

恩倍樂口服液

Epidyolex (cannabidiol) oral solution

衛部罕藥輸字第 000094 號

管制藥品分類級別 第二級管制藥品

須由醫師處方使用

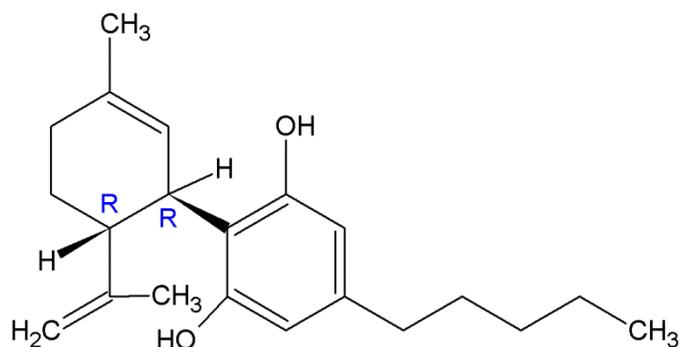
調劑本藥應依管制藥品專用處方箋為之

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

EPIDYOLEX 的活性成分大麻二酚 (cannabidiol) 是一種大麻植物中天然存在的大麻素。

白色至淡黃色粉末



化學名稱：2-[(1R,6R)-3-Methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzenediol

分子式：C₂₁H₃₀O₂

分子量：314.5

大麻二酚口服液：100 毫克／毫升

1.2 賦形劑

精製芝麻油、無水乙醇、蔗糖素、草莓香精（含苯甲醇）

1.3 劑型

口服液

1.4 藥品外觀

EPIDYOLEX（大麻二酚）口服液為透明、無色至黃色的溶液，含有濃度為 100 毫克／毫升的大麻二酚。

2. 適應症

適用於年滿二歲之 Dravet 症候群 (Dravet syndrome; DS)，或年滿一歲之結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis Complex; TSC) 的病人，作為該二類病人於現有藥物治療下癲癇控制不佳時之輔助治療。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

開始使用 EPIDYOLEX 之前的評估

由於有引發肝細胞損傷的風險，開始進行 EPIDYOLEX 治療之前，應先檢測所有病人血清中的轉胺酶 (ALT 和 AST) 和總膽紅素濃度 [請參閱肝細胞損傷-5.1 警語/注意事項]。

與 Dravet 症候群相關之癲癇的用藥劑量

- 起始劑量為每日口服兩次 2.5 毫克/公斤 (5 毫克/公斤/日)。
- 一週後，可將劑量增加至每日兩次 5 毫克/公斤 (10 毫克/公斤/日) 的維持劑量。
- 建議最大劑量為每日兩次 10 毫克/公斤 (20 毫克/公斤/日)，可根據病人對於治療的臨床反應與耐受性調整。以每週調升一次劑量，每次增幅 2.5 毫克/公斤 (每日兩次；5 毫克/公斤/日) 的速度調升。對於需要從 10 毫克/公斤/日更快速調升至 20 毫克/公斤/日的病人，調升劑量的頻率不得超過兩天一次。
- 應根據個體風險利益評估結果來決定是否需調升至最高建議劑量 20 毫克/公斤/日，且應遵照仿單建議之臨床不良事件監測時程。

與結節性硬化症相關之癲癇發作的用藥劑量

- 起始劑量為每日口服兩次 2.5 毫克/公斤 (5 毫克/公斤/日)。
- 若能耐受，可每週調升一次劑量，每次增幅 2.5 毫克/公斤 (每日兩次；5 毫克/公斤/日)，至建議的每日兩次 12.5 毫克/公斤 (25 毫克/公斤/日) 維持劑量。對於需要更快速將劑量調升至 25 毫克/公斤/日的病人，調升劑量的頻率不得超過兩天一次。
- 尚未針對 TSC 病人研究低於每日兩次 12.5 毫克/公斤劑量的有效性。

用藥方法說明

食物可能會影響 EPIDYOLEX 的濃度 [請參閱食物的影響-11. 藥物動力學]。建議服用 EPIDYOLEX 的時間應與用餐的相對時間維持一致，以減少血漿中大麻二酚暴露量的變動。

將提供已校準的量測裝置 (1 毫升和 5 毫升口服針筒)，請務必準確量取和服用處方的劑量 [請參閱 13.1 供應方式]。不可使用家用的茶匙或湯匙量取藥液。

建議口服給藥。必要時，EPIDYOLEX 可透過矽膠餵食管 (如鼻胃管或胃造口管) 經腸胃施用。每次給藥後，建議以約為餵食管灌注量 5 倍的室溫飲水沖洗。對於必須限制液體攝取量的病人，

可能需要調整沖洗量。不要使用聚氯乙稀 (PVC) 或聚氮酯材質的管子，並避免使用太短及管徑太小 (例如：小於 50 公分和小於 5 FR) 的矽膠鼻胃管。

首次打開瓶子之後 12 週，即應丟棄任何殘餘的 EPIDYOLEX [請參閱 13.2 有效期限]。

停用 EPIDYOLEX

欲停用 EPIDYOLEX 時，應逐漸降低劑量。如同大多數抗癲癇藥物，應盡可能避免突然停藥，以降低癲癇發作頻率增加和癲癇重積狀態 (status epilepticus) 的風險 [請參閱 停用抗癲癇藥物 (AED)-5.1 警語/注意事項]。

錯過用藥

若漏服一劑或多劑藥物，不可補服錯過的劑量，應依照既有的治療時間表重新開始服藥。若漏服藥物超過 7 天，應重新調整至治療劑量。

3.2 調製方法

不適用

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全的病人

建議對中度 (Child-Pugh B) 或重度 (Child-Pugh C) 肝功能不全的病人進行劑量調整 [請參閱 肝細胞損傷-5.1 警語/注意事項，以及肝功能不全病人-11. 藥物動力學特性]。與肝功能正常的病人相較，中度或重度肝功能不全的病人可能需要減緩劑量調升速度 (見表 1)。

對於輕度 (Child-Pugh A) 肝功能不全的病人，無須調整 EPIDYOLEX 的劑量。

表 1：肝功能不全病人的劑量調整

肝功能不全	起始劑量	DS 病人	TSC 病人
		維持劑量範圍	維持劑量
輕度	每日兩次 2.5 毫克/ 公斤 (5 毫克/公斤/日)	每日兩次 5 至 10 毫克/ 公斤 (10 至 20 毫克/公斤/日)	每日兩次 12.5 毫克/ 公斤 (25 毫克/公斤/日)
中度	每日兩次 1.25 毫克/ 公斤 (2.5 毫克/公斤/日)	每日兩次 2.5 至 5 毫克/ 公斤 (5 至 10 毫克/公斤/日)	每日兩次 6.25 毫克/ 公斤 (12.5 毫克/公斤/日)
重度	每日兩次 0.5 毫克/ 公斤 (1 毫克/公斤/日)	每日兩次 1 至 2 毫克/ 公斤 (2 至 4 毫克/公斤/日)	每日兩次 2.5 毫克/ 公斤 (5 毫克/公斤/日)

腎功能不全

EPIDYOLEX 可用於輕度、中度或重度腎功能不全的病人，且無需調整劑量[請參閱 11. 藥物動力學特性]。目前尚無使用於末期腎病病人的經驗，且尚不清楚大麻二酚是否可被透析。

4. 禁忌

EPIDYOLEX 禁用於曾對大麻二酚或本產品中任何成分過敏的病人[請參閱 1.2 賦形劑以及過敏反應-5.1 警語/注意事項]。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

肝細胞損傷

EPIDYOLEX 可能引發與劑量有關的肝臟轉胺酶（丙氨酸轉胺酶[ALT]和/或天門冬氨酸轉胺酶[AST]）濃度升高。

在針對 DS（10 和 20 毫克/公斤/日）和 TSC（25 毫克/公斤/日）進行的對照試驗中，在接受 EPIDYOLEX 治療的病人中，ALT 濃度升高超過正常值上限（ULN）3 倍的發生率分別為 11%（10 和 20 毫克/公斤/日）和 12%（25 毫克/公斤/日），在安慰劑組病人則不到 1%。在接受 EPIDYOLEX 治療的病人中，ALT 或 AST 濃度超過 20 倍 ULN 的發生率低於 1%。曾有服用 EPIDYOLEX 的病人因轉胺酶濃度升高而住院；在臨床試驗中，血清轉胺酶濃度升高通常發生在治療開始的前兩個月內；然而，在開始治療後 18 個月時也曾觀察到一些病例，尤其在同時服用丙戊酸鹽（valproate）的病人。在大約三分之二的病例中，停用 EPIDYOLEX 或降低 EPIDYOLEX 和/或同時使用之 valproate 的劑量可緩解轉胺酶濃度升高的狀況。在大約三分之一的病例，轉胺酶濃度升高的狀況仍可在繼續接受 EPIDYOLEX 治療期間獲得緩解，無須降低劑量。

轉胺酶升高的危險因子

同時使用 valproate 和 Clobazam

ALT 濃度升高大多發生在同時服用 valproate 的病人[請參閱同時使用 Epidyolex 和 valproate -7. 交互作用]。同時使用 clobazam 也會增加轉胺酶濃度升高的發生率，儘管程度低於 valproate [請參閱 EPIDYOLEX 對其他藥物的影響-7. 交互作用]。在接受 EPIDYOLEX（10 和 20 毫克/公斤/日）治療的 DS 病人中，同時服用 valproate 和 clobazam 的病人 ALT 濃度升高超過 3 倍 ULN 的發生率為 18%，同時服用 valproate（不服用 clobazam）的病人為 12%，同時服用 clobazam（不服用 valproate）的病人為 0%，不服用其中任一藥物的病人為 0%。在接受 EPIDYOLEX（25 毫克/公斤/日）治療的 TSC 病人中，同時服用 valproate 和 clobazam 的病人 ALT 濃度升高超過 3 倍 ULN 的發生率為 20%，同時服用 valproate（不服用 clobazam）的病人為 25%，同時服用 clobazam（不服用 valproate）的病人為 0%，不服用其中任一藥物的病人為 6%。若發生肝臟酵素濃度升高，應考慮停用 valproate 或 clobazam 或進行劑量調整。

