasno jemali valproat.

V kliničnih preskušanjih se je zvišanje vrednosti ALT večinoma pojavilo pri bolnikih, ki so sočasno jemali valproat. Tudi sočasna uporaba klobazama je povečala incidenco zvišanja transaminaz, vendar v manjši meri kot valproat. Če se pojavi zvišanje transaminaz, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka valproata ali o prekinitvi zdravljenja z njim, oziroma o prilagoditvi odmerka klobazama.

Zvišanje transaminaz je po prekinitvi zdravljenja s kanabidiolom ali zmanjšanju odmerka kanabidiola in/ali sočasno uporabljenega valproata izginilo pri približno dveh tretjinah bolnikov. Pri približno eni tretjini bolnikov je zvišanje transaminaz izginilo med nadaljevanjem zdravljenja s kanabidiolom, brez zmanjšanja odmerka.

Pri bolnikih, ki so imeli izhodiščne vrednosti transaminaz nad ZMN, so se pri uporabi kanabidiola pogosteje pojavljala zvišanja transaminaz. Pri nekaterih bolnikih se je zaradi sinergijskega učinka sočasnega zdravljenja z valproatom ob povišanih izhodiščnih vrednostih transaminaz povečalo tveganje za zvišanje transaminaz.

V nekontrolirani študiji, opravljeni pri bolnikih z drugačno indikacijo, ki ni povezana z epilepsijo, sta imela 2 starejša bolnika zvišane vrednosti alkalne fosfataze nad 2kratno ZMN in hkrati zvišane vrednosti transaminaz. Po prekinitvi zdravljenja s kanabidiolom so se zvišane vrednosti popravile.

Spremljanje

Navadno je zvišanje transaminaz, ki presega 3kratno ZMN, in hkratno zvišanje vrednosti bilirubina, ki ju ni mogoče drugače pojasniti, pomemben napovednik hude okvare jeter. Zgodnje odkritje zvišanih vrednosti transaminaz lahko zmanjša tveganje za resen izid. Bolnike z zvišanimi izhodiščnimi vrednostmi transaminaz nad 3kratno ZMN ali zvišanjem bilirubina nad 2kratno ZMN je treba pred uvedbo zdravljenja s kanabidiolom oceniti.

Pred začetkom zdravljenja s kanabidiolom izmerite vrednosti serumskih transaminaz (ALT in AST) in skupnega bilirubina.

Rutinsko spremljanje:

Vrednosti serumskih transaminaz in skupnega bilirubina je treba določiti 1 mesec, 3 mesece in 6 mesecev po uvedbi zdravljenja s kanabidiolom, nato pa v rednih intervalih ali če je klinično indicirano.

Po spremembah odmerka kanabidiola nad 10 mg/kg/dan ali spremembah zdravil (sprememba ali dodajanje odmerkov), za katera je znano, da vplivajo na jetra, je treba ponovno izvesti to shemo spremljanja.

Intenzivno spremljanje:

Pri bolnikih z ugotovljenim izhodiščnim zvišanjem ALT ali AST in bolnikih, ki jemljejo valproat, je treba vrednosti serumskih transaminaz in skupnega bilirubina določiti 2 tedna, 1 mesec, 2 meseca, 3 mesece in 6 mesecev po uvedbi zdravljenja s kanabidiolom, nato pa periodično oziroma kot je to klinično indicirano. Po spremembah odmerka kanabidiola nad 10 mg/kg/dan ali spremembah zdravil (sprememba ali dodajanje odmerkov), za katera je znano, da vplivajo na jetra, je treba ponovno izvesti to shemo spremljanja.

Če se pri bolniku pojavijo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na moteno delovanje jeter, je treba takoj izmeriti koncentracije serumskih transaminaz in skupnega bilirubina, zdravljenje s kanabidiolom pa začasno oziroma trajno prekiniti. Zdravljenje s kanabidiolom je treba trajno prekiniti pri vseh bolnikih z zvišanimi vrednostmi transaminaz, ki presegajo 3kratno ZMN, in hkratnimi zvišanimi vrednostmi bilirubina, ki presegajo 2 kratno ZMN. Zdravljenje je treba prekiniti tudi pri bolnikih, ki imajo vrednosti transaminaz dolgotrajno zvišane nad 5kratno ZMN. Bolnike z dolgotrajno zvišanimi vrednostmi serumskih transaminaz je treba oceniti glede drugih možnih vzrokov. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerkov vseh sočasno uporabljenih zdravil, za katera je znano, da vplivajo na jetra (npr. valproat in klobazam (glejte poglavje 4.5)).

Somnolenca in sedacija

Kanabidiol lahko povzroči somnolenco in sedacijo, ki se pogosteje pojavita v zgodnjem obdobju zdravljenja in se lahko med nadaljevanjem zdravljenja zmanjšata. Pojavnost je bila višja pri bolnikih, ki so sočasno prejeli klobazam (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Drugi zaviralci centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom, lahko ojačajo učinek somnolence in sedacije.

Povečana pogostnost epileptičnih napadov

Kot pri vseh AED lahko med zdravljenjem s kanabidiolom pride do klinično pomembnega povečanja pogostnosti epileptičnih napadov, zaradi česar bo morda potrebna prilagoditev odmerka kanabidiola in/ali sočasno uporabljenih AED ali prekinitve zdravljenja s kanabidiolom, če je razmerje med koristmi in tveganji negativno. V kliničnih preskušanjih tretje faze, v katerih so proučevali LGS, DS in TSC, je bila opažena podobna pogostnost pojavnosti epileptičnih stanj med skupinami bolnikov, ki so jemali kanabidiol in bolnikov, ki so jemali placebo.

Samomorilno vedenje in razmišljanje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z AED, so poročali o samomorilnem vedenju in razmišljanju. Metaanaliza randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj AED je pokazala majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega vedenja in razmišljanja. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri uporabi kanabidiola.

Zato je treba bolnike spremljati glede znakov samomorilnega vedenja in razmišljanja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnike in skrbnike bolnikov je treba opozoriti, da morajo v primeru, če se pri bolniku pojavijo kakršni koli znaki samomorilnega vedenja in razmišljanja, takoj poiskati zdravniško pomoč.

Zmanjšana telesna masa

Kanabidiol lahko povzroči izgubo telesne mase ali zmanjšano pridobivanje telesne mase (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z LGS, DS in TSC se je izkazalo, da je bilo zmanjšanje telesne mase povezano z odmerkom. Pri nekaterih bolnikih so o zmanjšanju telesne mase poročali kot o neželenem učinku (glejte Preglednico 3). Zmanjšan apetit in izguba telesne mase lahko povzročita nekoliko manjšo rast. Kontinuirano izgubo telesne mase/nepridobivanje telesne mase je treba redno preverjati in oceniti, ali lahko zdravljenje s kanabidiolom nadaljujemo.

Sezamovo olje v zdravilu

To zdravilo vsebuje rafinirano sezamovo olje, ki v redkih primerih lahko izzove hude alergijske reakcije.

Benzilalkohol v zdravilu

To zdravilo vsebuje 0,0003 mg/ml benzilalkohola, kar ustreza 0,0026 mg na največji odmerek zdravila Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg na odmerek (TSC) pri odraslem s telesno maso 70 kg). Benzilalkohol lahko izzove alergijske reakcije.

Skupine bolnikov, ki jih niso proučevali

Bolniki s klinično pomembno kardiovaskularno prizadetostjo niso bili vključeni v klinični razvojni program za TSC.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Induktorji CYP3A4 ali CYP2C19

Močni CYP3A4/2C19 induktor rifampicin (600 mg, ki ga dajemo enkrat na dan) zniža plazemske koncentracije kanabidiola in 7 hidroksikanabidiola (7-OH-CBD; aktivni presnovek kanabidiola) za približno 30 % oziroma 60 %. Drugi močni induktorji CYP3A4 in/ali CYP2C19, kot so karbamazepin, enzalutamid, mitotan in šentjanževka, pri sočasni uporabi kanabidiola lahko prav tako zmanjšajo plazemske koncentracije kanabidiola in 7-OH-CBD za podobno količino. Te spremembe lahko povzročijo zmanjšano učinkovitost kanabidiola. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek.

Zaviralci UGT

Kanabidiol je substrat za UGT1A7, UGT1A9 in UGT2B7. Formalnih študij medsebojnega delovanja s kanabidiolom v kombinaciji z zaviralci UGT ni bilo, zato je pri sočasni uporabi zdravil, ki so znani zaviralci teh encimov UGT, potrebna previdnost. Morda bo potrebno zmanjšati odmerek kanabidiola in/ali zaviralca, ko se dajeta v kombinaciji.

Sočasno zdravljenje z AED

Farmakokinetikakanabidiola je kompleksna in lahko povzroči medsebojno delovanje z AED, ki se jemljejo sočasno. Zdravljenje s kanabidiolom in/ali sočasnimi AED je zato treba med rednim zdravniškim nadzorom prilagoditi, bolnika pa je treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov zdravila. Poleg tega je treba razmisliti o spremljanju plazemskih koncentracij.

Možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z epilepsijo ocenili za klobazam, valproat, stiripentol in everolimus. Čeprav niso bile izvedene nobene formalne študije medsebojnega delovanja zdravil za druge AED, sta fenitoin in lamotrigin obravnavana na podlagi podatkov *in vitro*.

Klobazam

Pri sočasnem dajanju kanabidiola in klobazama se pojavijo dvosmerne farmakokinetične interakcije. Glede na študijo z zdravimi prostovoljci se lahko pri sočasni uporabi s kanabidiolom pojavijo zvišane vrednosti (tri do štirikratno) Ndesmetilklobazama (aktivni presnovek klobazama), ki jih verjetno povzroči zaviranje CYP2C19, kar pa nima vpliva na koncentracije klobazama. Poleg tega je prišlo do povečane izpostavljenosti 7-OH-CBD, za katerega se je površina pod krivuljo (AUC) plazemskih koncentracij povečala za 47 % (glejte poglavje 5.2). Zvišane sistemske ravni teh učinkovin lahko vodijo do povečanih farmakoloških učinkov in povečanja neželenih učinkov zdravil. Sočasna uporaba kanabidiola in klobazama poveča incidenco somnolence in sedacije v primerjavi s placebom (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se pri sočasnem dajanju klobazama in kanabidiola pojavi somnolenca ali sedacija, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka klobazama.

Valproat

Sočasna uporaba kanabidiola in valproata poveča incidenco zvišanja transaminaz (glejte poglavje 4.4). Mehanizem te interakcije ostaja neznan. Če pride do klinično pomembnega povečanja transaminaz, je treba pri vseh bolnikih uporabo kanabidiola in/ali sočasno uporabljane valproata zmanjšati ali prekiniti, dokler ni ugotovljeno izboljšanje zvišanih vrednosti transaminaz (glejte poglavje 4.4). Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko ocenili tveganje sočasnega dajanja drugih hepatotoksičnih zdravil in kanabidiola (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba kanabidiola in valproata poveča incidenco diareje in zmanjšanja apetita. Mehanizem te interakcije ni znan.

Stiripentol

Pri uporabi kanabidiola v kombinaciji s stiripentolom, v preskušanju z zdravimi prostovoljci, je prišlo do povečanja koncentracije stiripentola za 28 % za največjo izmerjeno koncentracijo v plazmi (C_{max}) in AUC za 55 %. Toda pri bolnikih je bil učinek manjši, povečanje ravni stiripentola za 17 % C_{max} in 30 % za AUC. Klinična pomembnost teh rezultatov ni bila preučevana. Bolnika pa je treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov zdravila.

Fenitoin

Izpostavljenost fenitoinu se lahko poveča, če se jemlje sočasno s kanabidiolom, saj se fenitoin v veliki meri presnavlja prek CYP2C9, ki ga *in vitro* zavira kanabidiol. Kliničnih študij, ki bi formalno raziskale to interakcijo, niso opravili. Fenitoin ima ozek terapevtski indeks, zato je treba jemanje kombinacije kanabidiola in fenitoina začeti previdno. Če se pojavijo težave s prenašanjem, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka fenitoina.

Lamotrigin

Lamotrigin je substrat za encime UGT, vključno z UGT2B7, ki ga *in vitro* zavira kanabidiol. Kliničnih študij, ki bi formalno raziskale to interakcijo, niso opravili. Pri sočasni uporabi s kanabidiolom je lahko raven lamotrigina povišana.

Everolimus

Pri sočasni uporabi kanabidiola (12,5 mg/kg dvakrat na dan) s substratom P-gp in CYP3A je everolimus (5 mg) v študiji zdravih prostovoljcev povzročil približno 2,5-kratno povečanje izpostavljenosti everolimusu za C_{max} in AUC. Mehanizem za to interakcijo naj bi bil zaviranje črevesnega izliva P-gp, kar vodi do povečane biološke razpoložljivosti everolimusa, saj kanabidiol v drugi študiji interakcij ni vplival na izpostavljenost midazolamu. Na razpolovno dobo everolimusa to ni imelo vpliva, kar potrjuje pomanjkanje sistemskih zaviralnih učinkov kanabidiola na delovanje P-gp in CYP3A4. Pri uvedbi kanabidiola pri bolnikih, ki jemljejo everolimus, spremljajte terapevtske ravni everolimusa in ustrezno prilagodite odmerek. Pri uvedbi everolimusa pri bolnikih, ki jemljejo stabilen odmerek kanabidiola, je priporočljiv nižji začetni odmerek everolimusa s terapevtskim spremljanjem zdravil.

Možnost vpliva kanabidiola na druga zdravila

Substrati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 in UGT2B7

Podatki *in vivo* iz odmerjanja kanabidiola v stanju dinamičnega ravnovesja (750 mg dvakrat na dan) ob sočasni uporabi z enim odmerkom kofeina (200 mg), občutljivega substrata CYP1A2, so pokazali povečano izpostavljenost kofeinu za 15 % za C_{max} in 95 % za AUC v primerjavi s samo kofeinom. Ti podatki kažejo, da je kanabidiol šibek zaviralec CYP1A2. Podobno zmerno povečano izpostavljenost lahko opazimo pri drugih občutljivih substratih CYP1A2 (npr. teofilin ali tizanidin). Klinična pomembnost teh izvidov ni bila raziskovana. Bolnika je treba pozorno spremljati zaradi neželenih učinkov zdravila.

Podatki, pridobljeni *in vitro*, nakazujejo interakcije med zdravili pri sočasnem dajanju substratov substratov CYP2B6 (npr. bupropion, efavirenz), uridin5'difosfatglukuronoziltransferaze 1A9 (UGT1A9) (npr. diflunizal, propofol, fenofibrat) in UGT2B7 (npr. gemfibrozil, morfin, lorazepam) in kanabidiola. Za sočasno dajanje kanabidiola se predvidevajo tudi klinično pomembne interakcije s substrati CYP2C8 (repaglinid) in CYP2C9 (npr. varfarin).

Podatki, pridobljeni *in vitro*, so pokazali, da kanabidiol zavira CYP2C19, kar lahko povzroči povečane plazemske koncentracije zdravil, ki jih ta izoenzim presnavlja, npr. klobazama in omeprazola. Pri sočasno uporabljenih zdravilih, ki so občutljivi substrati za CYP2C19 ali ki imajo ozek terapevtski indeks, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Če se pri sočasni uporabi s kanabidiolom pojavijo neželeni učinki, je treba zaradi možnega zaviranja encimskega delovanja razmisliti o zmanjšanju odmerka substratov UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 in CYP2C9, glede na klinično stanje bolnika. Zaradi možne indukcije in inhibicije encimskega delovanja je treba glede na klinično stanje bolnika razmisliti o prilagoditvi odmerka substratov CYP1A2 in CYP2B6.

In vitro ocena medsebojnega delovanja z encimi UGT

Podatki, pridobljeni *in vitro*, kažejo, da je kanabidiol pri klinično pomembnih koncentracijah reverzibilni zaviralec aktivnosti UGT1A9 in UGT2B7. Presnovek 7karboksikanabidiol (7-COOH-CBD) je *in vitro* tudi zaviralec aktivnosti, posredovane z UGT1A1, UGT1A4 in UGT1A6. Pri sočasnem dajanju kanabidiola in substratov teh encimov UGT bo morda treba zmanjšati odmere substratov.

Občutljivi substrati P-gp, dani peroralno

Sočasna uporaba kanabidiola s peroralno danim everolimusom, substratom P-gp in CYP3A4, je povečala biološko razpoložljivost everolimusa, verjetno zaradi zaviranja izločevalnih prenašalcev P-gp everolimusa v črevesju. Pri sočasni uporabi s kanabidiolom se lahko pojavi povečana izpostavljenost drugim peroralno danim občutljivim substratom P-gp (npr. sirolimus, takrolimus, digoksin). Pri peroralni uporabi in sočasno s kanabidiolom je treba razmisliti o terapevtskem spremljanju zdravil in zmanjšanju odmerka drugih substratov P-gp.

Etanol v zdravilu

En ml zdravila Epidyolex vsebuje 79 mg etanola, kar ustreza 10 % v/v brezvodnega etanola, tj. največ 691,3 mg etanola na največji enkratni odmerek zdravila Epidyolex (12,5 mg/kg) pri odraslem s telesno maso 70 kg (9,9 mg etanola/kg). To pri odraslem s telesno maso 70 kg ustreza 17 ml piva ali 7 ml vina na odmerek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi kanabidiola pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se med nosečnostjo kanabidiol ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist za mater nedvomno odtehta morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Klinični podatki o prisotnosti kanabidiola ali njegovih presnovkov v materinem mleku, učinkih na dojenega dojenčka ali učinkih na nastajanje mleka niso na voljo.

Študije na živalih so pokazale toksikološke spremembe pri doječih živalih, če je samica prejela kanabidiol (glejte poglavje 5.3).

Študije o izločanju kanabidiola v materino mleko pri ljudeh niso bile opravljene. Glede na to, da se kanabidiol močno veže na beljakovine in prosto prehaja iz plazme v mleko, je treba med zdravljenjem prenehati z dojenjem.

Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu kanabidiola na plodnost pri človeku.

