

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epidyolex 100 mg/ml, oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller 100 mg cannabidiol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml lösning innehåller:

79 mg vattenfri etanol

736 mg raffinerad sesamolja

0,0003 mg bensylalkohol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar, färglös till gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

I varje Epidyolex-kartong finns följande:

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

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

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

Den beräknade dosen ska avrundas till närmaste graderingssteg.

Utsättning

Om cannabidiol måste sättas ut ska dosen minskas gradvis. I kliniska prövningar sattes cannabidiol ut genom dosminskningar om cirka 10 % per dag i 10 dagar (se avsnitt 4.4). En långsammare eller snabbare nedtitrering kan behövas på kliniska indikationer, enligt ordinerande läkares bedömning.

Missade doser

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

Särskilda patientgrupper

Äldre (från 65 års ålder)

Säkerhet och effekt för cannabidiol för patienter ≥ 65 år har inte fastställts.

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Tabell 1: Dosjustering till patienter med måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning

Nedsatt leverfunktion	Startdos	Underhållsdos	Högsta rekommenderade dos
Måttlig	1,25 mg/kg två gånger dagligen (2,5 mg/kg/dag)	2,5 mg/kg två gånger dagligen (5 mg/kg/dag)	5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dag)
Grav	0,5 mg/kg två gånger dagligen (1 mg/kg/dag)	1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dag)	2 mg/kg två gånger dagligen (4 mg/kg/dag)*

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

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av cannabidiol för barn under 6 månader.

Säkerhet och effekt för cannabidiol för barn mellan 6 månader och 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Dosjustering av andra läkemedel som används i kombination med cannabidiol

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

Administreringsätt

Oral användning.

Mat kan öka cannabidiol-koncentrationen och läkemedlet ska därför alltid tas med eller utan föda, även vid ketogen kost (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Hepatocellulär skada

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

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

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

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

Monitorering

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

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

Rutinövervakning

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

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

Intensivövervakning

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

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

Somnolens och sedering

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

Ökad frekvens av krampanfall

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

Självmondsbeteende och självmordstankar

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

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

Etanol i läkemedlet

Varje ml Epidyolex innehåller 79 mg etanol. Den högsta rekommenderade engångsdosen Epidyolex (10 mg/kg) ökar etanolkoncentrationen i kroppen med cirka 13 mg/l. För en vuxen person som väger 70 kg motsvarar detta 14 milliliter (ml) öl, eller 6 ml vin per dos.

Effekterna av alkohol hos barn under 6 år kan visa sig som sömnhet, beteendeförändringar samt försämrade koncentrationsförmåga och förmåga att delta i skolaktiviteter.

Alkoholhalten ska beaktas vid graviditet och hos högrisk-grupper såsom patienter med leversjukdom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4- eller CYP2C19-inducerare

Den starka CYP3A4/2C9-induceraren rifampicin (600 mg administrerad en gång dagligen) minskade plasmakoncentrationen av cannabidiol och av 7-hydroxi-cannabidiol (7-OH-CBD, en aktiv metabolit av cannabidiol) med cirka 30 % respektive 60 %. Andra starka inducerare av CYP3A4 och/eller CYP2C19, såsom karbamazepin, enzalutamid, mitotan och johannesört, som administreras samtidigt med cannabidiol kan också orsaka en minskning av plasmakoncentrationerna av cannabidiol och av 7-OH-CBD i ungefär samma mängd. Dessa förändringar kan resultera i en minskning av effekten hos cannabidiol. Dosjustering kan bli nödvändig.

UGT-hämmare

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

Samtidig behandling med antiepileptika

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

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

Klobazam

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

Valproat

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

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

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

Stiripentol

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

Fenytoin

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

Lamotrigin

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

Cannabidiols potential att påverka andra läkemedel

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

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

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

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

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

In vitro-analys av interaktion med UGT-enzym

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

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

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

Fertilitet

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Den vanligaste orsaken till behandlingsavbrott var förhöjda transaminaser.

Tabell över biverkningar

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

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

Tabell 2: Tabell över biverkningar

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

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

Beskrivning av valda biverkningar

Hepatocellulär skada

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

I kontrollerade studier av LGS och DS var incidensen av ALAT-stegring som översteg 3 gånger ULN 13 % hos patienter som fick cannabidiol och 1 % hos patienter som fick placebo. Mindre än 1 % av patienterna som behandlades med cannabidiol hade ALAT- eller ASAT-koncentrationer som översteg 20 gånger ULN. Hos patienter som tog cannabidiol förekom fall av förhöjda transaminaser som ledde till sjukhusinläggning.

Risikfaktorer för hepatocellulär skada

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

Samtidigt administrerat valproat och klobazam

Hos patienter behandlade med cannabidiol var incidensen av ALAT-stegring som översteg 3 gånger ULN 23 % hos patienterna som tog både valproat och klobazam samtidigt, 17 % hos patienterna som tog valproat samtidigt (utan klobazam), 3 % hos patienterna som tog klobazam samtidigt (utan valproat) och 2 % hos de som inte tog något av läkemedlen.

Dos

ALAT-stegring som översteg 3 gånger ULN rapporterades hos 16 % av patienterna som tog cannabidiol 20 mg/kg/dag, jämfört med 3 % hos patienterna som tog cannabidiol 10 mg/kg/dag.