劑量

轉胺酶濃度升高通常與劑量有關。在 DS (10 和 20 毫克/公斤/日) 或 TSC (25 毫克/公斤/日) 病人中，服用 20 或 25 毫克/公斤/日 EPIDYOLEX 的病人分別有 14% 和 12% 出現 ALT 濃度升高大於 3 倍 ULN，服用 10 毫克/公斤/日 EPIDYOLEX 的病人則為 5%。在 GWEP1521 試驗中，接受高於建議之 25 毫克/公斤/日維持劑量的 TSC 病人，其 ALT 濃度升高的風險較高 (25%)。

基期轉胺酶濃度升高

服用 EPIDYOLEX 時，基期轉胺酶濃度高於 ULN 的病人，其轉胺酶濃度升高的發生率較高。在針對 DS 的有對照之試驗 (試驗 GWEP1424 和 GWEP1332B) 中，在服用 EPIDYOLEX 20 毫克/公斤/日的病人中，基期的 ALT 濃度高於 ULN 時，治療後 ALT 濃度升高超過 3 倍 ULN 的發生率為 38%，基期的 ALT 濃度在正常範圍時則為 11%。在服用 EPIDYOLEX 10 毫克/公斤/日的病人中，基期的 ALT 濃度高於 ULN 時，治療後 ALT 濃度升高超過 3 倍 ULN 的發生率為 10%，基期的 ALT 濃度在正常範圍時則為 4%。在針對 TSC 的有對照之試驗 (GWEP1521) 中，在服用 EPIDYOLEX 25 毫克/公斤/日的病人中，基期的 ALT 濃度高於 ULN 時，治療後 ALT 濃度升高超過 3 倍和 5 倍 ULN 的發生率均為 11%，基期的 ALT 濃度在正常範圍時，則分別為 12% 和 6%。

監測

一般而言，在膽紅素濃度升高且無其他解釋的情況下，轉胺酶濃度升高超過 3 倍 ULN 為嚴重肝損傷的重要預測指標。若能早期發現肝臟酵素濃度升高的問題，可降低發生嚴重後果的風險。對於基期轉胺酶濃度升高超過 3 倍 ULN 且膽紅素濃度升高超過 2 倍 ULN 的病人，應在開始 EPIDYOLEX 治療之前進行評估。

在開始 EPIDYOLEX 治療之前，應檢測血清中轉胺酶 (ALT 和 AST) 和總膽紅素的濃度。血清轉胺酶和總膽紅素濃度應在 EPIDYOLEX 治療開始後 1 個月、3 個月和 6 個月時進行檢測，並於之後定期或視臨床需要進行。血清轉胺酶和總膽紅素濃度也應在改變 EPIDYOLEX 劑量以及添加或改變已知會影響肝臟的藥物後 1 個月內進行檢測。對於服用 valproate 或基期時肝臟酵素濃度較高的病人，應考慮更常監測其血清中轉胺酶和膽紅素的濃度。

若病人出現肝功能障礙的臨床病徵或症狀 (例如：不明原因的噁心、嘔吐、右上腹痛、疲勞、厭食或黃疸和/或尿色深)，應立即測量血清轉胺酶和總膽紅素濃度，並視情況中斷或停止 EPIDYOLEX 治療。轉胺酶濃度升高超過 3 倍 ULN 和膽紅素濃度高於 2 倍 ULN 的任何病人均應停用 EPIDYOLEX，轉胺酶濃度持續升高超過 5 倍 ULN 的病入也應停止治療。對於血清轉胺酶濃度長期升高的病人，應評估是否有其他可能的原因。應考慮調整任何已知會影響肝臟之併用藥物 (例如 valproate 和 clobazam) 的劑量。

嗜睡和鎮靜作用

EPIDYOLEX 可引發嗜睡和鎮靜作用。在針對 DS 的有對照之試驗 (10 和 20 毫克/公斤/日劑量) 中，接受 EPIDYOLEX 治療者的嗜睡和鎮靜作用 (包括昏睡) 發生率為 31% (在服用 EPIDYOLEX 10 或 20 毫克/公斤/日的病人分別為 28% 和 32%)，且通常與劑量有關，在安慰劑組的發生率則為 15%。在同時使用 clobazam 的病人發生率較高 (在同時使用 EPIDYOLEX 和

clobazam 的病人發生率為 42%，在使用 EPIDYOLEX 但未使用 clobazam 的病人則為 12%）。在針對 TSC 的有對照之試驗中，接受 EPIDYOLEX 治療者（25 毫克／公斤／日）的嗜睡和鎮靜作用（包括昏睡）發生率為 19%，安慰劑組則為 17%。在同時使用 clobazam 的病人發生率更高（在同時使用 EPIDYOLEX 和 clobazam 的病人發生率為 33%，在使用 EPIDYOLEX 但未使用 clobazam 的病人則為 14%）。一般而言，這些影響在治療早期較為常見，並可能隨著繼續治療而減弱。其他中樞神經系統抑制劑（包括酒精）可能增強 EPIDYOLEX 的嗜睡和鎮靜作用。有關本藥物對操作機器能力的影響，請參閱第 5.3 節 **對操作機器能力的影響**。

自殺行為和意念

包括 EPIDYOLEX 在內的抗癲癇藥物（AED）會導致因任何病症而服用這些藥物的病人產生自殺念頭或行為的風險增高。對於因任何病症而接受 AED 治療的病人，應監測其是否出現憂鬱症或憂鬱症惡化、自殺念頭或行為，或任何不尋常的情緒或行為變化。

針對 11 種不同 AED 進行之 199 項安慰劑對照臨床試驗（單一療法和輔助療法）的彙總分析顯示，經隨機分派接受其中一種 AED 的病人出現自殺念頭或行為的風險（校正後的相對風險 1.8；95% CI：1.2 至 2.7）約為經隨機分派至安慰劑組之病人的兩倍。在這些試驗中，治療持續時間中位數為 12 週，在 27863 名接受 AED 治療的病人中，自殺行為或意念的發生率估計為 0.43%，在 16029 名接受安慰劑治療的病人則為 0.24%，代表每治療 530 名病人，就有一個出現自殺念頭或行為的病例。在試驗中，接受藥物治療的病人中有 4 人自殺，接受安慰劑治療的病人則無，但此數目太少，因此無法得出藥物對自殺有何影響的任何結論。

早在開始使用 AED 藥物治療後 1 週就觀察到，使用 AED 時出現自殺念頭或行為的風險增加，並在所評估的治療期間持續存在。由於分析中包括的大多數試驗為期均未超過 24 週，因此無法對超過 24 週後出現自殺念頭或行為的風險進行評估。

在所分析的資料中，所有藥物出現自殺念頭或行為的風險大致相當。具有不同作用機轉和各種適應症的 AED 發生此類事件的風險均增加，此發現顯示，用於任何適應症的所有 AED 均具有此風險。在所分析的臨床試驗中，此風險並未因年齡（5-100 歲）而有很大差異。表 2 列出所評估之所有 AED 用於各種適應症的絕對和相對風險。

表 2：彙總分析中抗癲癇藥物用於各種適應症的自殺念頭或行為風險

適應症	安慰劑 每 1000 名病人 中發生事件的 病人人數	藥物 每 1000 名病人 中發生事件的 病人人數	相對風險： 藥物組病人的事件發生率 ／安慰劑組病人的事件發 生率	風險差異： 藥物組每 1000 名病 人發生事件的額外 人數
癲癇	1.0	3.4	3.5	2.4
精神疾病	5.7	8.5	1.5	2.9
其他	1.0	1.8	1.9	0.9
總和	2.4	4.3	1.8	1.9

與在針對精神病人或其他疾病病人進行之臨床試驗中的風險相較，針對癲癇病人的臨床試驗中，出現自殺念頭或行為的相對風險較高，但在癲癇與精神疾病適應症使用的絕對風險差異相近。

所有考慮開立 EPIDYOLEX 或任何其他 AED 處方的醫師，均須平衡自殺念頭或行為的發生風險與不治疾病所具有的風險。使用 AED 治療的癲癇和許多其他疾病本身，均可能導致發病和死亡以及增加自殺念頭和行為的風險。若在治療期間出現自殺念頭和行為，應考慮任何病人出現這些症狀是否可能與其正在接受治療的疾病有關。

過敏反應

EPIDYOLEX 可能引發過敏反應。在 EPIDYOLEX 臨床試驗中，有一些受試者出現需要治療（包括皮質類固醇和抗組織胺藥物）的瘙癢、紅斑和血管性水腫。已知或疑似對 EPIDYOLEX 任何成分過敏的病人，均不得參與這些臨床試驗。若病人在 EPIDYOLEX 治療後出現過敏反應，即應停藥。EPIDYOLEX 不可用於曾對大麻二酚或本產品中任何成分（包括芝麻油）有過敏反應的病人[請參閱 1.2 賦形劑]。

停用抗癲癇藥物（AED）

與大多數抗癲癇藥物一樣，因為停藥時有癲癇發作頻率增加和癲癇重積狀態的風險，因此 EPIDYOLEX 的停藥通常應漸進執行[請參閱停用 EPIDYOLEX-3.1 用法用量和 12. 臨床試驗]。但因嚴重不良事件而需要停藥時，可考慮快速停藥。

5.2 藥物濫用及依賴性

藥物濫用

與藥物濫用有關的動物試驗顯示，大麻二酚並不會產生類似大麻素的行為反應，包括在一項藥物辨別試驗中的 δ -9-四氫大麻酚（THC）也是如此。大麻二酚也不會引發動物之主動施用藥物的行為，顯示它不會產生酬賞作用。在一項人體濫用可能性的試驗中，未成癮之成人娛樂用藥物的使用者，在空腹狀態下，接受 750、1500 和 4500 毫克治療劑量和超治療劑量（分別相當於 75 公斤成年人使用 10、20 和 60 毫克/公斤）的大麻二酚，會在正面主觀量值（例如喜歡藥物和再次用藥）方面產生反應，這些反應仍在可接受的安慰劑範圍內。反之，與安慰劑相較，10 和 30 毫克 dronabinol（合成的 THC）和 2 毫克 alprazolam 可使正面主觀量值大幅增加，其增幅顯著大於大麻二酚所產生者（具統計顯著性）。在使用大麻二酚所進行的其他第一期臨床試驗中，未發生與藥物濫用有關的不良事件。