Pri peroralnih odmerkih kanabidiola do 150 mg/kg/dan niso opazili učinkov na reproduktivno sposobnost samcev in samic podgane (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kanabidiol ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ker lahko povzroči somnolenco in sedacijo (glejte poglavje 4.4). Bolnikom je treba odsvetovati vožnjo ali upravljanje strojev, dokler z zdravilom ne pridobijo zadostnih izkušenj, da znajo presoditi, ali negativno vpliva na njihove sposobnosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi kanabidiola v priporočenem razponu odmerkov od 10 mg/kg/dan do 25 mg/kg/dan, so navedeni v nadaljevanju.

Najpogostejši neželeni učinki so somnolenca, zmanjšan apetit, diareja, pireksija, utrujenost in bruhanje.

Najpogostejši vzrok prekinitve zdravljenja je bil zvišanje transaminaz.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi kanabidiola v kliničnih študijah, kontroliranih s placebom, so glede na organski sistem in pogostnost navedeni v spodnji preglednici.

Pogostnosti so določene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Tabela seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	Pljučnica ^a , okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	Zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Pogosti	Razdražljivost, agresija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Somnolenca ^a
	Pogosti	Letargija, epileptični napad
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Kašelj
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Driska, bruhanje
	Pogosti	Slabost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	Zvišana AST, zvišana ALT, zvišana GGT
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	Izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	Pireksija, utrujenost
Preiskave	Pogosti	Zmanjšanje telesne mase

^a Skupni izrazi: **pljučnica**: pljučnica, pljučnica RSV, mikoplazmatska pljučnica, adenovirusna pljučnica, virusna pljučnica, aspiracijska pljučnica; **somnolenca**: somnolenca, sedacija

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara jetrnih celic

Kanabidiol lahko povzroči od odmerka odvisno zvišanje vrednosti ALT in AST (glejte poglavje 4.4).

V kontroliranih študijah pri LGS, DS (prejemanje odmerka 10 mg/kg/dan ali 20 mg/kg/dan) in TSC (prejemanje odmerka 25 mg/kg/dan) je bila pri bolnikih, zdravljenih s kanabidiolom, incidenca vrednosti ALT, zvišanih nad 3kratno ZMN, 12 % v primerjavi z < 1 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo.

Manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih s kanabidiolom, je imelo vrednosti ALT ali AST zvišane nad 20kratno ZMN. Pri bolnikih, ki so jemali kanabidiol, so bili zabeleženi primeri zvišanja transaminaz, zaradi katerih so bili sprejeti v bolnišnico.

Dejavniki tveganja za okvaro jetrnih celic

Sočasna uporaba valproata in klobazama, odmerki kanabidiol in izhodiščno zvišane vrednosti transaminaz

Sočasna uporaba valproata in klobazama

Pri bolnikih, zdravljenih s kanabidiolom, ki so prejeli odmerke 10 mg/kg/dan, 20 mg/kg/dan in 25 mg/kg/dan, je bila incidenca zvišanih vrednosti ALT, ki so presegale 3kratno ZMN, 23 % pri bolnikih, ki so sočasno jemali tako valproat kot klobazam, 19 % pri bolnikih, ki so sočasno jemali valproat (brez klobazama), 3 % pri bolnikih, ki so sočasno jemali klobazam (brez valproata) in 3 % pri bolnikih, ki niso jemali nobenega od teh dveh zdravil.

Odmerek

O zvišanih vrednostih ALT, ki so presegale 3kratno ZMN, so poročali pri 15 % bolnikov, ki so kanabidiol prejeli v odmerku 20 mg/kg/dan ali 25 mg/kg/dan, v primerjavi s 3 % bolnikov, ki so kanabidiol prejeli v odmerku 10 mg/kg/dan.

V kontrolirani študiji pri TSC je bilo tveganje za zvišane vrednosti ALT večje pri odmerkih nad 25 mg/kg/dan.

Izhodiščno zvišane vrednosti transaminaz

V kontroliranih preskušanjih (glejte poglavje 5.1) pri bolnikih, ki so jemali kanabidiol v odmerku 20 mg/kg/dan ali 25 mg/kg/dan, je bila pogostnost zvišanih vrednosti ALT, ki so se pojavile zaradi zdravljenja in ki so presegale 3kratno ZMN, 29 % (80 % od teh je prejelo valproat), če je bila izhodiščna vrednost ALT nad ZMN, v primerjavi z 12 % (89 % od teh je prejelo valproat), če je

bila izhodiščna vrednost ALT znotraj normalnega območja. Pri skupno 5 % bolnikov (vsi so prejeli valproat), ki so jemali kanabidiol v odmerku 10 mg/kg/dan, so se pojavile zvišane vrednosti ALT, ki so presegale 3kratno ZMN, če je bila izhodiščna vrednost ALT nad ZMN, v primerjavi s 3 % bolnikov (vsi so prejeli valproat), pri katerih je bila izhodiščna vrednost ALT znotraj normalnega območja.

Somnolenca in sedacija

Pri nadzorovanih preskušanih (glejte poglavje 4.4) kanabidiola pri bolnikih z LGS, DS in TSC, vključno z 29 % bolnikov, zdravljenih s kanabidiolom (30 % bolnikov, ki so jemali kanabidiol v odmerku 20 mg/kg/dan ali 25 mg/kg/dan, in 27 % bolnikov, ki so jemali kanabidiol v odmerku 10 mg/kg/dan), so opazili somnolenco in sedacijo (vključno z letargijo). V nadzorovani študiji pri bolnikih s TSC so opazili večjo incidenco teh neželenih učinkov pri odmerkih nad 25 mg/kg/dan. Pogostnost somnolence in sedacije (vključno z letargijo) je bila večja pri bolnikih, ki so sočasno prejeli klobazam (43 % pri bolnikih, zdravljenih s kanabidiolom, ki so jemali klobazam, v primerjavi s 14 % pri bolnikih, zdravljenih s kanabidiolom, ki klobazama niso jemali).

Epileptični napadi

V nadzorovanem preskušanju pri bolnikih s TSC so opazili povečano pogostnost neželenih učinkov, povezanih s poslabšanjem epileptičnih napadov, pri odmerkih nad 25 mg/kg/dan. Čeprav jasnega vzorca niso ugotovili, so neželeni učinki odražali večjo pogostnost epileptičnih napadov ali njihovo intenzivnost oziroma nove vrste epileptičnih napadov. Pogostnost neželenih učinkov, povezanih s poslabšanjem epileptičnih napadov, je bila 11 % pri bolnikih, ki so jemali kanabidiol v odmerkih 25 mg/kg/dan, in 18 % pri bolnikih, ki so jemali kanabidiol v odmerkih, večjih od 25 mg/kg/dan, v primerjavi z 9 % bolnikov, ki so jemali placebo.

Zmanjšana telesna masa

Kanabidiol lahko povzroči izgubo telesne mase ali zmanjšano pridobivanje telesne mase (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z LGS, DS in TSC se je izkazalo, da je bilo zmanjšanje telesne mase povezano z odmerkom, saj je do zmanjšanja telesne mase za ≥ 5 % prišlo pri 21 % bolnikov, ki so kanabidiol dobivali v odmerku 20 mg/kg/dan ali 25 mg/kg/dan, v primerjavi s 7 % pri bolnikih, ki so kanabidiol dobivali v odmerku 10 mg/kg/dan. Pri nekaterih bolnikih so o zmanjšanju telesne mase poročali kot o neželenem učinku (glejte zgornjo Preglednico 3). Zmanjšan apetit in izguba telesne mase lahko povzročita nekoliko zmanjšano pridobivanje telesne višine.

Driska

Kanabidiol lahko povzroči z odmerkom povezano drisko. V nadzorovanih preskušanih pri bolnikih z LGS in DS je bila pogostnost driske 13 % pri bolnikih, ki so prejeli kanabidiol v odmerku 10 mg/kg/dan, in 21 % pri bolnikih, ki so prejeli kanabidiol v odmerku 20 mg/kg/dan, v primerjavi z 10 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V nadzorovanem preskušanju pri bolnikih s TSC je bila pogostnost driske 31 % pri bolnikih, ki so prejeli kanabidiol v odmerku 25 mg/kg/dan, in 56 % pri bolnikih, ki so prejeli kanabidiol v odmerkih, večjih od 25 mg/kg/dan, v primerjavi s 25 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

V kliničnih preskušanih je driska običajno prvič nastopila v prvih 6 tednih zdravljenja s kanabidiolom. Mediano trajanje diareje je bilo 8 dni. Driska je pri 10 % bolnikov povzročila zmanjšanje odmerka kanabidiola, začasno prekinitvev odmerjanja pri 1 % bolnikov in trajno prekinitvev zdravljenja pri 2 % bolnikov.

Hematološke nepravilnosti

Kanabidiol lahko povzroči znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita. Pri bolnikih z LGS, DS in TSC je bilo povprečno znižanje vrednosti hemoglobina od izhodiščne vrednosti do zaključka zdravljenja $-0,36$ g/dl pri bolnikih, zdravljenih s kanabidiolom, ki so prejeli odmerek 10 mg/kg/dan, 20 mg/kg/dan ali 25 mg/kg/dan. Primerljivo znižanje so opazili tudi pri vrednostih hematokrita, in sicer s povprečno spremembo $-1,3$ % pri bolnikih, zdravljenih s kanabidiolom.