Förhöjda transaminaser vid baslinjen

I kontrollerade prövningar (se avsnitt 5.1) var frekvensen av ALAT-stegring under behandling som översteg 3 gånger ULN hos patienter som tog cannabidiol 20 mg/kg/dag 31 % (84 % av dessa stod på valproat) om ALAT låg över ULN vid baslinjen, men 12 % (89 % av dessa stod på valproat) om ALAT låg inom normalintervallet vid baslinjen. Fem procent (5 %) av patienterna (samtliga på valproat) som tog cannabidiol 10 mg/kg/dag fick ALAT-stegringar på över 3 gånger ULN om ALAT

låg över ULN vid baslinjen, jämfört med 3 % av (samtliga på valproat) patienterna vars ALAT låg inom normalintervallet vid baslinjen.

Somnolens och sedering

Somnolens och sedering har observerats hos patienter med LGS eller DS i kontrollerade kliniska prövningar med cannabidiol. Frekvensen hos patienterna som fick cannabidiol 10 mg/kg/dag och tog klobazam var 36 %. Frekvensen hos patienterna som fick cannabidiol 20 mg/kg/dag och tog klobazam var 41 %.

Viktminskning

Cannabidiol kan orsaka viktminskning. Hos patienter med LGS eller DS verkar viktminskningen vara dosrelaterad eftersom 19 % av patienterna som fick cannabidiol 20 mg/kg/dag gick ner i vikt med ≥ 5 %, medan detta endast gällde 8 % av patienterna som fick cannabidiol 10 mg/kg/dag. I en del fall rapporterades viktminskningen som en biverkning (se tabellen ovan). Minskad aptit och viktminskning kan leda till något reducerad längdtillväxt. En längre tids viktminskning/avstannad viktökning ska kontrolleras regelbundet för bedömning av om cannabidiolbehandlingen ska fortsätta.

Hematologiska avvikelser

Cannabidiol kan orsaka minskning av hemoglobin- och hematokritvärden. Hos patienter med LGS och DS var den genomsnittliga minskningen av hemoglobinvärdet från baslinjen till behandlingens slut -0,37 g/dl hos cannabidiol-behandlade patienter. Motsvarande minskning av hematokritvärdet sågs med en genomsnittlig förändring på -1,4 % hos cannabidiol-behandlade patienter.

Baserat på laboratorievärden utvecklade 27 % av patienterna som behandlades med cannabidiol en ny anemi under studiens gång (definierat som en normal hemoglobinkoncentration vid baslinjen och ett rapporterat värde som var lägre än det nedre normalvärdet vid en senare tidpunkt).

Förhöjt kreatinin

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Symtom

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

Hantering av överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt

Tilläggsbehandling av patienter med Lennox-Gastauts syndrom (LGS)

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

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

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

I tabell 3 sammanfattas det primära effektmåttet procentuell minskning från baslinjen av antalet epileptiska anfall, det viktiga sekundära effektmåttet andelen patienter med minst 50 % minskning av antalet epileptiska anfall, samt resultaten av undergruppsanalysen för dessa effektmått hos patienter som använde klobazam.

Tabell 3: Primärt effektmått, viktigt sekundärt effektmått i form av ≥ 50 % respons samt undergruppsanalyser i LGS-studier

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

CI = 95 % konfidensintervall

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

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

^c Nominellt p-värde.

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

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

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

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

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

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

Tilläggsbehandling av patienter med Dravets syndrom

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

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

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

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

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

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

CI = 95 % konfidensintervall

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

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

^c Nominellt p-värde.

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

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

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

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

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

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

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

Vuxen population

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

Dosrespons

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

Öppna studiedata

I båda de randomiserade LGS-studierna rekryterades 99,5 % av patienterna som genomfört studierna till en öppen långtidsuppföljning (GWPCARE5). I undergruppen LGS-patienter som samtidigt behandlades med klobazam i 37 till 48 veckor ($N = 161$) var den procentuella minskningen av antalet epileptiska anfall från baslinjen i median 71 % under vecka 1-12, vilket höll i sig under vecka 37-48 med en procentuell minskning av anfallsfrekvensen från baslinjen på i median 63 %.

I båda de randomiserade DS-studierna rekryterades 97,7 % av patienterna som genomfört studierna till GWPCARE5. I undergruppen DS-patienter som samtidigt behandlades med klobazam i 37 till 48 veckor ($N = 54$) var den procentuella minskningen av antalet konvulsiva anfall från baslinjen i median 60 % under vecka 1-12, vilket höll i sig under vecka 37-48 med en procentuell minskning av anfallsfrekvensen från baslinjen på i median 45 %.

Missbruk

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Steady state plasmakoncentrationen uppnås inom 2-4 dagar efter två doser per dag baserat på koncentrationen före dosering (C_{trough}). Denna korta tid till steady state har samband med den

multifasiska elimineringsprofilen för läkemedlet, där terminal eliminering endast utgör en liten del av läkemedlets clearance.