依賴性

在一項人體藥物依賴性試驗中，持續 28 天施用 1500 毫克/日（每日兩次 750 毫克）大麻二酚的成人，在停藥 3 天後開始的 6 週評估期間，並未產生戒斷症狀或病徵，這顯示大麻二酚極可能不會產生藥物依賴性。

5.3 操作機械能力

EPIDYOLEX 可能引發嗜睡和鎮靜作用。處方開立者應監測病人是否出現嗜睡和鎮靜作用，並應建議病人，在有足夠的 EPIDYOLEX 用藥經驗可據以評估藥物是否對其駕駛或機器操作能力產生不利影響之前，應避免駕駛或操作機器。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

尚無關於孕婦使用 EPIDYOLEX 是否會對胎兒發育造成風險的適當資料。使懷孕動物接受母體血漿中藥品暴露量與人類治療劑量相近（兔子）或較高（大鼠）的大麻二酚時，試驗結果顯示其具發育毒性（大鼠胚胎死亡率增加，兔胎體重降低；生長遲緩，大鼠後代之性成熟延遲，長期神經行為變化，以及對生殖系統的不良影響）（詳見「動物資料」段落）。

動物資料

在整個器官形成期讓懷孕大鼠口服大麻二酚（0、75、150 或 250 毫克／公斤／日），結果顯示測試的最高劑量會導致胚胎死亡；未出現其他與藥品相關的母體或發育影響。未觀察到對大鼠胚胎或鼠胎產生毒性作用之最高劑量所形成的母體血漿中大麻二酚暴露量（以 AUC_[0-4] 作為估算基礎），分別為人類使用人體建議劑量（RHD）20 和 25 毫克／公斤／日時所形成之暴露量的約 16 倍和 9 倍。

在整個器官形成期讓懷孕兔子口服大麻二酚（0、50、80 或 125 毫克／公斤／日），結果顯示測試的最高劑量會導致兔胎體重下降及增加兔胎結構變異，也會對母體造成毒性。未觀察到對兔胚胎或兔胎發育產生毒性作用的母體血漿中大麻二酚暴露量（以 AUC_[0-4] 作為估算基礎），低於人類使用 RHD 時所形成的暴露量。

在整個懷孕和哺乳期間讓大鼠口服大麻二酚（75、150 或 250 毫克／公斤／日）時，在中高劑量下，觀察到子代的生長遲緩、性成熟延遲、神經行為改變（活動減少），且對雄性生殖器官發育和生育能力具有不良影響（成年子代的睪丸變小），這些影響是在無母體毒性的情況下發生。未觀察到對大鼠產生產前與產後發育毒性作用的劑量所形成的母體血漿中大麻二酚暴露量，分別為人類使用人體建議劑量（RHD）20 和 25 毫克／公斤／日時所形成之暴露量的約 9 倍和 5 倍。

6.2 哺乳

風險摘要

目前尚無大麻二酚或其代謝物是否可進入人乳，以及其對哺乳嬰兒或對產奶量有何影響的資料。對於餵哺母乳對發育和健康的益處、母親對 EPIDYOLEX 的臨床需求以及 EPIDYOLEX 或潛在母體狀況對哺乳嬰兒的任何可能不良影響，均應同時加以考量。

6.3 有生育能力的女性與男性

不適用

6.4 小兒

EPIDYOLEX 用於治療與 DS 相關之癲癇發作的安全性和有效性，已在年滿 2 歲的病人得到證實。EPIDYOLEX 用於治療與 TSC 相關之癲癇發作的安全性和有效性，已在年滿 1 歲的病人得到證實 [請參閱 *Dravet 症候群、結節性硬化症-12. 臨床試驗*]。

尚未確認 EPIDYOLEX 在 1 歲以下兒童病人使用的安全性和有效性。

幼齡動物的資料

在出生後 (PND) 第 4-6 天，以皮下注射 (sc) 方式給予幼齡大鼠 0 或 15 毫克/公斤劑量的大麻二酚，然後在出生後第 7-77 天改以口服 (po) 方式給予 0、100、150 或 250 毫克/公斤，持續 10 週，會導致體重增加、雄性性成熟延遲、神經行為影響 (運動活力降低和聽覺驚嚇習慣化)、骨礦物質密度增加和肝細胞空泡化。無法在此試驗中確認對幼齡大鼠的無作用劑量。在幼齡大鼠引起發育毒性的最低劑量 (先皮下注射 15 毫克/公斤再口服 100 毫克/公斤) 與大麻二酚暴露量 (以 $AUC_{[0-t]}$ 作為估算基礎) 有關，分別是使用人類 RHD 20 和 25 毫克/公斤/日時的 15 倍和 8 倍。

6.5 老年人

在使用 EPIDYOLEX 治療 DS 和 TSC 的臨床試驗中，並未納入足夠數目之 55 歲以上的病人，因此無法確認其反應是否與年輕病人不同。一般而言，年長病人的劑量選擇應特別謹慎，通常從使用劑量範圍內的最低劑量開始使用，因其肝、腎或心臟功能下降的機率較高，且常會伴隨其他疾病或同時接受其他藥物治療[請參閱 肝功能不全的病人-3.3 在特定族群的用法用量、肝細胞損傷-5.1 警語/注意事項和肝功能不全的病人-11. 藥物動力學特性]。

6.6 肝功能不全

由於對 EPIDYOLEX 的暴露量增加，中度或重度肝功能不全的病人需要調整劑量[請參閱 肝功能不全的病人-3.3 在特定族群的用法用量、肝細胞損傷-5.1 警語/注意事項，以及肝功能不全的病人-11 藥物動力學]。無須為輕度肝功能不全的病人進行 EPIDYOLEX 劑量調整。

6.7 腎功能不全

EPIDYOLEX 可用於輕度、中度或重度腎功能不全的病人，且無需調整劑量[請參閱 11. 藥物動力學特性]。目前尚無使用於末期腎病病人的經驗，且尚不清楚大麻二酚是否可被透析。

7. 交互作用

其他藥物對 EPIDYOLEX 的影響

強效 CYP3A4 或 CYP2C19 誘發劑

與強效 CYP3A4 和 CYP2C19 誘發劑 (rifampin 600 mg，每日一次) 同時使用，會使血漿中的大麻二酚和 7-OH-CBD 濃度分別降低約 32% 和 63%。尚不清楚此類變化對 EPIDYOLEX 療效有何影響[請參閱 藥物代謝酵素-11. 藥物動力學]。與強效 CYP3A4 和/或 CYP2C19 誘發劑同時使用時，應考慮根據臨床反應和耐受性，將 EPIDYOLEX 劑量最多增加至 2 倍。

EPIDYOLEX 對其他藥物的影響

UGT1A9、UGT2B7、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 的受質

大麻二酚為 CYP1A2 的弱抑制劑 [請參閱 11. 藥物動力學特性]。與大麻二酚同時使用時，可能會使敏感性 CYP1A2 受質 (例如：咖啡因、茶鹼或 tizanidine) 的暴露量增加。

根據體外實驗資料可預測，同時使用時，EPIDYOLEX 會與 CYP2B6 的受質 (例如：bupropion、efavirenz)、尿苷 5'-二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶 1A9 (UGT1A9) 的受質 (例如：diflunisal、propofol、fenofibrate) 和 UGT2B7 的受質 (例如：gemfibrozil、lamotrigine、嗎啡、lorazepam) 產生交互作用。同時使用時，EPIDYOLEX 應該也會與

CYP2C8 和 CYP2C9 受質（例如 phenytoin）產生具臨床重要性的交互作用。由於酵素的活性可能受到抑制，若與 EPIDYOLEX 同時使用時可能出現不良反應，應根據臨床狀況考慮降低 UGT1A9、UGT2B7、CYP1A2、CYP2C8 和 CYP2C9 受質的劑量。由於可能對酵素活性具有誘發和抑制作用，應根據臨床狀況，考慮調整 CYP2B6 受質的劑量。

敏感性 CYP2C19 受質

體內試驗資料顯示，同時使用 EPIDYOLEX 會使經由 CYP2C19 代謝（亦即是其受質）之藥物（如 diazepam）的血漿中濃度增高，並可能增加這些受質的不良反應發生風險[請參閱 [II. 藥物動力學](#)]。與 EPIDYOLEX 同時使用時，應根據臨床狀況，考慮降低敏感性 CYP2C19 受質的劑量。

Clobazam

同時使用 EPIDYOLEX 時，clobazam（CYP2C19 的受質）之活性代謝物 N-desmethyloclobazam 的血漿中濃度增加 3 倍，clobazam 的濃度則不受影響[請參閱 [Clobazam 和 Valproate-11. 藥物動力學特性](#)]。N-desmethyloclobazam 的增加可能會使 clobazam 相關不良反應的發生風險增加[請參閱 [8.2 臨床試驗經驗和肝細胞損傷、嗜睡和鎮靜作用-5.1 警語／注意事項](#)]。與 EPIDYOLEX 同時使用時，若出現已知與 clobazam 有關的不良反應，應考慮降低 clobazam 的劑量。

Stiripentol

同時使用 EPIDYOLEX 和 stiripentol 會導致 stiripentol 的暴露量升高[請參閱 [EPIDYOLEX 對 stiripentol 的影響-11. 藥物動力學特性](#)]。尚未確認此種交互作用的機轉，尚不清楚此種作用的臨床相關性，但應監測病人是否出現與 stiripentol 有關的藥物不良反應。

口服型敏感性 P-gp 受質

EPIDYOLEX 與口服型 everolimus（P-gp 和 CYP3A4 受質）同時使用時，會導致 everolimus 的 C_{max} 和 AUC 平均值增加約 2.5 倍[請參閱 [EPIDYOLEX 對 everolimus 的影響-11. 藥物動力學特性](#)]。服用 everolimus 的病人開始使用 EPIDYOLEX 時，應監測 everolimus 的療效濃度並據以調整劑量。服用穩定劑量 EPIDYOLEX 的病人開始使用 everolimus 時，建議應使用較低的 everolimus 起始劑量，並進行療效藥物濃度監測。