V času trajanja študije je sedemindvajset (27 %) odstotkov bolnikov z LGS in DS ter 38 % bolnikov s TSC, zdravljenih s kanabidiolom (25 mg/kg/dan), razvilo novo, laboratorijsko opredeljeno anemijo

(opredeljeno kot normalno koncentracijo hemoglobina ob izhodišču, ob naslednji časovni točki pa so poročali o vrednosti pod spodnjo mejo normale).

Zvišanje kreatinina

Kanabidiol lahko povzroči zvišanje serumskega kreatinina. Mehanizma še niso ugotovili. V kontroliranih študijah, opravljenih pri zdravih odraslih in pri bolnikih z LGS, DS in TSC, so v 2 tednih od začetka zdravljenja s kanabidiolom opazili zvišanje serumskega kreatinina za približno 10 %. Pri zdravih odraslih je bilo zvišanje reverzibilno. V študijah pri bolnikih z LGS, DS ali TSC reverzibilnost ni bila ocenjena.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj z odmerki, večjimi od priporočenega terapevtskega odmerka, je malo. Pri zdravih odraslih preiskovancih, ki so prejeli enkratni odmerek 6000 mg, so poročali o blagi diareji in somnolenci; to ustreza odmerku več kot 85 mg/kg za odraslo osebo, ki tehta 70 kg. Po zaključku študije so ti neželeni učinki izzveneli.

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je treba bolnika opazovati in poskrbeti za ustrezno simptomatsko zdravljenje, vključno s spremljanjem bolnikovih vitalnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki; oznaka ATC: N03AX24

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizmi, preko katerih kanabidiol doseže svoj antikonvulzivni učinek pri ljudeh, niso znani. Kanabidiol svojega antikonvulzivnega učinka ne doseže na podlagi medsebojnega delovanja s kanabinoidnimi receptorji. Kanabidiol zmanjša hiperekscitabilnost živcev z modulacijo znotrajceličnega kalcija preko z Gproteinom sklopljenega receptorja 55 (GPR55 G protein-coupled receptor 55) in kanalčkov vaniloidnega receptorja 1 (TRPV-1 transient receptor potential vanilloid 1) ter z modulacijo adenozijsko posredovanega signaliziranja, tako da zavira celični privzem adenoзина preko ekvilibracijskeganukleozidnega prenašalca 1 (ENT-1).

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih obstaja potencialni aditivni antikonvulzivni učinek zaradi dvosmernega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med kanabidiolom in klobazamom, kar vodi do povečanja koncentracij njunih aktivnih presnovkov v obtoku, 7-OH-CBD (za približno 1,5 krat) in NCLB (za približno 3 krat) (glejte poglavji 4.5, 5.1 in 5.2).

Klinična učinkovitost

Dopolnilno zdravljenje bolnikov z Lennox-Gastautovim sindromom

Učinkovitost kanabidiola za dopolnilno zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih z Lennox-Gastautovim sindromom (LGS), je bila ocenjena v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah z vzporednimi skupinami (GWPCARE3 in GWPCARE4). Posamezna študija je bila sestavljena iz 4tedenskega uvajalnega obdobja, 2tedenskega obdobja titriranja in 12 tedenskega obdobja vzdrževalnega zdravljenja. Starost študijske populacije je bila v povprečju 15 let, 94 % bolnikov pa je med preskušanjem sočasno jemalo 2 ali več vrst AED (cAED – concomitant AED). Najpogosteje uporabljana cAED (> 25 %) pri obeh preskušanjih so bila valproat, klobazam, lamotrigin, levetiracetam in rufinamid. Približno 50 % bolnikov se je sočasno zdravilo s klobazamom. Od bolnikov, ki niso jemali klobazama, se je večina bolnikov predhodno zdravila s klobazamom in je zdravljenje s klobazamom kasneje prekinila.

Primarno merilo je bila odstotna sprememba pogostnosti akinetičnih napadov v 28 dneh v obdobju zdravljenja glede na izhodiščno vrednost v skupini, ki je prejela kanabidiol, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Akinetični napadi so bili opredeljeni kot atonični, tonični ali toničnoklonični epileptični napadi, ki so povzročili ali bi lahko povzročili padec ali poškodbo. Ključna sekundarna merila so bila delež bolnikov z vsaj 50odstotnim zmanjšanjem pogostnosti akinetičnih napadov, odstotna sprememba pogostnosti vseh epileptičnih napadov glede na izhodišče in preiskovančev/negovalčev globalni vtis o spremembi.

Analize podskupin so bile izvedene z več dejavniki, vključno s cAED. Rezultati analize podskupin pri bolnikih, zdravljenih s klobazamom, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili brez klobazama, so pokazali, da obstaja statistična negotovost glede učinka zdravljenja s kanabidiolom pri bolnikih, ki ne jemljejo klobazama. Pri tej populaciji učinkovitost ni bila dokazana.

Preglednica 4 povzema primarno merilo, odstotek zmanjšanja od izhodišča pri pojavnosti akinetičnih napadov, ter ključno sekundarno merilo, delež bolnikov z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti akinetičnih napadov, kot tudi rezultate analize podskupin za ti dve merili izida pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s klobazamom.

Preglednica 4: Primarna merila izida in ključno sekundarno merilo, delež odzivnih bolnikov z $\geq 50\%$ zmanjšanjem, ter analiza podskupin v študijah LGS

		Celokupno	N	Podskupina bolnikov s klobazamom	N
AKINETIČNI NAPADI V 28 DNEH					
Odstotek zmanjšanja od izhodišča^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/dan	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/dan	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Placebo	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/dan	43,9 %	86	62,4 %	42
Razlika ali odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebom (95 % IZ) pvrednost^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/dan	19,2 (7,7; 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %; 49,2 %) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/dan	21,6 (6,7; 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %; 66,8 %) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/dan	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %, 59,6 %) p < 0,0001 ^c	
$\geq 50\%$ ZMANJŠANJE POJAVA AKINETIČNIH NAPADOV (ANALIZA DELEŽA ODZIVNIH BOLNIKOV)					
Odstotek $\geq 50\%$ odzivnih bolnikov, p-vrednost^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/dan	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/dan	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Placebo	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/dan	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140 ^c	42

IZ = 95odstotni interval zaupanja

^a Podatki za celotno populacijo so predstavljeni kot mediana vrednost odstotka zmanjšanja glede na izhodišče. Podatki za podskupine s klobazamom so predstavljeni kot odstotek zmanjšanja glede na izhodiščno vrednost, ocenjen z negativno binomsko regresijsko analizo.

^b Celokupni podatki so predstavljeni kot ocenjena mediana razlika in vrednost p iz Wilcoxonovega testa vsote rangov. Podatki za podskupine s klobazamom njih so ocenjeni z negativno binomsko regresijsko analizo.

^c Nazivna pvrednost

^d Celokupna pvrednost temelji na testu Cochran-Mantel-Haenszel; nazivne pvrednosti za podskupine s klobazamom temeljijo na logistični regresijski analizi

Dodatna sekundarna merila izidov v podskupini bolnikov, ki so se sočasno zdravili s klobazamom

Kanabidiol je bil povezan s povečanjem odstotka oseb, ki so imele v vsakem od preskušanj med zdravljenjem vsaj 75 odstotno zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov (11 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg/kg kanabidiola na dan, 31 % do 36 % bolnikov, ki so prejeli 20 mg/kg kanabidiola na dan, 3 % do 7 % prejemnikov placeba).

V vsakem preskušanju so imeli bolniki, ki so prejeli kanabidiol, večji mediani odstotek zmanjšanja vseh epileptičnih napadov v primerjavi s placebom (53 % 10 mg/kg/dan, 64 % do 66 % 20 mg/kg/dan, 25 % v vsaki skupini s placebom; p = 0,0025 za 10 mg/kg/dan in p < 0,0001 za 20 mg/kg/dan v vsaki skupini v primerjavi s placebom).

Z obema odmerkoma kanabidiola so negovalci in bolniki poročali o večjih izboljšavah splošnega stanja, ki so jih izmerili z vprašalnikom o globalnem vtisu o spremembah (Global Impression of Change) pri zadnjem obisku (76 % pri 10 mg/kg/dan, 80 % v obeh skupinah, ki sta prejemale odmerke 20 mg/kg/dan, 31 % do 46 % pri placebo; $p = 0,0005$ za 10 mg/kg/dan in $p < 0,0001$ in $0,0003$ za 20 mg/kg/dan v primerjavi s placebo).

Kanabidiol je bil v primerjavi s placebo povezan s povečanjem števila dni brez akinetičnih napadov med obdobjem zdravljenja v posameznem preskušanju, to pomeni 3,3 dneva v 28 dneh (10 mg/kg/dan) in 5,5 do 7,6 dneva v 28 dneh (20 mg/kg/dan).