Samtidig administrering av cannabidiol (750 eller 1 500 mg) och måltid med högt fett- och kaloriinnehåll ökade absorptions hastighet och -omfattning (5-faldig ökning av C_{max} och 4-faldig ökning av AUC) och minskade den totala variationen hos exponeringen jämfört med hos friska frivilliga under fasta. Även om effekten är något mindre för en måltid med låg fett-/kalorihalt är höjningen i exponering fortfarande markant (C_{max} ökar 4-faldigt, AUC 3-faldigt). Att ta cannabidiol med komjölk ökade dessutom exponeringen ungefär 3-faldigt för C_{max} och 2,5-faldigt för AUC. Att ta cannabidiol med alkohol orsakade också ökad exponering för cannabidiol med en 63 % högre AUC. För att minska variationerna i cannabidiols biotillgänglighet hos den enskilda patienten ska administreringen av cannabidiol standardiseras vad avser födointag, även vid ketogen kost (fettrik måltid).

Distribution

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

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

Metabolism och eliminering

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

Metabolism

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

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

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

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

Utsöndring

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

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

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

Linjäritet

C_{max} och AUC för cannabidiol är i det närmaste dosproportionella inom det terapeutiska dosintervallet. Efter en engångsdos ökar exponeringen i intervallet 750-6 000 mg på ett mindre än dosproportionellt sätt, vilket visar att absorptionen av cannabidiol kan mätas.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Effekt av ålder, vikt, kön och etniskt ursprung

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

Äldre patienter

Cannabidiols farmakokinetik har inte studerats hos patienter > 55 år.

Pediatrika patienter

Cannabidiols farmakokinetik har inte studerats hos patienter < 2 år.

Ett fåtal patienter < 2 år med behandlingsresistent epilepsi har exponerats för cannabidiol i ett EAP, "Expanded Access Programme" (program för utökad tillgång).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

Studier av läkemedelsinteraktioner

In-vitro-analys av läkemedelsinteraktioner

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

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

Hämning av den P-gp-medierade effluxen av cannabidiol i tarmen kan inte uteslutas.

Cannabidiol inducerar CYP1A2- och CYP2B6-mRNA-uttryck vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Cannabidiol och metaboliten 7-OH-CBD interagerar inte med de viktigaste upptagstransportörerna i njurar och lever och det är därför osannolikt att relevanta läkemedelsinteraktioner inträffar: OAT1,

OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 och OATP1B3. Cannabidiol är inte substrat för eller hämmare av hjärnupptagstransportörerna OATP1A2 och OATP2B1. Cannabidiol och 7-OH-CBD är inte substrat för eller hämmare av effluxtransportörerna P-gp/MDR1, BCRP och BSEP vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Metaboliten 7-COOH-CBD är substrat för P-gp/MDR1 och kan hämma BCRP, OATP1B3 och OAT3.

In-vivo-analys av läkemedelsinteraktioner

Studier av läkemedelsinteraktioner med antiepileptika

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

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

Tabell 5: Läkemedelsinteraktioner mellan cannabidiol och samtidiga antiepileptika

Samtidigt AED	Påverkan av antiepileptika på cannabidiol	Påverkan av cannabidiol på antiepileptika
Klobazam	Ingen effekt på cannabidiolkoncentrationen. Interaktion resulterar i ökad exponering för den aktiva metaboliten 7-OH-CBD i studier på friska frivilliga personer. ^a	Ingen effekt på klobazamkoncentrationen. Interaktion resulterar i en ungefär 3-faldig ökning av exponeringen för metaboliten N-desmetylklobazam. ^b
Valproat	Ingen effekt på CBD eller dess metaboliter	Ingen effekt på exponeringen för valproinsyra eller exponeringen för den förmodade hepatotoxiska metaboliten 2-propyl-4-pentensyra (4-ene-VPA).
Stiripentol	Ingen effekt på cannabidiolkoncentrationen. Interaktion resulterar i en minskning (ca 30 %) av C _{max} och AUC för den aktiva metaboliten 7-OH-CBD i prövningar som genomfördes på friska frivilliga personer och patienter med epilepsi.	Interaktion resulterar i ca 28 % ökning av C _{max} och 55 % ökning av AUC i en studie på friska frivilliga försökspersoner och ökar med 17 % av C _{max} och med 30 % av AUC hos patienter.

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

^b baserat på C_{max} och AUC

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Inga mutagena eller klastogena effekter har observerats i gentoxicitetsstudier.

Reproduktionstoxicitet

Inga biverkningar observerades på han- eller honråttors fertilitet eller reproduktionsförmåga vid doser på upp till 250 mg/kg/dag (cirka 60 gånger högre än maximal rekommenderad dos till människa vid 20 mg/kg/dag).

I studien av embryofetal utveckling som utfördes på kanin undersöktes doser på 50, 80 och 125 mg/kg/dag. Dosen 125 mg/kg/dag medförde lägre fostervikt och fler genetiska fostervariationer

associerade med toxicitet hos moderdjuret. Cannabidiol i plasma hos moderdjuret vid den dos som inte ledde till biverkningar (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) avseende embryofetal utvecklingstoxicitet hos kanin var lägre än dosen på 20 mg/kg/dag till människa.

I studien av embryofetal utveckling hos råttor undersöktes doser på 75, 150 och 250 mg/kg/dag. Vid den höga dosen observerades embryofetal dödlighet, men inga behandlingsrelaterade effekter på implantationsförluster sågs vid den låga eller medelhöga dosen. NOAEL låg vid plasmaexponeringar hos moderdjuret (AUC) som var cirka 50 gånger högre än förväntad exponering hos människa vid 20 mg/kg/dag.