與 EPIDYOLEX 同時使用時，其他口服型 P-gp 受質（例如：sirolimus、tacrolimus、digoxin）的暴露量可能增加。以口服方式使用並與 EPIDYOLEX 同時使用時，應考慮進行療效藥物濃度監測以及降低其他 P-gp 受質的劑量。

同時使用 EPIDYOLEX 和 valproate

同時使用 EPIDYOLEX 和 valproate 會使肝臟酵素濃度升高的發生率增加[請參閱 [肝細胞損傷-5.1 警語／注意事項](#)]。若出現這種酵素升高狀況，應考慮停用 EPIDYOLEX 和／或同時使用的 valproate 或降低其劑量。無足夠的資料可用於評估同時使用其他肝毒性藥物和 EPIDYOLEX 的風險。

中樞神經系統抑制劑和酒精

EPIDYOLEX 與其他中樞神經系統抑制劑（包括酒精）同時使用時，可能增加鎮靜作用和嗜睡的風險[請參閱 [嗜睡和鎮靜作用-5.1 警語／注意事項](#)]。

8. 副作用／不良反應

8.1 臨床重要副作用／不良反應

- 肝細胞損傷
- 嗜睡和鎮靜作用
- 自殺行為和意念
- 過敏反應
- 停用抗癲癇藥物

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同條件下進行，因此在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，不能直接與另一種藥物臨床試驗中的發生率進行比較，也無法反映在實際臨床中觀察到的發生率。

針對 DS 病人進行的有對照和無對照的試驗中，346 名病人接受 EPIDYOLEX 治療，其中 281 名病人接受治療超過 6 個月，222 名病人接受治療超過 1 年。針對 TSC 病人進行的有對照和無對照的試驗中，223 名病人接受 EPIDYOLEX 治療，其中 151 名病人接受治療超過 6 個月，88 名病人接受治療超過 1 年，15 名病人接受治療超過 2 年。

DS 病人

在針對 DS 病人進行的安慰劑對照試驗（包括試驗 GWEP1424、GWEP1332B 以及一項針對 DS 進行之有對照的第二期試驗）中，221 名病人接受 EPIDYOLEX 治療 [請參閱 *Dravet 症候群 12. 臨床試驗*]。不良反應如下所示；這些試驗的治療時間最長 14 週。大約 51% 的病人為女性，84% 為白人，平均年齡 9 歲（範圍為 2 至 18 歲），所有病人均同時在服用其他 AED。

在 DS 的有對照試驗中，服用 EPIDYOLEX 10 毫克／公斤／日的病人因任何不良反應而停藥的比率為 1.4%，服用 EPIDYOLEX 20 毫克／公斤／日的病人為 10.8%，服用安慰劑的病人為 0.8%。最常見的停藥原因是嗜睡。嗜睡、鎮靜作用和昏睡導致 3% 的 EPIDYOLEX 20 毫克／公斤／日服用者停藥，服用 EPIDYOLEX 10 毫克／公斤／日或安慰劑的病人則為 0%。

接受 EPIDYOLEX 治療的 DS 病人最常發生的不良反應（發生率至少 10% 且高於安慰劑）為食慾下降、嗜睡、腹瀉、發燒、疲勞、身體不適和虛弱、轉胺酶濃度升高、嘔吐、皮疹和肺炎。

表 3 所列为在针对 DS 的安慰剂对照试验中，在接受 EPIDYOLEX 治疗者的发生率至少 3% 且高于安慰剂组的不良反应。

表 3：在针对 DS 的有对照试验（试验 GWEP1424、GWEP1332B 和 GWEP1332A(NCT02091206)）中，接受 EPIDYOLEX 治疗者发生的不良反应

不良反應	EPIDYOLEX		安慰劑
	10 毫克/公斤/日	20 毫克/公斤/日	
	N=72 %	N=139 %	N=131 %
肝臟疾患			
轉胺酶濃度升高	10	20	3
腸胃疾患			
食慾下降	17	29	11
腹瀉	15	27	11
嘔吐	7	15	5
體重減輕	0	5	< 1
神經系統疾患			
嗜睡	26	27	12
疲勞、身體不適、虛弱	7	21	10
昏睡	1	6	4
鎮靜作用	1	4	0
躁動不安、激動	6	6	2
具侵略性、憤怒	1	6	2
顫抖	0	5	0
步態障礙	3	4	2
感染			
肺炎	10	5	2
泌尿道感染	0	4	< 1
其他			
發燒	25	17	12
皮疹	11	6	4

TSC 病人

在针对 TSC 病人进行的安慰剂对照试验（GWEP1521）中，有 148 名病人接受 EPIDYOLEX 治疗[請參閱結節性硬化症-12. 臨床試驗]。不良反應如下所示；此試驗的治療

持續時間最長 16 週。約 42% 的病人為女性，90% 為白人，平均年齡 14 歲（範圍為 1 至 57 歲）。除一名病人（25 毫克／公斤／日組）外，所有病人均同時在服用其他 AED。

在針對 TSC 病人進行的有對照試驗中，服用 EPIDYOLEX 25 毫克／公斤／日的病人因任何不良反應而停藥的比率為 11%，服用安慰劑的病人則為 3%。最常見的停藥原因是皮疹（5%）。

接受 EPIDYOLEX 治療的 TSC 病人最常發生的不良反應（在建議劑量下發生率至少 10% 且高於安慰劑）為腹瀉、轉胺酶濃度升高、食慾下降、嗜睡、發燒和嘔吐。

表 4 列出在 TSC 的安慰劑對照試驗中，在接受 EPIDYOLEX 治療者的發生率至少 3% 且高於安慰劑組的不良反應。

表 4：在針對 TSC 的有對照試驗（GWEP1521）中，接受 EPIDYOLEX 治療者發生的不良反應

不良反應	EPIDYOLEX	安慰劑
	25 毫克／公斤／日	
	N=75 %	N=76 %
血液檢測結果的變化		
貧血	7	1
血小板數減少	5	1
嗜酸性球數增加	5	0
肝臟疾患		
轉胺酶濃度升高	25	0
腸胃疾患		
腹瀉	31	25
食慾下降	20	12
嘔吐	17	9
噁心	9	3
腸胃炎	8	7
體重減輕	7	0
神經系統疾患		
嗜睡	13	9
步態障礙	9	5
疲勞、不適、虛弱	5	1
感染		

耳朵感染	8	3
泌尿道感染	5	0
肺炎	4	1
其他		
發燒	19	8
皮疹	8	4
鼻漏	4	0

兒童和成人 TSC 病人所出現的不良反應相似。

DS 或 TSC 病人的其他不良反應

重量減輕

EPIDYOLEX 可能導致體重減輕。在針對 DS 病人的有對照之試驗中（10 和 20 毫克／公斤／日），根據測量的體重，在接受 EPIDYOLEX 治療的病人中，體重較基期下降至少 5% 者有 15%，在安慰劑組則有 8%。體重下降與劑量有關，在接受 EPIDYOLEX 20 毫克／公斤／日的病人中，體重下降至少 5% 者有 21%，在接受 EPIDYOLEX 10 毫克／公斤／日的病人則為 6%。在針對 TSC 病人的有對照之試驗中（25 毫克／公斤／日），在接受 EPIDYOLEX 治療的病人中，體重較基期下降至少 5% 者有 31%，在安慰劑組則有 8%。在一些個例，體重減輕被報告為不良事件（見表 3 和表 4）。

血液檢測結果異常

EPIDYOLEX 可能導致血紅素和血球比容降低。在針對 DS 病人進行的有對照之試驗中，在接受 10 或 20 毫克／公斤／日 EPIDYOLEX 治療的病人中，治療結束時血紅素相較於基期的平均降幅為-0.28 g/dL，在接受安慰劑的病人則為-0.00 g/dL。也觀察到血球比容相應降低，在接受 EPIDYOLEX 治療的病人的平均變化為-1.3%，在安慰劑組病人則為-0.4%。在針對 TSC 病人進行的試驗中，在接受 25 毫克／公斤／日 EPIDYOLEX 治療的病人和接受安慰劑的病人，治療結束時血紅素相較於基期的平均降幅分別為-0.37 g/dL 和 0.07 g/dL。也觀察到血球比容相應降低，在接受 EPIDYOLEX 治療的病人的平均變化為-1.2%，在安慰劑組病人則為-0.2%。

對紅血球指數無影響。接受 EPIDYOLEX 治療的 DS 病人和 TSC 病人分別有 27% 和 38% 在試驗過程中出現新的貧血（實驗室定義為：基期時血紅素濃度正常，但在隨後的時間點報告的檢測值低於正常值下限），而接受安慰劑治療的 DS 病人和 TSC 病人則分別有 18% 和 15%。

肌酸酐濃度升高

EPIDYOLEX 可能導致血清中的肌酸酐濃度升高，尚未確認其機轉。在針對健康成人及 DS 和 TSC 病人進行的有對照之試驗中，在開始使用 EPIDYOLEX 後 2 週內觀察到血清肌酸酐濃度升高約 10%。此狀況在健康成年人具可逆性，在 DS 或 TSC 的試驗中則未評估可逆性。

同時使用 clobazam 時肺炎發生率升高

在針對 DS 病人進行的有對照之試驗中，同時使用 clobazam 者的肺炎發生率（在接受 10 毫克／公斤／日 EPIDYOLEX 的病人為 7/50 [14%]，在接受 20 毫克／公斤／日的病人為 6/88 [7%]，在接受安慰劑的病人為 1/84 [1%]）高於未同時使用 clobazam 者（在接受 10 毫克／公斤／日 EPIDYOLEX 的病人為 0/22 [0%]，在接受 20 毫克／公斤／日的病人為 1/51 [2%]，在接受安慰劑的病人為 2/47 [4%]）。在針對 TSC 病人進行的有對照之試驗中，同時使用 clobazam 者的肺炎發生率（在接受 25 毫克／公斤／日 EPIDYOLEX 的病人為 3/18 [17%]，在接受安慰劑的病人為 0/25 [0%]）高於未同時使用 clobazam 者（在接受 25 毫克／公斤／日 EPIDYOLEX 的病人為 0/57 [0%]，在接受安慰劑的病人為 1/51 [2%]）。