Dopolnilno zdravljenje bolnikov z Dravetovim sindromom

Učinkovitost kanabidiola za dopolnilno zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih z Dravetovim sindromom (DS), je bila ocenjena v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebo kontroliranih študijah z vzporednimi skupinami (GWPCARE2 in GWPCARE1). Posamezna študija je bila sestavljena iz 4tedenskega uvajalnega obdobja, 2tedenskega obdobja titriranja in 12tedenskega obdobja vzdrževalnega zdravljenja. Starost študijske populacije je bila v povprečju 9 let, 94 % bolnikov pa je med preskušanjem sočasno jemalo 2 ali več vrst cAED. Najpogosteje uporabljena cAED (> 25 %) pri obeh preskušanjih so bila valproat, klobazam, stiripentol in levetiracetam. Približno 65 % bolnikov je sočasno jemalo klobazam. Od bolnikov, ki niso jemali klobazama, se je večina bolnikov predhodno zdravila s klobazamom in je zdravljenje s klobazamom kasneje prekinila.

Primarni merili sta bili sprememba pogostnosti konvulzivnih napadov v obdobju zdravljenja (od 1. dne do konca obdobja, primerne za vrednotenje) v primerjavi z izhodiščem (GWPCARE2) in odstotna sprememba pogostnosti konvulzivnih napadov v 28 dneh med obdobjem zdravljenja glede na izhodišče (GWPCARE1) v skupinah, ki so prejemale kanabidiol, v primerjavi s skupino, ki je prejemale placebo. Konvulzivni napadi so bili opredeljeni kot atonični, tonični, klonični in toničnoklonični epileptični napadi. Ključna sekundarna merila v okviru študije GWPCARE2 so bile delež bolnikov z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti konvulzivnih napadov, sprememba pogostnosti vseh epileptičnih napadov in negovalčev globalni vtis o spremembi ob zadnjem obisku. Ključno sekundarno merilo v okviru študije GWPCARE1 je bilo delež bolnikov z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti konvulzivnih napadov.

Analize podskupin so bile izvedene z več dejavniki, vključno s cAED. Rezultati analize podskupin pri bolnikih, zdravljenih s klobazamom, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili brez klobazama, so pokazali, da obstaja statistična negotovost glede učinka zdravljenja s kanabidiolom pri bolnikih, ki ne jemljejo klobazama. Pri tej populaciji učinkovitost ni bila dokazana.

Preglednica 5 povzema primarno merilo, odstotek zmanjšanja od izhodišča pri pojavnosti konvulzivnih napadov, in ključno sekundarno merilo, delež bolnikov z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti konvulzivnih napadov, kot tudi rezultate analize podskupin za ti dve merili izida pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s klobazamom.

Preglednica 5: Primarno merila izida in ključno sekundarno merilo, delež odzivnih bolnikov z ≥ 50 % zmanjšanjem, ter analiza podskupin v študijah DS

		Celokupno	N	Podskupina bolnikov s klobazamom	N
KONVULZNI NAPADI V 28 DNEH					
Odstotek zmanjšanja od izhodišča^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/dan	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/dan	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Placebo	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/dan	38,9 %	61	53,6 %	40
Razlika ali odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebom (95 % IZ) p-vrednost^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/dan	29,8 % (8,4 %; 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %; 54,5 %) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/dan	25,7 % (2,9 %; 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %; 50,4 %) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/dan	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %, 60,4 %) p = 0,0032 ^c	
≥ 50 % ZMANŠANJE POJAVA KONVULZNIH NAPADOV (ANALIZA DELEŽA ODZIVNIH BOLNIKOV)					
Odstotek ≥ 50 % odzivnih bolnikov, p-vrednost^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/dan	43,9 % p = 0,0332	66	55,6 % p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/dan	49,3 % p = 0,0069	67	62,5 % p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/dan	42,6 % p = 0,0784	61	47,5 % p = 0,0382 ^c	40

IZ = 95odstotni interval zaupanja

^a Pri študiji GWPCARE1 so celokupni podatki predstavljeni kot mediana vrednost odstotka zmanjšanja glede na izhodišče. Podatki pri študiji GWPCARE2 in za podskupine s klobazamom so predstavljeni kot odstotek zmanjšanja glede na izhodiščno vrednost, ocenjen z negativno binomsko regresijsko analizo.

^b Pri študiji GWPCARE1 so celokupni podatki predstavljeni kot ocenjena mediana razlika in vrednost p iz Wilcoxonovega testa vsote rangov. Podatki pri študiji GWPCARE2 in za podskupine s klobazamom so ocenjeni z negativno binomsko regresijsko analizo.

^c Nazivna pvrednost

^d Celokupna pvrednost temelji na testu Cochran-Mantel-Haenszel; nazivne pvrednosti za podskupine s klobazamom, temelji na logistični regresijski analizi.

Dodatna sekundarna merila izidov v podskupini bolnikov, ki so se sočasno zdravili s klobazamom

Kanabidiol je bil povezan s povečanjem odstotka oseb, ki so imele v vsakem od preskušanj v obdobju zdravljenja 75 odstotno ali večje zmanjšanje pogostnosti konvulznih napadov (36 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg/kg kanabidiola na dan, 25 % bolnikov za vsako skupino z odmerkom 20 mg/kg kanabidiola na dan, 10 % do 13 % prejemnikov placeba).

V vsakem preskušanju so imeli bolniki, ki so prejeli kanabidiol, odstotek zmanjšanja vseh epileptičnih napadov v primerjavi s placebom (66 % pri 10 mg/kg/dan, 54 % do 58 % pri

20 mg/kg/dan, 27 % do 41 % pri placebo; $p = 0,0003$ za 10 mg/kg/dan in $p = 0,0341$ in $0,0211$ za 20 mg/kg/dan v primerjavi s placebom).

Z obema odmerkoma kanabidiola so negovalci in bolniki poročali o večjih izboljšavah splošnega stanja, ki so jih izmerili z vprašalnikom o globalnem vtisu o spremembah (Global Impression of Change) pri zadnjem obisku (73 % pri 10 mg/kg/dan, 62 % do 77 % pri 20 mg/kg/dan, 30 % do 41 % pri placebo; $p = 0,0009$ za 10 mg/kg/dan in $p = 0,0018$ in $0,0136$ za 20 mg/kg/dan v primerjavi s placebom).

Kanabidiol je bil v primerjavi s placebom povezan s povečanjem števila dni brez konvulzivnih napadov med obdobjem zdravljenja v posameznem preskušanju, to pomeni 2,7 dneva v 28 dneh (10 mg/kg/dan) in 1,3 do 2,2 dneva v 28 dneh (20 mg/kg/dan).

Odrasla populacija

Populacijo bolnikov z DS v študijah GWPCARE2 in GWPCARE1 so sestavljali pretežno pediatrični bolniki in samo 5 odraslih bolnikov, starih 18 let (1,6 %), zato je bilo v odrasli populaciji bolnikov z DS pridobljenih le malo podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila.

Odziv na odmerk

Glede na to, da v študijah LGS in DS ni bilo dosledne razlike v odzivu na odmerka 10 mg/kg/dan in 20 mg/kg/dan, je treba kanabidiol na začetku titrirati do priporočenega vzdrževalnega odmerka 10 mg/kg/dan (glejte poglavje 4.2). Pri posameznih bolnikih se lahko na podlagi koristi in tveganja pretehta titracija do največjega odmerka 20 mg/kg/dan (glejte poglavje 4.2).

Podatki iz odprte študije

V obeh randomiziranih študijah LGS je bilo 99,5 % bolnikov ($N = 366$), ki so zaključili študijo, vključenih v dolgoročno odprto podaljšano (open-label extension-OLE) študijo (GWPCARE5). V podskupini bolnikov z LGS, ki so se sočasno zdravili s klobazamom 37 do 48 tednov ($N = 168$), je mediana odstotnega zmanjšanja pogostnosti akinetičnih napadov glede na izhodišče v času od 1. do 12. tedna ($N = 168$) znašala 71 %, odziv pa se je ohranil tudi do 37. do 48. tedna, z mediano zmanjšanja pogostnosti akinetičnih napadov glede na izhodišče za 62 %.

V obeh randomiziranih študijah LGS je bilo 97,7 % bolnikov ($N = 315$), ki so zaključili študijo, vključenih v študijo GWPCARE5. V podskupini bolnikov z DS, ki so se sočasno zdravili s klobazamom 37 do 48 tednov ($N = 148$), je mediana odstotnega zmanjšanja pogostnosti konvulzivnih napadov glede na izhodišče znašala 64 % v času od 1. do 12. Tedna ($N = 148$), odziv pa se je ohranil tudi do 37. do 48. tedna, z mediano zmanjšanja pogostnosti konvulzivnih napadov glede na izhodišče za 58 %.

Dopolnilno zdravljenje bolnikov s kompleksom tuberozne skleroze (TSC)

Učinkovitost kanabidiola (25 mg/kg/dan in 50 mg/kg/dan) za dopolnilno zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih s TSC, je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji z vzporednimi skupinami (GWPCARE6). Študija je bila sestavljena iz 4-tedenskega uvajalnega obdobja, 4-tedenskega obdobja titriranja in 12-tedenskega obdobja vzdrževalnega zdravljenja (16-tedensko obdobje zdravljenja in primarnega ocenjevanja).