En studie av pre- och postnatal utveckling har utförts på råttor med doser på 75, 150, eller 250 mg/kg/dag. Minskad tillväxt, försenad könsmognad, beteendeförändringar (lägre aktivitet) samt negativa effekter på utvecklingen av handjurens könsorgan (små testiklar hos den vuxna avkomman) och fertilitet observerades hos avkomman vid doser på ≥ 150 mg/kg/dag. NOAEL låg vid en cannabidiol exponering i plasma hos moderdjuret som var ungefär 9 gånger högre än hos människa vid 20 mg/kg/dag.

Toxicitet hos juvenila djur

Hos juvenila råttor resulterade administrering av cannabidiol i 10 veckor (subkutana doser om 0 eller 15 mg/kg 4-6 dagar efter födelsen, följt av peroral administrering av 0, 100, 150 eller 250 mg/kg dag 7-77 efter födelsen) i ökad kroppsvikt, fördröjd könsmognad hos handjuren, kognitiva beteendeeffekter, ökad bentäthet och vakuoliserade hepatocyter. Dos-utan-effekt fastställdes inte. Den lägsta dos som var utvecklingstoxisk för juvenila råttor (15 mg/kg subkutant/100 mg/kg peroralt) låg vid cannabidiol exponeringar (C_{max}) som var cirka 20 gånger högre än den hos pediatrika patienter som fick 20 mg/kg/dag. I en annan studie doserades cannabidiol till juvenila råttor dag 4-21 efter födelsen (som subkutan injektion) och dag 22-50 efter födelsen (som intravenös injektion). En NOAEL på 15 mg/kg/dag fastställdes.

Missbruk

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Används inom 8 veckor efter första öppnandet av flaskan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26
3821AL Amersfoort,
Nederländerna
E-post: info@gwpharm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1389/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 september 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

GW Pharma Limited,
Kent Science Park, Sittingbourne, Kent, ME9 8AG, Storbritannien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Epidyolex 100 mg/ml, oral lösning
cannabidiol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml oral lösning innehåller 100 mg cannabidiol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller raffinerad sesamolja, etanol och jordgubbssmakämnen (inklusive bensylalkohol).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral lösning

En 100 ml-flaska

Två 1 ml orala doseringssprutor med flaskadapter

Två 5 ml orala doseringssprutor med flaskadapter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Oanvänt läkemedel ska kasseras 8 veckor efter första öppnandet.

Datum för första öppnandet:

___/___/___

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1389/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

epidyolex

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epidyolex 100 mg/ml, oral lösning
cannabidiol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml oral lösning innehåller 100 mg cannabidiol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller raffinerad sesamolja, etanol och jordgubbssmakämnen (inklusive bensylalkohol).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Oanvänt läkemedel ska kasseras 8 veckor efter första öppnandet.

Datum för första öppnandet:

___/___/___

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1389/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Epidyolex 100 mg/ml, oral lösning cannabidiol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller patienten börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig eller patienten.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Epidyolex är och vad det används för
2. Vad du eller patienten behöver veta innan Epidyolex tas
3. Hur du tar Epidyolex
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Epidyolex ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Epidyolex är och vad det används för

Epidyolex innehåller cannabidiol, ett läkemedel som kan användas för att behandla epilepsi, ett tillstånd som ger krampanfall.

Epidyolex används i kombination med klobazam, eller i kombination med klobazam och andra läkemedel mot epilepsi, för behandling av anfall som uppträder vid två sällsynta sjukdomar, Dravets syndrom och Lennox-Gastauts syndrom. Det kan användas till vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.

2. Vad du eller patienten behöver veta innan Epidyolex tas

Ta inte Epidyolex

- om du är allergisk mot cannabidiol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om din läkare fastställer att du har vissa avvikande levervärden på blodprover.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Epidyolex, eller under behandlingen, om:

- du har eller har haft leverproblem. Läkaren kan behöva ändra dosen Epidyolex eller kanske beslutar att Epidyolex inte är lämpligt för dig.
Läkaren kan ta blodprover för att kontrollera levern innan du börjar med detta läkemedel och under behandlingen, eftersom Epidyolex kan orsaka leverproblem. Om levern inte fungerar som den ska kan man behöva avbryta behandlingen.
- du märker några ovanliga förändringar av ditt humör eller ditt beteende, eller om du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord. **Kontakta läkaren eller bege dig till sjukhus omedelbart** (se avsnitt 4).
- Epidyolex gör dig sömnig. Kör inte bil eller andra fordon, använd inte maskiner och ägna dig inte åt aktiviteter som kräver att du är uppmärksam och har god motorik, t.ex. cykling, förrän du vet hur Epidyolex påverkar dig.
- du abrupt slutar ta Epidyolex.

- dina anfall kommer oftare eller om du får ett allvarligt anfall medan du tar Epidyolex. **Kontakta läkaren eller bege dig till sjukhus omedelbart.**

Barn och ungdomar

Epidyolex får inte ges till barn under 2 års ålder eftersom det saknas information om användning till barn yngre än 2 år.

Andra läkemedel och Epidyolex

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Om man tar Epidyolex tillsammans med vissa andra läkemedel kan man få biverkningar och läkemedlen kan påverka varandra. Börja eller sluta inte att ta andra läkemedel utan att först tala med läkare eller apotekspersonal.