9. 過量

使用高於建議之治療劑量的經驗有限。服用單劑 6000 毫克的健康成年受試者曾出現輕度腹瀉和嗜睡；這相當於 70 公斤成人的劑量超過 85 毫克／公斤。這些不良反應在試驗完成後皆獲得紓解。

使用過量的 EPIDYOLEX 後，應給予症狀治療和支持治療，包括監測生命徵象和觀察病人的臨床狀態。尚不清楚大麻二酚是否可經由透析移除。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

尚不清楚 EPIDYOLEX 在人體產生抗抽搐作用的確切機轉。大麻二酚似乎並非透過與大麻素受體的交互作用產生抗抽搐作用。

10.2 藥效藥理特性

尚無大麻二酚之藥效學作用的相關資料。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性

在一項針對小鼠的致癌性試驗中，持續 2 年口服大麻二酚（0 [水]、0 [溶劑對照組]、30、100 或 300 毫克／公斤／日），使用檢測的最高劑量時，會導致雄性小鼠的肝細胞腺瘤發生率增高。使用中間劑量（100 毫克／公斤／日）時，血漿中的暴露量（以 $AUC_{[0-t]}$ 作為估算基礎）分別約為人體建議劑量（RHD）20 和 25 毫克／公斤／日所產生之暴露量的 5 和 3 倍。尚未針對大鼠評估大麻二酚的致癌可能性。

致突變性

體外（Ames）和體內（大鼠 Comet 和骨髓微核）的檢測顯示，大麻二酚不具基因毒性。

生育力損傷

讓雄性和雌性大鼠在交配前和整個交配期間口服大麻二酚（0、75、150 或 250 毫克／公斤／日），並讓雌性大鼠在懷孕早期繼續服藥，對生育力並未產生不良影響。測試的最高劑量所

形成的血漿中暴露量（以 $AUC_{[0-t]}$ 作為估算基礎），分別約為人體使用 RHD 20 和 25 毫克／公斤／日時所形成之暴露量的 60 和 34 倍。

11. 藥物動力學特性

用於病人時，在 5 至 25 毫克／公斤／日的劑量範圍內，大麻二酚的暴露量以低於劑量比例的幅度增加。

吸收

在穩定狀態（ C_{ss} ）時，大麻二酚達到血漿中最大濃度的時間（ T_{max} ）為 2.5 至 5 小時。

食物的影響

對於健康志願受試者，與空腹狀態相較，EPIDYOLEX（750 或 1500 毫克）與高脂肪／高熱量膳食同時使用時， C_{max} 增加 5 倍，AUC 增加 4 倍，並可降低總變動性[請參閱使用方法說明- 3.1 用法用量]。EPIDYOLEX 與低脂肪／低熱量膳食同時使用時，分別使 C_{max} 和 AUC 增加 4 倍和 3 倍。此外，EPIDYOLEX 與牛奶同時使用時暴露量增加， C_{max} 增加約 3 倍，AUC 增加約 2.5 倍。EPIDYOLEX 與酒精同時使用時，也會使大麻二酚的暴露量增加， C_{max} 增加 93%，AUC 增加 63%。

分布

在健康志願受試者的表觀分布容積為 20963 公升至 42849 公升。在體外，大麻二酚及其代謝物的蛋白質結合率 > 94%。

清除

在健康志願受試者，每日使用兩次 7 天之後，血漿中大麻二酚的半衰期為 56 至 61 小時。使用單劑 EPIDYOLEX 1500 毫克（約等於 20 毫克／公斤／日劑量）之後，血漿中大麻二酚的清除率為 1111 公升／小時。

代謝

大麻二酚是在肝臟和腸道（主要在肝臟）中，由 CYP2C19 和 CYP3A4 酵素以及 UGT1A7、UGT1A9 和 UGT2B7 同功型酵素進行代謝。

重複用藥後，大麻二酚的活性代謝物 7-OH-CBD 的 AUC 較原始形式之藥物低 38%。7-OH-CBD 代謝物會轉化為 7-COOH-CBD，其 AUC 較原始形式之藥物高約 40 倍。根據癲癇的臨床前模型，7-OH-CBD 代謝物具有活性，7-COOH-CBD 代謝物則不具活性。

排泄

EPIDYOLEX 是從糞便排出，僅少量經腎臟清除。

特定病人族群

肝功能不全的病人

在輕度（Child-Pugh A）肝功能不全的病人，服用單劑 EPIDYOLEX 200 毫克之後，大麻二酚或其代謝物的暴露量未受影響。與肝功能正常的健康志願受試者相較，中度（Child-Pugh B）或重度（Child-Pugh C）肝功能不全病人的 AUC 高約 2.5 至 5.2 倍[請參閱肝損傷病人-3.3

在特定族群的用法用量、3.1 用法用量、肝細胞損傷-5.1 警語／注意事項，以及 6.6 肝功能不全的病人]。

藥物交互作用試驗

藥物交互作用的體外評估

藥物代謝酵素 [請參閱 7.1 其他藥物對 EPIDYOLEX 的影響和 7.2 EPIDYOLEX 對其他藥物的影響]

大麻二酚是 CYP3A4 和 CYP2C19 的受質。使用臨床相關濃度時，大麻二酚具有抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 的潛力。

使用臨床相關濃度時，大麻二酚可能誘發或抑制 CYP2B6。

大麻二酚可抑制尿苷 5'-二磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶 (UGT) 酵素 UGT1A9 和 UGT2B7，但不會抑制 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6 或 UGT2B17 同功型酵素。

轉運蛋白

預期大麻二酚和其代謝物 7-OH-CBD 應不會與 BCRP、BSEP、MDR1/P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 或 OATP1B3 產生交互作用。然而，由於體外檢測程序的限制，因此無法排除腸道中的大麻二酚對 P-gp 所媒介的外排 (efflux) 具有抑制作用。體內資料顯示，大麻二酚可影響腸道中的 P-gp 外排活性 [請參閱 藥物交互作用的體內評估]。

大麻二酚代謝物 7-COOH-CBD 不是 BCRP、OATP1B1、OATP1B3 或 OCT1 的受質，但 7-COOH-CBD 是 P-gp 的受質。在臨床相關濃度下，7-COOH-CBD 是一種由 BCRP 和 BSEP 所媒介之轉運活性的抑制劑。

藥物交互作用的體內評估

與 AED 的藥物交互作用試驗

Clobazam 和 Valproate

在專門進行的臨床試驗中，在同時使用 EPIDYOLEX (在健康志願受試者為每日兩次 750 毫克，在病人為 20 毫克／公斤／日) 之後，評估 EPIDYOLEX 與其他 AED (clobazam 和 valproate) 發生交互作用的可能性。

在健康志願受試者，與 clobazam 同時使用可使大麻二酚活性代謝物 7-OH-CBD 的 C_{max} 平均值增加 73% 和 AUC 增加 47%，並使 clobazam 的活性代謝物 N-desmethyloclobazam 的 C_{max} 和 AUC 增加約 3 倍，對 clobazam 濃度則無影響 [請參閱 Clobazam，EPIDYOLEX 對其他藥物的影響-7. 交互作用]。

在一項針對健康志願受試者進行的試驗中，EPIDYOLEX 與 valproate 同時使用時，對 valproate 的全身暴露量無影響。在另一項針對癲癇病人進行、探討 EPIDYOLEX 對 valproate 暴露量之影響的試驗中，血漿中 valproate 的 C_{max} 和 AUC 均降低，但不具臨床重要性 (約分別為 17% 和 21%)，而推斷應具肝毒性的 valproate 代謝物 2-丙基-4-戊烯酸的暴露量則降低 (約分別為 28% 和 33%)。

在針對健康志願受試者進行的試驗中，與 valproate 同時使用，不會導致大麻二酚或其代謝物的暴露量出現具臨床重要性的變化 (大麻二酚的 C_{max} 下降 26%；6-OH-CBD 的 AUC 增加 27%；7-OH-CBD 的 AUC 增加 22%；7-COOH-CBD 的 C_{max} 和 AUC 分別增加 25% 和 32%)。

EPIDYOLEX 對 Midazolam 的影響

與單獨使用 midazolam 相較，EPIDYOLEX 與 midazolam（一種敏感的 CYP3A4 受質）同時使用不會導致血漿中的 midazolam 濃度發生變化。

EPIDYOLEX 對 Stiripentol 的影響

在一項針對健康志願受試者進行的試驗中，EPIDYOLEX 與 stiripentol 同時使用時，stiripentol 的 C_{max} 和 AUC 分別增加 28% 和 55%。在癲癇病人中，stiripentol 的 C_{max} 和 AUC 分別增加 17% 和 30% [請參閱 *stiripentol*，EPIDYOLEX 對其他藥物的影響-7. 交互作用]。

EPIDYOLEX 對咖啡因的影響

於穩定狀態下施用的大麻二酚（每日兩次 750 毫克）與單劑咖啡因（200 毫克，一種敏感的 CYP1A2 受質）同時使用時的體內資料顯示，咖啡因暴露量較單獨使用咖啡因時增加， C_{max} 增加 15%，AUC 增加 95% [請參閱 EPIDYOLEX 對其他藥物的影響-7. 交互作用]。

CYP3A4 和 CYP2C19 的誘發劑和抑制劑與 EPIDYOLEX 同時使用時對大麻二酚暴露量的影響

EPIDYOLEX 與 CYP3A4 和 CYP2C19 的強效抑制劑同時使用時，對大麻二酚及其代謝物的暴露量有以下影響。強效 CYP3A4 抑制劑 itraconazole 可使大麻二酚的暴露量（AUC 和 C_{max} ）增加 < 10%，7-OH-CBD 和 7-COOH-CBD 的暴露量增加 < 20%。雖然強效 CYP2C19 抑制劑 fluconazole 的效果稍較顯著，但仍被認為不具臨床意義（大麻二酚的 AUC 和 C_{max} 分別增加 22% 和 24%；7-OH-CBD 的 AUC 和 C_{max} 分別下降 28% 和 41%；7-COOH-CBD 的 AUC 和 C_{max} 分別下降 33% 和 48%）。