Starost študijske populacije je bila v povprečju 14 let, vsi bolniki razen enega pa so med študijo sočasno jemali eno ali več vrst antiepileptikov (cAED). Najpogosteje uporabljeni cAED (> 25 % bolnikov) so bili valproat (45 %), vigabatrin (33 %), levetiracetam (29 %) in klobazam (27 %).

Primarno merilo je bila sprememba pogostnosti epileptičnih napadov, povezanih s TSC, v obdobju zdravljenja (vzdrževanje in titriranje) glede na izhodiščno vrednost v skupini, ki je prejela kanabidiol, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Epileptični napadi, povezani s TSC, so bili opredeljeni kot fokalni motorični epileptični napadi brez motenj zavesti ali zavedanja; fokalni epileptični napadi z motnjami zavesti ali zavedanja; fokalni epileptični napadi, ki se razvijejo v bilateralne generalizirane konvulzivne napade in generalizirane epileptične napade (tonično-klonični,

tonični, klonični ali atonični epileptični napadi). Prva ključna sekundarna merila so bila delež bolnikov z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti epileptičnih napadov, povezanih s TSC, preiskovančev/negovalčev globalni vtis o spremembi ob zadnjem obisku in odstotna sprememba pogostnosti vseh epileptičnih napadov glede na izhodišče.

Izkazalo se je, da kanabidiol v odmerku 50 mg/kg/dan povzroči podobno stopnjo zmanjšanja epileptičnih napadov kot odmerek 25 mg/kg/dan. Vendar pa je bil ta odmerek povezan z večjo pogostnostjo neželenih učinkov v primerjavi z odmerkom 25 mg/kg/dan, zato je največji priporočljivi odmerek 25 mg/kg/dan.

Preglednica 6 povzema primarno merilo, odstotek zmanjšanja od izhodišča pri pojavnosti epileptičnih napadov, povezanih s TSC, in ključno sekundarno merilo, delež bolnikov z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti epileptičnih napadov, povezanih s TSC, pri največjem priporočenem odmerku 25 mg/kg/dan.

Preglednica 6: Primarno merilo izida in ključno sekundarno merilo izida, delež odzivnih bolnikov z ≥ 50 % zmanjšanjem, v študiji TSC (celotna populacija bolnikov)

	<i>Študija GWPCARE6</i>	
	Kanabidiol 25 mg/kg/dan (n = 75)	Placebo (n = 76)
<i>Primarno merilo –odstotno zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov, povezanih s TSC^a</i>		
<i>Epileptični napadi, povezani s TSC</i> % zmanjšanja od izhodišča	48,6 %	26,5 %
<i>Odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebom</i>	30,1 %	
95 % IZ	13,9 %; 43,3 %	
P-vrednost	0,0009	
<i>Ključno sekundarno merilo – ≥ 50 % ZMANJŠANJE POJAVA epileptičnih napadov, povezanih s TSC (ANALIZA DELEŽA ODZIVNIH BOLNIKOV)</i>		
Odstotek bolnikov z ≥ 50 % zmanjšanjem	36 %	22,4 %
P-vrednost ^b	0,0692	

IZ = 95-odstotni interval zaupanja.

^aPodatki za študijo GWPCARE6 so predstavljeni kot odstotek zmanjšanja glede na izhodiščno vrednost, ocenjen z negativno binomsko regresijsko analizo.

^bCelokupna p-vrednost temelji na testu Cochran-Mantel-Haenszel.

Analize podskupin, ki so prejemale zdravljenje s klobazamom, in ki zdravljenja s klobazamom niso prejemale

V študiji GWPCARE6 je 22,7 % bolnikov s TSC v skupini, ki je prejemale 25 mg/kg/dan, in 32,9 % bolnikov v skupini, ki je prejemale placebo, sočasno prejemale šeklobazam. Rezultati analize podskupin, v katerih se je uporabljalo klobazam, so pokazali aditivne antikonvulzivne učinke kanabidiola v prisotnosti klobazama.

Na podlagi negativne binomne regresijske analize je v podskupini bolnikov, ki so se sočasno zdravili s klobazamom, pri bolnikih, ki so prejemale kanabidiol v odmerku 25 mg/kg/dan, pogostnost napadov, povezanih s TSC, zmanjšala za 61,1 %, v primerjavi s 27,1 % zmanjšanjem napadov v skupini, ki je prejemale placebo. V primerjavi s placebom je bil kanabidiol povezan s 46,6 % zmanjšanjem napadov, povezanih s TSC (nominalni p = 0,0025) (95 % IZ: 20,0 %, 64,4 %).

Na podlagi negativne binomne regresijske analize so v podskupini bolnikov, ki niso prejeli sočasnega zdravljenja s klobazamom, pri bolnikih, ki so prejeli kanabidiol v odmerku 25 mg/kg/dan, poročali o 44,4 % zmanjšanju pogostnosti napadov, povezanih s TSC, v primerjavi s 26,2 % zmanjšanjem napadov v skupini, ki je prejela placebo. V primerjavi s placebom je bil kanabidiol povezan s 24,7 % zmanjšanjem napadov, povezanih s TSC (nominalni $p = 0,0242$) (95 % IZ: 3,7 %, 41,1 %).

Dodatna sekundarna merila izidov pri kanabidiolu v odmerku 25 mg/kg/dan (celotna populacija bolnikov)

Zdravljenje s kanabidiolom povezujejo z večjim odstotkom oseb (16,0 %), pri katerih se je v obdobju zdravljenja pogostost napadov, povezanih s TSC, zmanjšala za več ali enako kot 75 %, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (0 %).

Pri bolnikih, ki so prejeli kanabidiol, se je skupno število napadov (48,1 %) zmanjšalo v večjem odstotku v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (26,9 %).

Negovalci in bolniki so pri zadnjem obisku poročali rezultate vprašalnika o globalnem vtisu o spremembah (Global Impression of Change). V skupini, ki je prejela kanabidiol, je izboljšanje zaznalo 68,6 % bolnikov, v primerjavi z 39,5 % v skupini, ki je prejela placebo.

Kanabidiol je bil v primerjavi s placebom povezan s povečanjem števila dni brez epileptičnih napadov, povezanih s TSC, med obdobjem zdravljenja, to pomeni 2,28 dneva v 28 dneh.

Učinek kanabidiola na infantilne/epileptične spazme, povezane s TSC, še ni bil v celoti ocenjen.

Podatki iz odprte študije

Od 201 bolnika, ki so zaključili študijo GWPCARE6, je bilo 99,0 % (199 bolnikov) vključenih v študijo OLE. V študiji OLE je mediana odstotnega zmanjšanja pogostnosti epileptičnih napadov, povezanih s TSC, glede na izhodišče v času od 1. do 12. tedna ($N = 199$) znašala 61 %, odziv pa se je ohranil tudi do 37. do 48. tedna, z medianim zmanjšanjem pogostnosti epileptičnih napadov, povezanih s TSC, glede na izhodišče za 68 %.

Zloraba

V študiji potenciala za zlorabo pri ljudeh je akutna uporaba kanabidiola v terapevtskih in supratrapevtskih odmerkih povzročila majhne odzive v okviru pozitivnih subjektivnih meril, npr. »ugajanje zdravila« in »pripravljenost za ponovno uporabo zdravila. V primerjavi z dronabinolom (sintetični THC) in alprazolamom ima kanabidiol majhen potencial za zlorabo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s kanabidiolom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju epileptičnih napadov, povezanih z DS, LGS in TSC. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

V študijo GWPCARE6, izvedeno pri bolnikih s TSC, je bilo vključenih 8 otrok med 1. in 2. letom starosti v vseh skupinah zdravljenja. Čeprav so podatki omejeni, sta bila opažen učinek zdravljenja in bolnikovo prenašanje zdravila podobna kot pri bolnikih, starih 2 leti ali več, vendar pa učinkovitost, varnost in farmakokinetika pri otrocih < 2 leta starosti še nista bili ugotovljeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kanabidiol se hitro pojavi v plazmi, pri čemer je čas do največje plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 2,5–5 ur.

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po 24 dneh odmerjanja dvakrat na dan, glede na izmerjene najnižje koncentracije pred dajanjem naslednjega odmerka (C_{trough}). Hitro doseganje stanja dinamičnega ravnovesja je povezano z večfaznim eliminacijskim profilom zdravila, pri katerem končno izločanje predstavlja samo majhen delež očistka zdravila.

V študijah pri zdravih prostovoljcih je v primerjavi z zaužitjem kanabidiola (750 or 1500 mg) na tešče zaužitje zdravila skupaj z obrokom hrane z veliko maščob/kalorij pri zdravih prostovoljcih povzročilo povečanje hitrosti in obsega absorpcije (5 kratno zvišanje C_{max} in 4kratno povečanje AUC) in zmanjšanje celokupne variabilnosti pri izpostavljenosti zdravilu. Čeprav je učinek pri obroku z nizko vsebnostjo maščob/nizko kalorično vrednostjo nekoliko manjši, je zvišanje izpostavljenosti še vedno očitno (C_{max} 4krat, AUC 3 krat). Poleg tega je uživanje kanabidiola z govejim mlekom povečalo izpostavljenost za približno 3krat za C_{max} in 2,5krat za AUC. Jemanje kanabidiola z alkoholom je povzročilo tudi povečano izpostavljenost kanabidiolu, s 63 % večjo AUC.