Tala om för läkaren om du tar något av följande läkemedel eftersom dosen kan behöva justeras:

- andra läkemedel mot epilepsi, t.ex. karbamazepin, klobazam, lamotrigin, lorazepam, midazolam, fenytoin, stiripentol och valproat som används mot krampanfall
- läkemedel mot halsbränna (sura uppstötningar), t.ex. omeprazol
- mitotan (för behandling av tumörer i binjurarna)
- morfin eller diflunisal (smärtlindrande läkemedel)
- efavirenz (för behandling av hiv/AIDS)
- teofyllin (för behandling av astma)
- koffein (läkemedel för spädbarn som behöver hjälp med andningen)
- propofol (narkosmedel/lugnande som används vid operationer)
- simvastatin, fenofibrat, gemfibrozil (för att sänka kolesterol och blodfetter)
- enzalutamid (för behandling av prostatacancer)
- bupropion (för att underlätta rökstopp eller behandla fetma)
- johannesört (*Hypericum perforatum*) (ett växtbaserat läkemedel för behandling av lindrig oro)
- läkemedel för behandling av bakterieinfektioner, t.ex. rifampin, klaritromycin och erytromycin.

Epidyolex med mat

Ta alltid Epidyolex enligt läkarens anvisningar, ta det alltid med eller utan mat. Detta gäller också vid dieter med fettrika måltider (så kallad ketogen diet). (Se även avsnitt 3 "Hur du tar Epidyolex").

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du ska endast ta Epidyolex under graviditet om läkaren fastställer att nyttan med behandlingen överväger risken.

Du ska inte amma medan du tar Epidyolex eftersom Epidyolex sannolikt kan gå över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Tala med din läkare om att framföra fordon eller använda maskiner, eller om barn ska ägna sig åt aktiviteter som cykling eller annan idrott, eftersom man kan bli sömning av detta läkemedel.

Du ska inte framföra fordon, använda maskiner eller delta i aktiviteter som kräver uppmärksamhet och god motorik förrän man vet att din förmåga att göra detta inte är påverkad.

Epidyolex innehåller sesamolja, alkohol (etanol) och jordgubbssmakämnen (inklusive bensylalkohol).

Epidyolex innehåller raffinerad sesamolja som i sällsynta fall kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller 10 vol % etanol (alkohol), dvs. upp till 700 mg per dos (för en vuxen som väger 70 kg), motsvarande 14 milliliter (ml) öl eller 6 ml vin per dos.

Kan vara skadligt för personer som lider av alkoholism. Alkoholhalten ska uppmärksammas av gravida kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom.

Hos barn under 6 år kan alkohol ge effekter som sömning, beteendeförändringar, koncentrationsproblem och svårigheter att delta i skolaktiviteter.

3. Hur du tar Epidyolex

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Epidyolex är en oral lösning (en vätska som ska sväljas). Läkaren och apotekspersonalen kommer att tala om hur mycket (antal milliliter) Epidyolex du ska ta varje dag, hur många gånger per dag du ska ta det och vilken spruta du ska använda till din dos (1 ml eller 5 ml).

Läkaren beräknar dosen baserat på din kroppsvikt. Du kan börja med en låg dos som läkaren sedan ökar successivt. Kontakta läkaren om du är osäker på hur mycket du ska ta eller om du tror att dosen behöver ändras.

Om man tar Epidyolex tillsammans med mat kan den mängd läkemedel som tas upp i kroppen öka. Försök i möjligaste mån att ta Epidyolex på samma sätt varje dag när det gäller måltider. Ta Epidyolex med eller utan mat varje dag så att du får samma effekt av läkemedlet varje gång.

Tala om för läkaren om du har problem med levern eftersom läkaren kan behöva justera dosen.

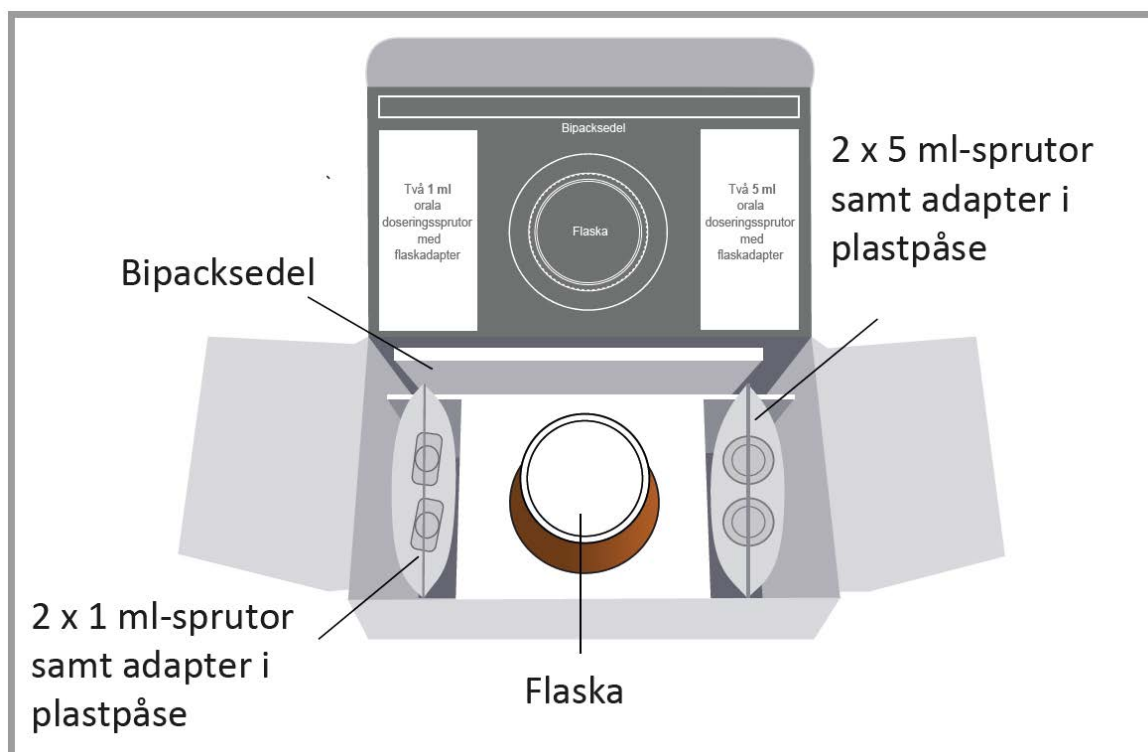
Minska inte dosen och sluta inte ta läkemedlet om inte läkaren sagt åt dig att göra det.