與強效 CYP3A4 和 CYP2C19 誘發劑 rifampin 同時使用時，會使大麻二酚的暴露量 AUC 和 C_{max} 下降 32% 和 34% [請參閱其他藥物對 EPIDYOLEX 的影響-7. 交互作用]。活性代謝物的暴露量有中等變化（7-OH-CBD 的 AUC 和 C_{max} 分別下降 63% 和 67%，7-COOH-CBD 的 AUC 下降 48%，而 C_{max} 無變化）。

EPIDYOLEX 對 Everolimus 的影響

在健康志願受試者，EPIDYOLEX（12.5 毫克／公斤，每日兩次）與 P-gp 和 CYP3A4 的受質 everolimus（5 毫克）同時使用時，會導致 everolimus 的 C_{max} 和 AUC 平均增加約 2.5 倍 [請參閱其他藥物對 EPIDYOLEX 的影響 交互作用]。

12. 臨床試驗資料

Dravet 症候群

GWEP1332B 試驗 (NCT02091375) (N=120) 對 20 毫克／公斤／日劑量的 EPIDYOLEX 與安慰劑進行比較。GWEP1424 試驗 (NCT02224703) (N=198) 對 10 毫克／公斤／日劑量和 20 毫克／公斤／日劑量的 EPIDYOLEX 與安慰劑進行比較。在這兩項試驗中，病人均被診斷患有難治性 DS，並且在同時使用至少 1 種 AED、有或無接受迷走神經刺激或生酮飲食時無法有效控制病情。在 4 週的基期期間，病人必須在接受穩定的 AED 治療時至少有 4 次抽搐性癲癇發作（強直-陣攣、強直、陣攣或失張力發作）。基期之後是 2 週的劑量調整期和 12 週的劑量維持期。

在 GWEP1332B 試驗中，93% 的病人在試驗期間同時服用至少 2 種 AED。GWEP1332B 試驗中最常同時使用的 AED (> 25%) 為 clobazam (65%)、valproate (57%)、stiripentol (43%)、levetiracetam (28%) 和 topiramate (26%)。所有組別合併的基期抽搐性發作頻率中位數為 28 天期間 13 次，主要療效指標為在 14 週治療期間的抽搐性發作（所有可計數的失張力、強直、陣攣和強直-陣攣發作）頻率（28 天期間）與基期比較的變化百分比。

在 GWEP1424 試驗中，94% 的病人在試驗期間同時服用至少 2 種 AED。GWEP1424 試驗中最常同時使用的 AED (> 25%) 為 valproate (70%)、clobazam (64%)、stiripentol (36%) 和 levetiracetam (27%)。所有組別合併的基期抽搐性發作頻率中位數為 28 天期間 12 次，主要療效指標為在 14 週治療期間的抽搐性發作頻率與基期比較的變化。

這兩項試驗的關鍵次要評估指標包括針對總癲癇發作頻率的變化，以及最後一次回診時的「照顧者對變化之整體印象」（CGIC）分數與基期相較之變化的分析。對於 CGIC，以下問卷採用 7 分制量表進行評分：「自您的孩子開始接受治療以來，請使用以下量表評估您孩子的整體狀況（將他們現在的狀況與治療前的狀況進行比較）。」7 分制量表如下：「非常大幅改善」（1）；「大幅改善」（2）；「稍微改善」（3）；「無變化」（4）；「稍微變差」（5）；「大幅變差」（6）；「非常大幅變差」（7）。

在 GWEP1332B 和 GWEP1424 試驗中，EPIDYOLEX 之兩個劑量組的抽搐性發作頻率與基期時比較的變化（降低）百分比均顯著大於安慰劑組（表 5）。在開始使用 EPIDYOLEX 治療的 4 週內，觀察到抽搐性癲癇發作減少，且此效果在 14 週治療期內均大致保持一致。

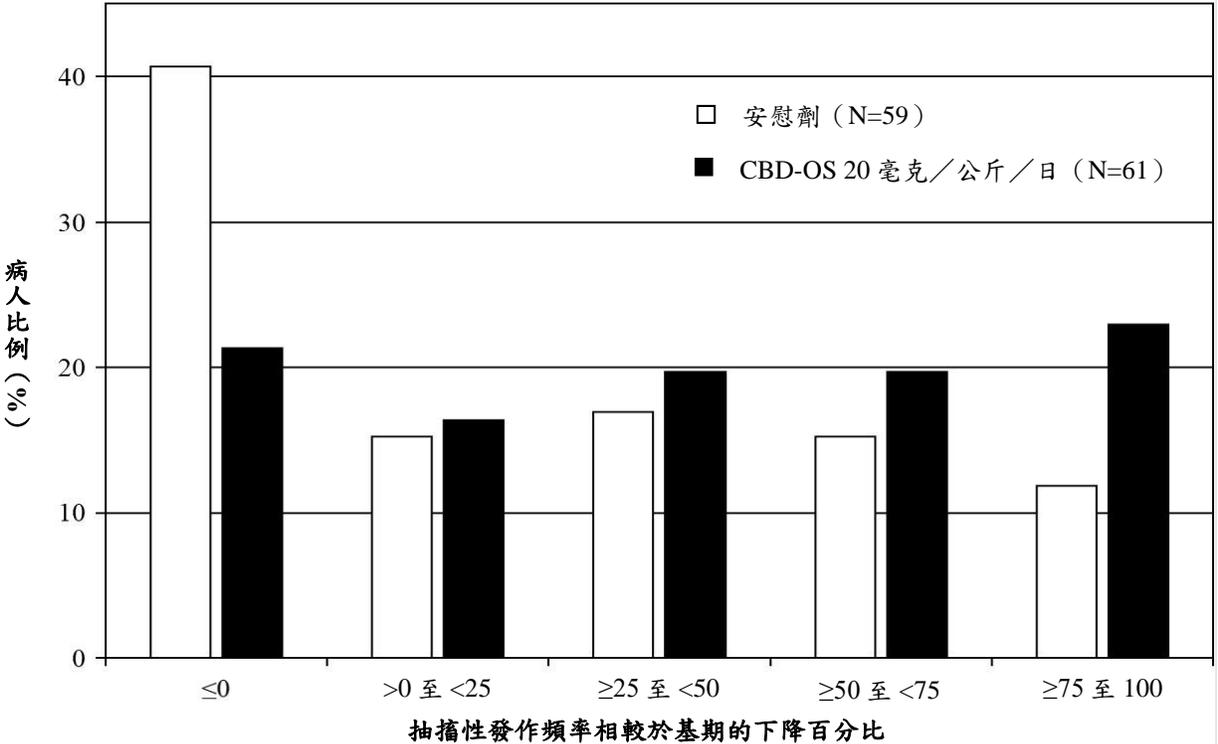
表 5：治療期間 Dravet 症候群病人之抽搐性發作頻率的變化（GWEP1332B 和 GWEP1424 試驗）

總抽搐性發作頻率（28 天期間）	安慰劑	EPIDYOLEX 10 毫克／公斤／日	EPIDYOLEX 20 毫克／公斤／日
GWEP1332B	N=59	—	N=61
基期期間的中位數	15	—	12
治療期間的百分比變化中位數	-13	—	-39
與安慰劑比較的 p 值			0.01
GWEP1424	N=65	N=66	N=67
基期期間的中位數	17	14	9
治療期間的百分比變化 ^a	-27	-49	-46
與安慰劑比較的 p 值		0.01	0.03

^a根據負二項迴歸分析估計。

圖 1 顯示在 GWEP1332B 試驗中，根據治療期間抽搐性發作頻率（28 天期間）相較於基期的下降百分比，分示每個下降百分比組群的病人比例。

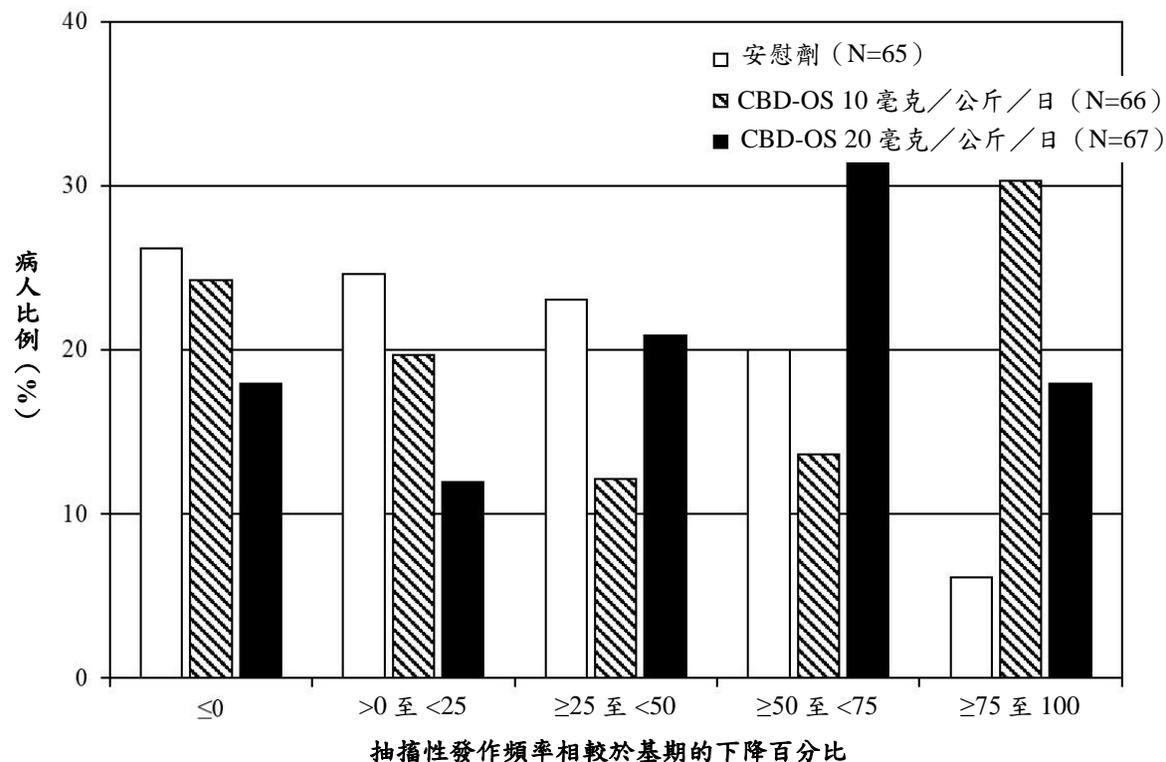
圖 1：在 Dravet 症候群病人中，EPIDYOLEX (CBD-OS)組和安慰劑組在各癲癇發作反應類別的病人比例 (GWEP1332B)