V randomiziranih kontroliranih študijah čas vnosa odmerka kanabidiola glede na čas obroka ni bil omejen. Pri bolnikih se je izkazalo tudi, da obrok z veliko maščobe poveča biološko razpoložljivost kanabidiola (3-kratno). To povečanje je bilo zmerno v primerih, ko prandialno stanje ni bilo povsem znano, tj. 2,2-kratno povečanje relativne biološke razpoložljivosti.

Za zmanjšanje variabilnosti v biološki uporabnosti kanabidiola pri posameznem bolniku je treba dajanje kanabidiola standardizirati glede na vnos hrane, vključno s ketogeno dieto (obroki z veliko maščobe), tj. zdravilo Epidyolex je treba jemati dosledno, bodisi s hrano ali brez. Če se jemlje skupaj s hrano, je treba po možnosti upoštevati hrano s podobno sestavo.

Porazdelitev

In vitro se > 94 % kanabidiola in njegovih presnovkov faze I veže na beljakovine v plazmi s preferenčno vezavo na humani serumski albumin.

Pri zdravih prostovoljcih je bil navidezni volumen porazdelitve po peroralnem vnosu velik, tj. od 20.963 l do 42.849 l, in večji od skupne količine vode v telesu, kar kaže na obsežno porazdelitev kanabidiola.

Biotransformacija in izločanje

Pri zdravih prostovoljcih je bila po 7 dnevem odmerjanju dvakrat dnevno razpolovna doba kanabidiola v plazmi 56–61 ur.

Presnova

Kanabidiol se v veliki meri presnavlja v jetrih s pomočjo encimov CYP450 in UGT. Glavni izoobliki CYP450, odgovorni za presnavljanje (faza I) kanabidiola, sta CYP2C19 in CYP3A4. Izooblike UGT, odgovorne za konjugacijo (faza II) kanabidiola, so UGT1A7, UGT1A9 in UGT2B7.

Študije pri zdravih preiskovancih niso pokazale pomembnejših razlik v plazemski izpostavljenosti kanabidiolu pri osebah s srednje hitro in ultrahitro presnovo z CYP2C19 v primerjavi z osebami z obsežno presnovo.

Presnovki faze I, ki so jih opredelili s standardnimi testi *in vitro*, so bili 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD in 6-OH-CBD (manj pomemben presnovek v obtoku).

Po večkratnih odmerkih kanabidiola presnovek 7-OH-CBD (aktiven v predkliničnih modelih epileptičnih napadov) kroži v človeški plazmi pri nižjih koncentracijah kot matična učinkovina kanabidiol (~ 40 % izpostavljenosti CBD) glede na AUC.

Izločanje

Po enkratnem 1.500 miligramskem odmerku kanabidiola je očistek kanabidiola v plazmi približno 1.111 l/h. Kanabidiol se očisti predvsem s presnavljanjem v jetrih in črevesju, nato pa se izloči z blaomu, ledvični očistek matične učinkovine pa je manj pomembna pot izločanja.

Kanabidiol na ledvične in jetrne prenašalce ne vpliva na način, ki bi lahko povzročil pomembne interakcije z drugimi zdravili.

Linearnost

V območju terapevtskih odmerkov (10–25 mg/kg/dan) sta vrednosti C_{max} in AUC za kanabidiol približno sorazmerni odmerku. V mejah med 750 mg in 6.000 mg se po enkratnem odmerjanju izpostavljenost poveča manj kot sorazmerno odmerku, kar kaže na to, da absorpcija kanabidiola lahko poteka do zasičenja. Večkratno odmerjanje pri bolnikih s TSC je pokazalo tudi, da absorpcija poteka do nasičenja pri odmerkih, večjih od 25 mg/kg/dan.

Farmakokinetika in posebne skupine bolnikov

Vpliv starosti, telesne mase, spola in rase

Analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da starost, telesna masa, spol ali rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost kanabidiolu.

Starostniki

Pri preiskovancih, starih > 74 let, farmakokinetike kanabidiola niso proučevali.

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih, starih < 2 leti, farmakokinetike kanabidiola niso proučevali.

Manjše število bolnikov z epilepsijo, odporno proti zdravljenju (vključno s TSC, LGS in DS), starih < 2 leti, so s kanabidiolom zdravili v okviru kliničnih preskušanj in programa z razširjenim dostopom.

Okvara ledvic

Po enkratnem 200 miligramskem odmerku kanabidiola pri preiskovancih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic niso opazili učinkov na C_{max} ali AUC kanabidiola v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Bolnikov s končno odpovedjo ledvic niso proučevali.

Okvara jeter

Po enkratnem 200 miligramskem odmerku kanabidiola pri preiskovancih z blago okvaro jeter niso opazili učinkov na izpostavljenost kanabidiolu ali presnovku.

Preiskovanci z zmerno in hudo okvaro jeter so imeli višje plazemske koncentracije kanabidiola (približno 2,5–5,2 krat večja vrednost AUC v primerjavi z zdravimi preiskovanci z normalnim delovanjem jeter). Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba kanabidiol uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je priporočljiv manjši začetni odmerek. Titriranje odmerka je treba izvesti, kakor je podrobneje opisano v poglavju 4.2.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Pri LGS

Pri bolnikih z LGS se je modeliranjem populacijske farmakokinetike in farmakodinamike (FK/FD) pokazala povezava med izpostavljenostjo in učinkovitostjo pri verjetnosti doseganja ≥ 50 odstotnega zmanjšanja pogostnosti akinetičnih napadov v celotnem razponu preizkušenih odmerkov kanabidiola (0 [placebo], 10 mg/kg/dan in 20 mg/kg/dan). Ugotovljena je bila pomembna pozitivna korelacija med izpeljano AUC kanabidiola in verjetnostjo ≥ 50 odstotnega odziva. Analiza deleža odzivnih bolnikov je pokazala tudi korelacijo med izpostavljenostjo in odzivom za aktivni presnovek kanabidiola (7-OH-CBD). Analiza FK/FD je pokazala tudi, da so bile sistemske izpostavljenosti kanabidiolu povezane z nekaterimi neželenimi učinki, in sicer zvišanima ALT in AST, drisko, utrujenostjo, GGT,

izgubo apetita, izpuščajem in zaspanostjo (glejte poglavje 4.8). Klobazam (ločena analiza) je bil pomembna sospremenljivka, ki je povzročila večjo verjetnost povečanja GGT, zmanjšanja apetita in povečanja zaspanosti.

Pri TSC

Pri bolnikih s TSC ni povezave med izpostavljenostjo in odzivom glede na opazovane dogodke učinkovitosti, saj so ocenjeni odmerki v zgornjem delu razmerja med odmerkom in odzivom. Povezavo med izpostavljenostjo in odzivom pa so ugotovili za presnovek 7-OH-CBD v povezavi s povišano vrednostjo AST. Za CBD in njegove presnovke ni bilo pri opazovanih dogodkih varnosti ugotovljenega nobenega drugega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega (PK/PD) razmerja.

Študije medsebojnega delovanja zdravil

In vitro ocena medsebojnega delovanja zdravil

Kanabidiol je substrat za CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 in UGT2B7.

Podatki, pridobljeni *in vitro*, kažejo, da kanabidiol pri klinično pomembnih koncentracijah zavira delovanje, posredovano z CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 in UGT2B7. Presnovek 7-karboksi-kanabidiol (7-COOH-CBD) *in vitro* pri klinično pomembnih koncentracijah zavira delovanje UGT1A1, UGT1A4 in UGT1A6 (glejte tudi poglavje 4.5).

Kanabidiol pri klinično pomembnih koncentracijah izzove ekspresijo mRNA *in vitro* za encima CYP1A2 in CYP2B6. Študija *in vivo* s kofeinom je pokazala, da kanabidiol *in vivo* ne inducira CYP1A2.

Kanabidiol in presnovek 7-OH-CBD ne vplivata na glavne ledvične in jetrne privzemne prenašalce, zato je malo verjetno, da povzročita pomembne interakcije z drugimi zdravili: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, OATP1B1 in OATP1B3. Kanabidiol ni substrat ali zaviralec možganskih privzemnih prenašalcev OATP1A2 in OATP2B1. *In vitro* kanabidiol in 7-OH-CBD nista substrata ali zaviralca izločevalnih prenašalcev Pgp/MDR1, BCRP ali BSEP. Podatki *in vivo* z everolimusom kažejo, da lahko kanabidiol vpliva na P-gp izločevalne prenašalce substrata P-gp v črevesju (glejte poglavje 4.5), vendar kanabidiol na podlagi *in vivo* študije midazolama ni zaviral ali induciral CYP3A4. Presnovek 7-COOH-CBD je substrat P-gp/MDR1 in ima potencial za zaviranje BCRP, OATP1B3 in OAT3.

In vivo ocena medsebojnega delovanja zdravil

Študije medsebojnega delovanja AED

Možne interakcije med kanabidiolom (v odmerku 750 mg dvakrat na dan pri zdravih prostovoljcih in 20 mg/kg/dan pri bolnikih) in drugimi AED so proučevali v študijah medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih prostovoljcih in bolnikih ter v okviru analiz populacijske farmakokinetike koncentracij zdravila v plazmi iz študij, kontroliranih s placebom, pri zdravljenju bolnikov z LGS.