Så här tar du Epidyolex oralt (via munnen)

Förpackningen innehåller följande

- En flaska med Epidyolex oral lösning
- En plastpåse med två orala doseringssprutor à 1 ml och en flaskadapter
- En plastpåse med två orala doseringssprutor à 5 ml och en flaskadapter

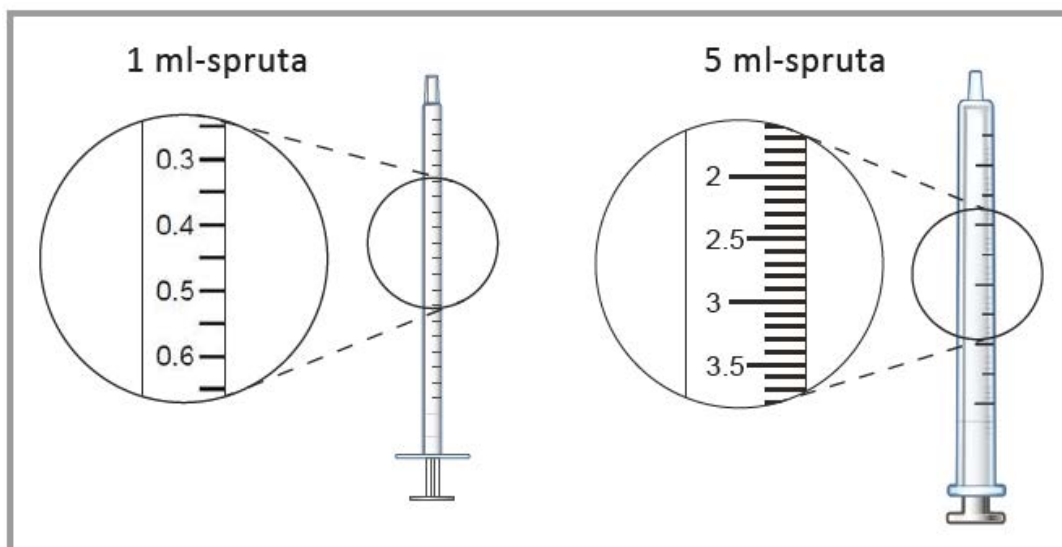
En reservspruta av varje storlek ingår i förpackningen ifall den första sprutan skulle gå sönder eller försvinna.



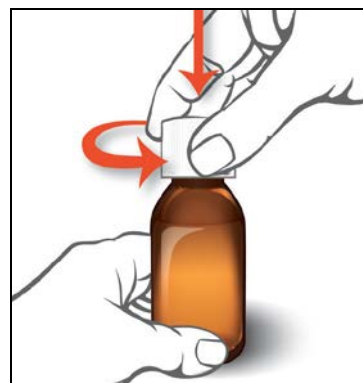
1. Öppna påsen som innehåller den orala doseringsspruta som du ska använda för att mäta upp dosen.

- Om din dos är **1 ml (100 mg) eller mindre** ska du använda den lilla 1 ml-sprutan.
- Om din dos är **större än 1 ml (100 mg)** ska du använda den större 5 ml-sprutan.
- Om din dos är **större än 5 ml (500 mg)** måste du använda den större 5 ml-sprutan mer än en gång. I så fall måste du hålla noga reda på hur många gånger du har fyllt sprutan (t.ex. genom att pricka av varje 5 ml-dos) så att du tar rätt dos.

Det är viktigt att du använder rätt doseringsspruta för att mäta upp dosen. Läkaren eller apotekspersonalen talar om vilken spruta du ska använda till den dos som har ordinerats. Följ anvisningarna från läkaren eller apotekspersonalen. Påsen som innehåller de övriga sprutorna och adaptern (det vill säga dem du inte behöver för din dosering) ska kastas enligt anvisningarna såvida inte läkaren eller apotekspersonalen säger att du ska spara båda sprutstorlekarna tills du har uppnått din upptrappade dos.



