

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epidyolex 100 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg kannabidiolia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää:

79 mg vedetöntä etanolia

736 mg puhdistettua seesamiöljyä

0,0003 mg bentsyylialkoholia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön tai keltainen liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epidyolex on tarkoitettu käytettäväksi lisälääkkeenä Lennox-Gastautin oireyhtymään (LGS) tai Dravet'n oireyhtymään (DS) liittyvien epileptisten kohtausten hoitoon yhdessä klobatsaamin kanssa 2 vuotta täyttäneillä potilailla.

Epidyolex on tarkoitettu käytettäväksi lisälääkkeenä tuberoosiskleroosiin (TSC) liittyvien epileptisten kohtausten hoitoon 2 vuotta täyttäneillä potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Epilepsian hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa Epidyolex-hoito ja valvoa sitä.

Annostus

Lennox–Gastautin oireyhtymä ja Dravet'n oireyhtymä

Kannabidiolivalmisteen suositeltava aloitusannos on 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk) yhden viikon ajan. Yhden viikon kuluttua annos suurennetaan ylläpitoannokseen 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk). Yksilöllisen kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella kutakin annosta voidaan edelleen suurentaa viikoittain 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa kerrallaan (5 mg/kg/vrk). Suurin suositeltu annos on 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (20 mg/kg/vrk).

Annoksen suurentaminen suuremmaksi kuin 10 mg/kg/vrk, enintään suurimpaan suositeltuun annokseen 20 mg/kg/vrk, toteutetaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion pohjalta ja täydellistä seuranta-aikataulua noudattaen (ks. kohta 4.4).

Tuberoosiskleroosi

Kannabidiolivalmisteen suositeltava aloitusannos on 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk) yhden viikon ajan. Yhden viikon kuluttua annos suurennetaan annokseen 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk), ja kliininen vaste ja siedettävyyden arvioidaan. Yksilöllisen kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella kutakin annosta voidaan edelleen suurentaa viikoittain 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa kerrallaan (5 mg/kg/vrk). Suurin suositeltu annos on 12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (25 mg/kg/vrk).

Annoksen suurentaminen suuremmaksi kuin 10 mg/kg/vrk, enintään suurimpaan suositeltuun annokseen 25 mg/kg/vrk, toteutetaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion pohjalta ja täydellistä seuranta-aikataulua noudattaen (ks. kohta 4.4).

Annossuosituksien LGS-, DS- ja TSC-potilaille on esitetty seuraavassa taulukossa.

Taulukko 1: Annossuosituksien

	LGS ja DS	TSC
Aloitusannos – ensimmäinen viikko	2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk)	
Toinen viikko	Ylläpitoannos 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk)	5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk)
Jatkotitraus soveltuvin osin (pienin lisäannoksina)	Viikoittaiset lisäannokset 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk)	
Suurin suositeltu annos	10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (20 mg/kg/vrk)	12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (25 mg/kg/vrk)

Kussakin Epidyolex-kotelossa on:

- Kaksi 1 ml:n ruiskua, joihin on merkitty mitta-asteikko 0,05 ml:n asteikkovälein (yksi 0,05 ml:n asteikkoväli vastaa 5 mg:aa kannabidiolivalmistetta)
- Kaksi 5 ml:n ruiskua, joihin on merkitty mitta-asteikko 0,1 ml:n asteikkovälein (yksi 0,1 ml:n asteikkoväli vastaa 10 mg:aa kannabidiolivalmistetta)

Jos laskennallinen annos on enintään 100 mg (1 ml), käytetään pienempää 1 ml:n mittaruiskua.

Jos laskennallinen annos on yli 100 mg (1 ml), käytetään suurempaa 5 ml:n mittaruiskua.

Laskennallinen annos pyöristetään mitta-asteikon lähimpään asteikkomerkintään.