在 GWEP1332B 試驗中，大麻二酚組有 42.6% 病人的抽搐性發作頻率至少降低 50%，安慰劑組則有 27.1% (p=0.0784)。接受大麻二酚治療的 60 名 DS 病人中的 4 人 (6.7%) 和 59 名完成試驗的安慰劑組病人中的 0 人，在維持治療期間達到無抽搐性發作。

圖 2 顯示在 GWEP1424 試驗中，依據治療期間抽搐性發作頻率（28 天期間）相較於基期之降幅類別分示的病人百分比。

圖 2：在 Dravet 症候群病人中，EPIDYOLEX (CBD-OS) 組和安慰劑組在各癲癇發作反應類別的病人比例 (GWEP1424)



在 GWEP1424 試驗中，20 毫克/公斤/日 EPIDYOLEX 組 (49.3%) 和 10 毫克/公斤/日 EPIDYOLEX 組 (43.9%) 治療期間癲癇發作頻率較基期下降至少 50% 的病人比例皆高於安慰劑組 (26.2%)。兩個劑量的治療組在治療期間的總癲癇發作頻率均下降，分別降低 47.3% (20 毫克/公斤/日) 和 56.4% (10 毫克/公斤/日)，安慰劑組則為 29.7%。20 毫克/公斤/日 EPIDYOLEX 組和 10 毫克/公斤/日 EPIDYOLEX 組分別有 60.6% 和 68.2% 的病人「對變化之整體印象」獲得改善，安慰劑組病人則有 41.5%。

在開放標示的 GWEP1415 試驗 (NCT02224573) 中，試驗主持人可根據耐受性和療效，將 EPIDYOLEX 的劑量增加至最高 30 毫克/公斤/日。DS 病人在第 1-12 週期間的中位眾數劑量為 20 毫克/公斤/日，在第 145-146 週期間為 25 毫克/公斤/日。在針對 DS 病人的 GWEP1415 試驗中 (N=315)，在第 1-12 週期間，抽搐性發作頻率相較於基期的下降百分比中位數為 44.9%，並在第 145-156 週期間持續維持 (66.2%)。

結節性硬化症

EPIDYOLEX 用於治療與 TSC 相關之癲癇發作的有效性，已在一項針對 224 名 1 至 65 歲病人進行的隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗中得到證實 (GWEP1521 試驗 (NCT02544763))。

GWEP1521 試驗 (N=224) 對 EPIDYOLEX 25 毫克/公斤/日和 50 毫克/公斤/日 (為建議之維持劑量的 2 倍) 與安慰劑進行比較。病人均被診斷患有 TSC，且在同時使用至少 1 種 AED、有或無接受迷走神經刺激或生酮飲食時，無法有效控制癲癇病情。在 4 週的基期期間，病人至少有

8次癲癇發作，且4週中至少有3週曾有至少1次癲癇發作（未出現意識或覺知障礙的局部運動性發作；出現意識或覺知障礙的局部發作；局部發作演變為雙側全身性抽搐性發作和全身性發作[強直-陣攣、強直、陣攣或失張力發作]）。基期期之後為4週的劑量調整期和12週的維持期。

在GWEP1521試驗中，除了1名病人（EPIDYOLEX 25毫克/公斤/日組）之外，所有的病人在試驗期間均曾同時使用1至5種AED。最常同時使用的AED（大於25%）為valproate（45%）、vigabatrin（33%）、levetiracetam（29%）和clobazam（27%）。所有組別合併的基期TSC相關癲癇發作頻率中位數為28天期間57次，主要療效指標為16週治療期間TSC相關癲癇發作頻率相較於基期的變化。

在GWEP1521試驗中，接受EPIDYOLEX治療者的TSC相關癲癇發作頻率相較於基期的變化（下降）百分比顯著大於安慰劑組（表6）。在開始接受EPIDYOLEX治療的4週內觀察到TSC相關癲癇發作的減少，且此效果在12週維持期內大致保持一致。

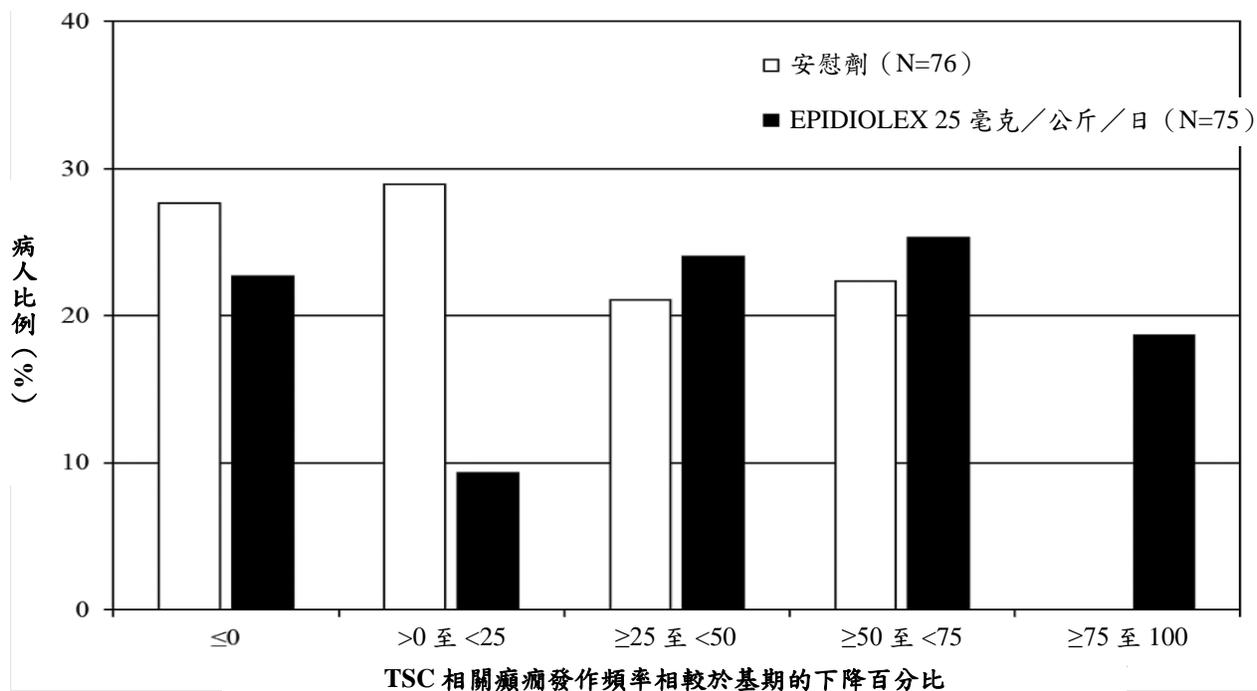
表 6：治療期間 TSC 相關癲癇發作頻率的變化（GWEP1521）

TSC 相關癲癇發作總次數（28 天期間）	安慰劑	EPIDYOLEX 25 毫克/公斤/日
試驗 1521	N=76	N=75
基期期間之癲癇發作頻率中位數	54	56
治療期間之變化百分比 ^a	-27	-49
與安慰劑比較的 p 值 ^a		<0.01

^a 負二項迴歸分析的結果。

圖 3 顯示在 GWEP1521 試驗中，依據治療期間 TSC 相關癲癇發作頻率（28 天期間）相較於基期之降幅類別分示的病人百分比。

圖 3：EPIDYOLEX 組和安慰劑組的結節性硬化症病人中，各癲癇發作反應類別的病人比例（GWEP1521）



13. 包裝及儲存

13.1 包裝

EPIDYOLEX 是一種草莓味、透明、無色至黃色溶液，裝於具有兒童安全封口的琥珀色玻璃瓶中。EPIDYOLEX 以裝有 100 毫升口服液的藥瓶販售，每毫升含有 100 毫克大麻二酚。EPIDYOLEX 包裝在紙盒中，附有兩支 1 毫升的校準口服針筒、兩支 5 毫升的校準口服針筒和藥瓶轉接頭。

13.2 效期

2 年。應於首次開瓶後 12 週內使用。

13.3 儲存條件

將 EPIDYOLEX 直立存放於 25°C 以下，切勿冷凍，保持蓋子緊閉。

應於首次開瓶後 12 週內使用，然後丟棄任何剩餘藥物。

13.4 儲存注意事項

不適用

14. 病人使用須知

應請照顧者或病人詳閱病人專用標示（使用說明）。

藥品施用資訊

應請服用 EPIDYOLEX 的病人使用產品所提供的轉接頭和口服針筒 [請參閱用藥方法說明-3.1 用法用量和使用說明]。提供有關使用哪種針筒以及如何施用指定劑量的說明，因為 EPIDYOLEX 附有 1 毫升和 5 毫升口服針筒。

指示病人在首次開瓶 12 週後丟棄任何未用完的 EPIDYOLEX 口服液 [請參閱用藥方法說明-3.1 用法用量]。

肝細胞損傷

應告知病人肝臟酵素濃度升高的可能性。與病人討論測量肝臟實驗室檢測值的重要性，並請他們在接受 EPIDYOLEX 治療之前和治療期間，定期接受醫護人員的評估 [請參閱肝細胞損傷-5.1 警語／注意事項]。應告知病人肝功能障礙的臨床病徵或症狀（例如：不明原因的噁心、嘔吐、右上腹痛、疲勞、厭食或黃疸和／或尿色深），若出現這些病徵或症狀，請立即聯繫醫護人員。