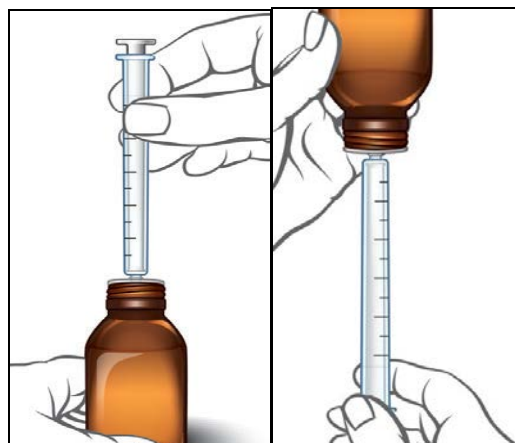
2. Ta av det barnskyddande locket från flaskan genom att trycka det nedåt samtidigt som du vrider det moturs.



3. Tryck in flaskadaptern bestämt i flaskans hals. Se till att den är helt införd. Adaptern kan lossna och orsaka kvävning om den inte är helt införd.

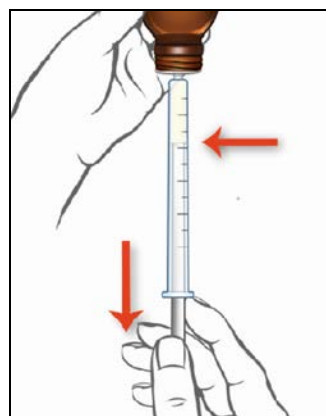


4. Tryck ner spetsen på den doseringsspruta du ska använda i flaskadaptern. Låt sprutan sitta kvar och vänd flaskan upp och ner.

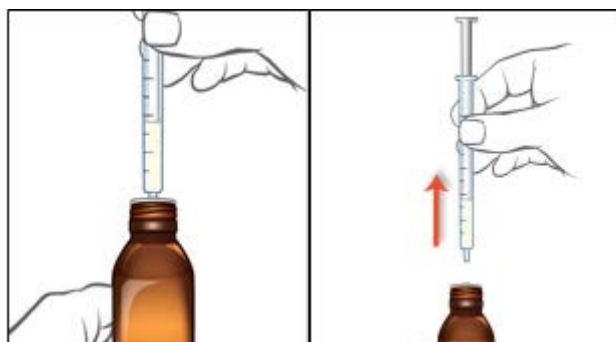


5. Dra långsamt ut kolven ur sprutan så att den mängd lösning (antalet ml) som behövs dras in i sprutan. Kolvens ände ska vara i nivå med volymmärkningen på sprutan, se bilden.

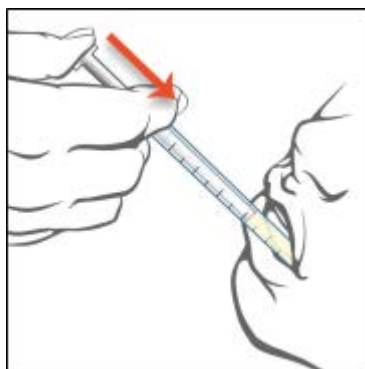
Om det finns en luftbubbla i sprutan trycker du tillbaka vätskan in i flaskan igen, fortfarande med flaskan upp och ner. Upprepa sedan steg 5 tills bubblan är borta.



6. Vänd flaskan rätt igen och ta försiktigt bort sprutan från adaptern.



7. Placera sprutspetsen mot kindens insida och tryck försiktigt på kolven så att läkemedlet sprutas ut. Tryck inte hårt på kolven. Rikta inte läkemedlet långt in i munnen eller mot svalget.

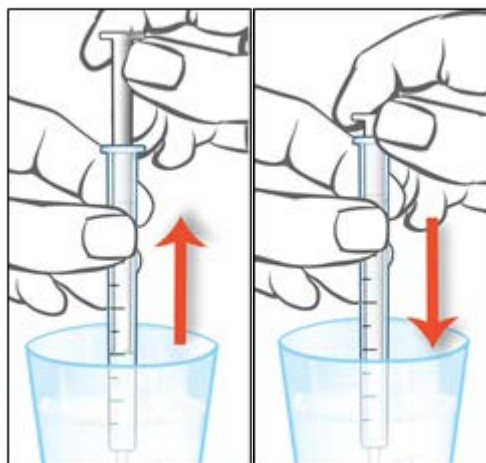


Om dosen är mer än 5 ml upprepas steg 4 till och med 7 för den återstående dosen. Använd 5 ml-sprutan.

8. Skruva tillbaka det barnskyddande locket på flaskan hårt genom att vrida det medurs. Flaskadaptorn behöver inte tas bort, locket passar ovanpå adaptorn.



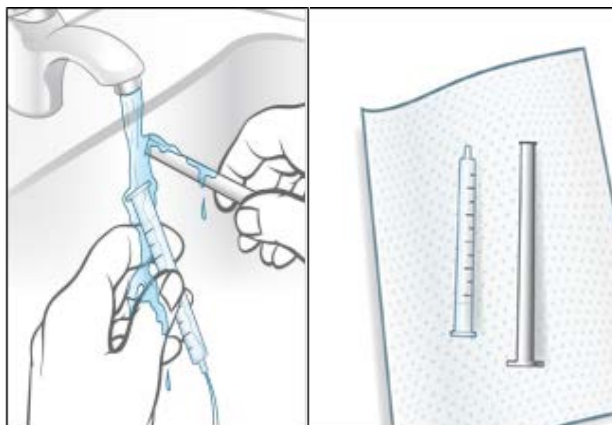
9. Fyll ett glas eller en mugg med varmt tvålsvatten och rengör doseringssprutan genom att dra vattnet in och ut med hjälp av kolven.