Kombinacija kanabidiola in klobazama je povzročila povečano izpostavljenost aktivnemu presnovku N-desmetilklobazamu brez učinka na koncentracije klobazama. Čeprav uporaba klobazama ni opazno vplivala na izpostavljenost kanabidiolu, so bile pri tej kombinaciji koncentracije aktivnega presnovka 7-OH-CBD povečane. Zato so lahko potrebne prilagoditve odmerka kanabidiola ali klobazama.

Sočasna uporaba kanabidiola in everolimusa je povzročila povečanje izpostavljenosti everolimusu. Zato bo pri sočasni uporabi everolimusa in kanabidiola morda potrebna prilagoditev odmerka in terapevtsko spremljanje everolimusa.

Interakcije *in vivo* s klobazamom, everolimusom in drugimi sočasnimi AED so povzete v spodnji preglednici.

Preglednica 7: Interakcije med kanabidiolom in sočasno uporabljenimi antiepileptiki

Sočasno uporabljen AED	Vpliv AED na kanabidiol	Vpliv kanabidiola na AED
Klobazam	Ne vpliva na koncentracije kanabidiola. V študijah z ZP* je interakcija povzročila povečano izpostavljenost aktivnemu presnovku 7-OH-CBD. ^a	Ne vpliva na koncentracije klobazama. Interakcija je povzročila približno 3kratno povečanje izpostavljenosti presnovku N-desmetilklobazamu. ^b
Valproat	Brez vpliva na CBD ali njegove presnovke	Brez vpliva na izpostavljenost valproični kislini ali izpostavljenost domnevemu hepatotoksičnemu presnovku 2-propil-4-pentenojska kislina (4-en-VPA).
Stiripentol	Ne vpliva na koncentracije kanabidiola. V preskušanih je interakcija povzročila zmanjšanje (za približno 30 %) C_{max} in AUC aktivnega presnovka 7-OH-CBD pri ZP* in bolnikih z epilepsijo.	Interakcija je povzročila približno 28-odstotno povečanje C_{max} in 55 odstotno povečanje AUC, pri preskušanih pri ZP* in povečanje za 17 % pri C_{max} in 30 % povečanje AUC pri bolnikih.
Everolimus	Učinek everolimusa na kanabidiol ni bil ocenjen.	V študijah z ZP* je sočasna uporaba kanabidiola (12,5 mg/kg dvakrat na dan) z everolimusom (5 mg) povzročila približno 2,5-kratno povečanje izpostavljenosti everolimusu za C_{max} in AUC.

^a AUC se je v povprečju povečala za 47 %, C_{max} pa za 73 %.

^b glede na C_{max} in AUC.

* ZP = zdravi prostovoljci.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost in kancerogenost

V študiji kancerogenosti pri miših je peroralna uporaba zdravila Epidyolex (0 [voda], 0 [vehikel], 30, 100 ali 300 mg/kg/dan) za 2 leti povečala pojavnost benignih hepatocelularnih adenomov pri mišjih samcih pri vseh preskušanih odmerkih in pri mišjih samicah pri največjem testiranem odmerku. Pri najvišjem ocenjenem odmerku je bila plazemska izpostavljenost (AUC) pri miših približno 7-krat večja od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerku 25 mg/kg/dan.

Študija kancerogenega potenciala kanabidiola pri podganah ni bila izvedena

Pri študijah genotoksičnosti niso odkrili nobene mutagene ali klastogene aktivnosti.

Reproduktivna toksičnost

Pri podganah pri odmerkih do 250 mg/kg/dan niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic (približno 34-krat večja izpostavljenost kot pri največjem priporočenem odmerku za človeka 25 mg/kg/dan).

Študija embriofetalnega razvoja (EFD embryo-foetal-development), izvedena pri kuncih, je ocenjevala odmerke 50, 80 ali 125 mg/kg/dan. Odmerek 125 mg/kg/dan je povzročil zmanjšanje telesne mase ploda in povečane strukturne spremembe ploda, povezane s toksičnostjo pri materi. Maternalne plazemske izpostavljenosti kanabidiolu pri ravni brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) za embriofetalno razvojno toksičnost pri kuncih so bile manjše kot izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 25 mg/kg/dan.

Pri podganah so s študijo EFD ocenili odmerke 75, 150 ali 250 mg/kg/dan. Pri velikem odmerku je bila zabeležena embriofetalna umrljivost, pri majhnem oz. srednjem odmerku pa niso opazili nobenih z zdravilom povezanih učinkov na implantacijsko izgubo. Raven NOAEL je bila povezana z maternalno plazemsko izpostavljenostjo (AUC), ki je bila približno 9-krat večja od predvidene izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerku 25 mg/kg/dan.

Pri podganah je bila izvedena študija pre in postnatalnega razvoja pri odmerkih 75, 150 ali 250 mg/kg/dan. Pri mladičih so pri odmerkih ≥ 150 mg/kg/dan opazili upočasnjeno rast, upočasnjeno spolno dozorevanje, vedenjske spremembe (zmanjšana aktivnost) in neželene učinke na razvoj moških reproduktivnih organov (majhni testisi pri odraslih potomcih) in plodnost. Raven NOAEL je bila povezana z maternalno plazemsko izpostavljenostjo kanabidiolu, ki je bila približno 5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 25 mg/kg/dan.

Toksičnost za mladiče

Dajanje kanabidiola mladim podganam v obdobju 10 tednov (subkutani odmerki 0 mg/kg ali 15 mg/kg od 4. do 6. dne postnatalno, ki jim je sledilo peroralno dajanje odmerka 0 mg/kg/dan, 100 mg/kg/dan, 150 mg/kg/dan ali 250 mg/kg/dan od 7. do 77. dne postnatalno) je povzročilo povečanje telesne mase, upočasnjeno spolno dozorevanje samčkov, nevrovedenjske učinke, povečano mineralno gostoto kosti in vakuolizacijohepatocitov. Odmerka brez učinka niso ugotovili. Najmanjši odmerek, ki je povzročil razvojno toksičnost pri mladih podganah (15 mg/kg subkutano/100 mg/kg peroralno) je bil povezan s izpostavljenostjo kanabidiolu (AUC), ki je bila približno 8-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh pri 25 mg/kg/dan.

V drugi študiji so pri mladih podganah kanabidiol odmerjali od 4. do 21. dne postnatalno (v obliki subkutane injekcije) in od 22. do 50. dne postnatalno (v obliki intravenske injekcije). Raven NOAEL je bila pri 15 mg/kg/dan.

Zloraba

Študije na živalih, povezane z zlorabo, kažejo, da kanabidiol ne povzroča kanabinoidnih vedenjskih odzivov, kar vključuje generalizacijo na delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) v študiji razlikovanja zdravil. Poleg tega kanabidiol pri živalih ne povzroči samoaplikacije, kar kaže na to, da ne povzroča nagrajujočih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Rafinirano sezamovo olje
Brezvodni etanol
Sukraloza (E955)
Aroma jagode (vsebuje benzil alkohol)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Uporabite v 12 tednih po odprtju steklenice.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica jantarne barve (tipa III) z za otroke varno navojno zaporko (polipropilensko) z zaščito pred poseganjem v zdravilo. Steklenica je pakirana v škatlo skupaj z dvema 5mililitrskima in dvema 1mililitrskima brizgama za peroralno dajanje (bat iz HDPE in telo iz polipropilena) ter dvema nastavkoma za steklenico (iz LDPE). 5mililitrski brizgi sta graduirani v korakih po 0,1 ml, 1mililitrski brizgi pa v korakih po 0,05 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporabijo se lahko silikonske nazogastrične sonde, dolžine najmanj 50 cm in največ 125 cm ter premera najmanj 5 FR in največ 12 FR. Uporabi silikonskih nazogastričnih sond, krajših od 50 cm in s premerom manj kot 5 FR, se je treba izogibati. Uporabijo se lahko silikonske gastrične sonde, dolžine od 0,8 cm do 4 cm in premera od 12 FR do 24 FR. Sond iz polivinilklorida in poliuretana se ne sme uporabljati.

Po administraciji je treba sondo za enteralno hranjenje vsaj enkrat izprati z vodo pri sobni temperaturi. Če se daje več kot eno zdravilo, je treba sondo izprati med vsako uporabo zdravila. Priporoča se približno 5-krat večja količina tekočine za izpiranje sonde, kot je njen volumen polnjenja (najmanj 3 ml za najkrajše/najožje sode do največ 20 ml za najdaljše/najdebelejše sonde). Pri bolnikih z omejenim vnosom tekočin bo volumen izpiranja morda treba prilagoditi.

Enteralne sonde s priključki ENFit[®] je treba uporabljati z brizgami in adapterji za steklenice, ki so združljivi s priključki ENFit. Za večjo natančnost odmerka je treba za odmerke ≤ 1 ml uporabiti 1-ml brizge.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1389/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. september 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01/2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila, <http://www.ema.europa.eu>.