嗜睡和鎮靜作用

提醒病人不可操作危險機械，包括車輛，直到他們確認 EPIDYOLEX 不會對他們產生不良影響（例如：判斷力、思考能力或動作技能下降） [請參閱嗜睡和鎮靜作用-5.1 警語／注意事項]。

自殺念頭和行為

應告知病人、其照顧者和家屬，包括 EPIDYOLEX 在內的抗癲癇藥物可能會增加出現自殺念頭和行為的風險，並請他們注意是否有憂鬱症狀出現或惡化、情緒或行為的任何異常變化，或自殺念頭、行為或自我傷害念頭的出現。指示病人、其照顧者和家人，若出現這些行為，應立即向醫護人員通報 [請參閱自殺行為和意念-5.1 警語／注意事項]。

停用抗癲癇藥物（AED）

應告知病人，切勿在未諮詢其醫護人員的情況下停用 EPIDYOLEX。EPIDYOLEX 之停用通常應逐漸進行，以降低癲癇發作頻率增加和癲癇重積狀態的可能性 [請參閱停用 EPIDYOLEX-3.1 用法用量以及停用抗癲癇藥物-5.1 警語／注意事項]。

懷孕

應告知病人，若在 EPIDYOLEX 治療期間懷孕或打算懷孕，務必通知醫護人員。

藥物檢測

應告知病人，大麻藥物篩檢結果可能呈現陽性。

15. 其他

使用說明
EPIDYOLEX® (EH-peh-DYE-oh-lex)
(大麻二酚)
口服液
100 毫克/毫升

請務必仔細閱讀、瞭解並遵循以下說明，以確保能正確服用本口服液。

重要事項：

- 請依照醫護人員指示的劑量，服用或餵服 EPIDYOLEX。
- 若您不確定如何準備、服用或給予處方劑量的 EPIDYOLEX，請向醫護人員或藥劑師詢問。
- 務必使用 EPIDYOLEX 所附的口服針筒，以確保量取正確量的 EPIDYOLEX。
- 若超過 EPIDYOLEX 包裝和藥瓶上所標示的有效期限，請勿再服用。
- EPIDYOLEX 應在首次開瓶後 12 週內使用。
- 12 週之後，請安全地丟棄（處置）任何未用完的 EPIDYOLEX。

每個包裝內含：

兒童安全瓶蓋



2 個藥瓶轉接頭



1 瓶 EPIDYOLEX 口服液（100 毫克/毫升）



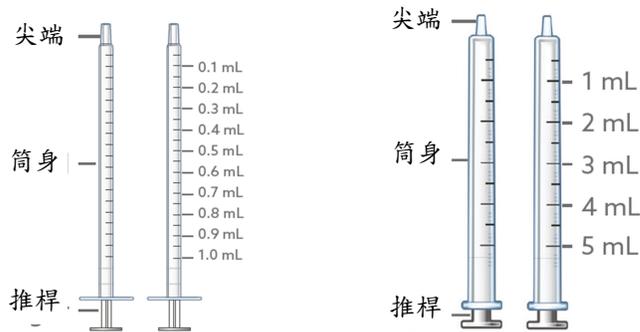
2 支可重複使用的 1 毫升口服針筒和 2 支可重複使用的 5 毫升口服針筒：

若您的 EPIDYOLEX 劑量為 1 毫升或更少，請使用 1 毫升針筒服藥。

每個針筒尺寸：

- 1 支針筒用於服用或餵服 EPIDYOLEX

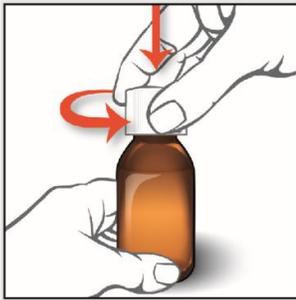
- 1 支額外的針筒（需要時作為備用）



註：若您遺失或損壞一支口服針筒，或無法看清針筒上的標記，請使用備用針筒。

準備藥瓶-第一次使用 EPIDYOLEX

1. 將兒童安全瓶蓋向下推、同時向左（逆時針）轉動，取下瓶蓋。



2. 用力將藥瓶轉接頭推入藥瓶。請確認藥瓶轉接頭有完全插入，若未完全插入，藥瓶轉接頭等小部件可能成為造成兒童和寵物窒息的危險物品。

註：插入後，請勿從藥瓶取下藥瓶轉接頭。



準備正確的劑量

醫護人員會告訴您需要服用或餵服多少量的 EPIDYOLEX。

3. 使用此表量取欲使用的 EPIDYOLEX 總劑量。

劑量

1 毫升或更少
大於 1 毫升、小於 5 毫升
超過 5 毫升

如何量取

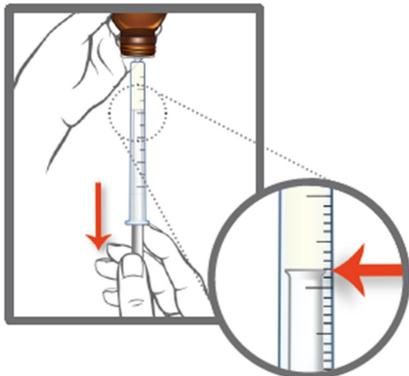
使用 1 毫升口服針筒 1 次
使用 5 毫升口服針筒 1 次
使用 5 毫升口服針筒超過 1 次

- 將推桿向下推到底，並將口服針筒的尖端完全插入藥瓶轉接頭。口服針筒插好之後，將藥瓶上下倒轉。



- 緩緩拉動口服針筒的推桿，取出所需的 EPIDYOLEX 劑量。請參閱步驟 3，瞭解如何正確量取 EPIDYOLEX 總劑量。

將推桿末端與所需 EPIDYOLEX 劑量的標記對齊。



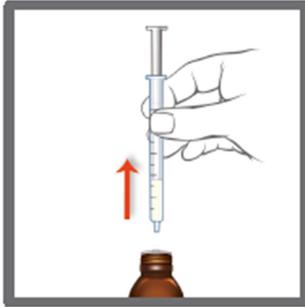
看到氣泡時怎麼辦：

若口服針筒中有氣泡，讓藥瓶保持倒置，並推動推桿，使所有藥液流回藥瓶內。重複步驟 5，直到氣泡消失。

- 量取正確的 EPIDYOLEX 劑量之後，將口服針筒留在藥瓶轉接頭中，然後將藥瓶轉正。

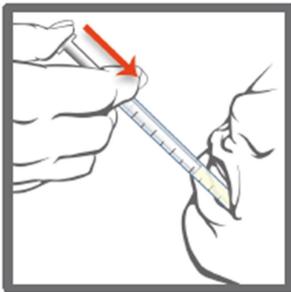


7. 小心地從藥瓶轉接頭取下口服針筒。



餵服 EPIDYOLEX

8. 將口服針筒的尖端靠在臉頰內側，輕輕推動推桿，直到針筒中的 EPIDYOLEX 全部流入口中。



請勿用力推動推桿。

請勿將藥物直接推到口腔或喉嚨的後部，可能會噎到。

若處方的 EPIDYOLEX 劑量超過 5 毫升，請重複步驟 4 至 8，服用完整的劑量。

例如：

若您的 EPIDYOLEX 劑量為 8 毫升，則將 5 毫升藥物抽入針筒並給藥。將口服針筒的尖端插回藥瓶轉接頭並取出 3 毫升藥物，給藥，使總劑量為 8 毫升。

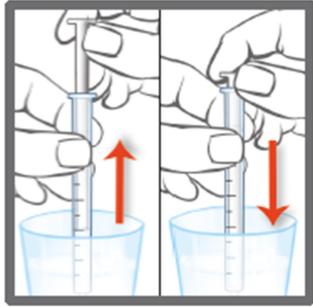
清理

9. 向右（順時針）轉動兒童安全瓶蓋，將瓶蓋轉緊。



請勿拆下藥瓶轉接頭，瓶蓋可以密合蓋住。

10. 用杯子裝滿溫肥皂水，然後使用推桿將肥皂水吸入和推出針筒，清潔口服針筒。



11. 從口服針筒的筒身取出推桿，在水龍頭下沖洗這兩個部件。



請勿使用洗碗機清洗口服針筒。

12. 抖掉推桿和口服針筒筒身中多餘的水，讓它們風乾至下次使用。



下次使用之前，請**確認**口服用針筒已完全乾燥。若針筒內有水，可能會讓油性藥物看起來渾濁。

請勿丟棄口服針筒。

如何儲存 EPIDYOLEX ?

- 請將 EPIDYOLEX 儲存於 25°C 以下。
- 務必將 EPIDYOLEX 直立存放。
- 切勿冷凍。
- 保持兒童安全瓶蓋緊閉。
- EPIDYOLEX 應在第一次開瓶後 12 週內使用。12 週後，請丟棄任何未用完的 EPIDYOLEX。
- 請將 EPIDYOLEX 和所有藥品放在兒童無法拿取之處。

常問的問題

問：口服針筒內有氣泡時，怎麼辦？

答：將藥液推回藥瓶內，並重複步驟 5，直到氣泡消失。

問：若藥瓶中的藥液變渾濁，怎麼辦？

答：若有水進入瓶中，瓶中的藥液可能變得渾濁。這不會改變藥物的安全性或療效，請繼續依照醫護人員的指示，使用此混濁的藥液。

每次使用之前，請務必確認口服針筒已完全乾燥。

問：使用之前口服針筒仍未完全乾燥，怎麼辦？

答：若口服針筒未完全乾燥，請使用包裝中提供的備用針筒。

製造廠: GW PHARMA LIMITED

地址: UNITS 730, 735, 740, 840, 955, 960, 970, KENT SCIENCE PARK, SITTINGBOURNE, ME9 8AG, UNITED KINGDOM

藥商: 衛生福利部食品藥物管理署管制藥品製藥工廠

地址: 臺北市南港區忠孝東路六段 467 號地下一層