10. Dra ut kolven helt ur sprutkroppen och skölj båda delarna under kranen. Placera inte doseringssprutan i diskmaskin.

Skaka av vattnet från båda delarna och låt dem lufttorka till nästa användning. Se till att doseringssprutan är helt torr innan den används igen, annars kan den göra att lösningen ser grumlig ut om vatten kommer in i flaskan.

Om lösningen i flaskan har blivit grumlig påverkar det inte dess effekt. Fortsätt använda läkemedlet som vanligt.



Om du eller din patient har tagit för stor mängd av Epidyolex

Om du kan ha tagit mer Epidyolex än du skulle, tala omedelbart om det för läkare eller apotekspersonal, eller kontakta närmaste akutmottagning och ta läkemedlet med dig. Tecken på att du har tagit mer Epidyolex än du skulle är bland annat diarré och sömnhet.

Om du eller din patient har glömt att ta Epidyolex

Om du har glömt en dos, ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos. Ta nästa dos vid vanlig tid. Om du missar många doser ska du tala med läkaren om vilken dos du bör ta.

Om du eller din patient slutar att ta Epidyolex

Minska inte dosen och sluta inte ta Epidyolex utan att första tala med läkaren. Läkaren förklarar hur man gradvis slutar ta Epidyolex.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan vara **mycket allvarliga**:

- Höga leverenzym (förhöjda transaminaser) i blodprover, vilket kan vara tecken på leverskada har rapporterats hos patienter som tar Epidyolex.
- Personer som tar detta läkemedel kan drabbas av tankar på att skada sig själv eller begå självmord. Om du någon gång har sådana tankar, kontakta läkare.

Du kan få följande biverkningar av detta läkemedel. Tala med läkare om du får något av följande:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- dåsighet eller sömnhet
- minskad aptit
- diarré
- feber
- trötthet
- kräkningar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 100 användare):

- orkeslöshet
- förkylning, halsont
- infektion i andningsvägarna (lunginflammation, bronkit)
- blodprover visar en ökning av vissa leverenzym (kan vara tecken på leverskada)
- skakningar i hela eller delar av kroppen
- dåligt humör (irritabilitet, aggressivitet)
- sömnsvårigheter
- hosta
- hudutslag
- ökad aptit, viktninskning
- dregling
- urinvägsinfektion
- upprördhet
- onormalt beteende.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Epidyolex ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Om det finns lösning kvar i flaskan när det har gått mer än 8 veckor sedan den först öppnades ska den inte användas.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är cannabidiol. Varje ml oral lösning innehåller 100 mg cannabidiol.
- Övriga innehållsämnen är raffinerad sesamolja, vattenfri etanol, sukralos och jordgubbssmakämne (inklusive bensylalkohol).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Epidyolex är en klar, färglös till gul oral lösning. Den är förpackad i en flaska med barnskyddande lock, tillsammans med två likadana 5 ml eller 1 ml orala doseringssprutor, samt två flaskadaptrar som används tillsammans med sprutorna. 5 ml-sprutorna är graderade i steg om 0,1 ml och 1 ml-sprutorna i steg om 0,05 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Nederländerna
E-post: info@gwpharm.com

Tillverkare

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Nederländerna
E-post: info@gwpharm.com

GW Pharma Limited,
Kent Science Park, Sittingbourne, Kent, ME9 8AG, Storbritannien
E-post: info@gwpharm.com

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +31(0)337981015	Lietuva Tel: +31(0)337981015
България Тел.: +31(0)337981015	Luxembourg/Luxemburg Tél/Tel: +31(0)337981015
Česká republika Tel: +31(0)337981015	Magyarország Tel.: +31(0)337981015
Danmark Tlf: +31(0)337981015	Malta Tel: +31(0)337981015
Deutschland Tel: +49(0)3022957821	Nederland Tel: +31(0)337981015
Eesti Tel: +31(0)337981015	Norge Tlf: +31(0)337981015
Ελλάδα Τηλ: +31(0)337981015	Österreich Tel: +31(0)337981015
España GW Pharma Spain, S.L. Tel: +34-914197379	Polska Tel.: +31(0)337981015
France Tél: +33(0)170755854	Portugal Tel: +31(0)337981015
Hrvatska Tel: +31(0)337981015	România Tel: +31(0)337981015
Ireland Tel: +31(0)337981015	Slovenija Tel: +31(0)337981015
Ísland Sími: +31(0)337981015	Slovenská republika Tel: +31(0)337981015
Italia GW Pharma Italy S.R.L. Tel: +39(0)687501801	Suomi/Finland Puh/Tel: +31(0)337981015
Κύπρος Τηλ: +31(0)337981015	Sverige Tel: +31(0)337981015
Latvija Tel: +31(0)337981015	United Kingdom Tel: +44(0)1223 238170

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.