Kannabidiolivalmisteen kanssa käytettävien muiden lääkevalmisteiden annosmuutokset

Samanaikaisesti epilepsialääkkeitä käyttävien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin on arvioitava kannabidioliannoksen tai samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annoksen muuttamisen tarve mahdollisten yhteisvaikutusten hallitsemiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Hoidon lopettaminen

Jos kannabidiolihoito on lopetettava, annosta on pienennettävä vähitellen. Kliinisissä tutkimuksissa kannabidiolihoito lopetettiin pienentämällä annosta noin 10 % vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan. Annoksen hitaampi tai nopeampi pienentäminen voi olla aiheellista kliinisen tarpeen ja lääkkeen määräjän harkinnan mukaan.

Unohtuneet annokset

Jos yksi tai useampia annoksia jää väliin, puuttuvia annoksia ei korvata. Lääkkeen antoa jatketaan käytössä olevan hoitoaikataulun mukaisesti. Jos yli 7 päivän lääkeannokset jäävät väliin, hoito on titrattava uudelleen terapeuttiselle annostasolle.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin kannabidiolia Lennox–Gastautin oireyhtymän, Dravet’n oireyhtymän ja tuberoosiskleroosin hoidossa, ei ollut mukana riittävästi yli 55-vuotiaita potilaita, jotta voitaisiin määritellä, onko heidän vasteensa hoitoon erilainen kuin nuorempien potilaiden.

Iäkkäiden potilaiden annos on yleisesti valittava varovasti ja yleensä aluksi annosalueen pienemmästä päästä, sillä iäkkäillä esiintyy yleisemmin maksan, munuaisten ja sydämen vajaatoimintaa ja samanaikaisia sairauksia ja heillä on yleisemmin muita samanaikaisia hoitoja (ks. kohta 4.4, maksasoluvaurio, ja kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kannabidiolivalmistetta voidaan antaa ilman annosmuutoksia potilaille, joilla on lievä, keskivaikea vai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Valmisteen käytöstä loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kokemusta. Ei tiedetä, onko kannabidioli dialysoitavissa.

Maksan vajaatoiminta

Kannabidioliannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A).

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Pienempää aloitusannosta suositellaan, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Annostitus toteutetaan seuraavan taulukon mukaisesti.

Taulukko 2: Annosmuutokset potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta	Aloitusannos LGS, DS ja TSC	Yllä- pitoannos LGS ja DS	Toinen viikko TSC	Suurin suositeltu annos LGS ja DS	Suurin suositeltu annos TSC
Keskivaikea	1,25 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (2,5 mg/kg/vrk)	2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk)		5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk)	6,25 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (12,5 mg/kg/vrk)
Vaikea	0,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (1 mg/kg/vrk)	1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk)		2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (4 mg/kg/vrk)*	2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (5 mg/kg/vrk)*

* Suurempia kannabidioliannoksia voidaan harkita vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla mahdolliset hyödyt ylittävät riskit.

Pediatriset potilaat

Lennox–Gastautin oireyhtymän ja Dravet’n oireyhtymän yhteydessä

Ei ole asianmukaista käyttää kannabidiolivalmistetta alle 6 kuukauden ikäisille lapsille.

Kannabidiolivalmisteen turvallisuutta ja tehoa 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tuberoosiskleroosin yhteydessä

Ei ole asianmukaista käyttää kannabidiolivalmistetta alle 1 kuukauden ikäisille lapsille.

Kannabidiolivalmisteen turvallisuutta ja tehoa 1 kuukauden – 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. 1–2-vuotiaista potilaista saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta

Ruoka voi suurentaa kannabidiolipitoisuuksia, joten valmiste on otettava johdonmukaisesti aina samalla tavalla, joko ruoan kanssa tai ilman, ketogeeninen ruokavalio mukaan lukien. Kun valmiste otetaan ruoan kanssa, pitäisi ruoan koostumuksen olla samanlainen, jos mahdollista (ks. kohta 5.2).

Anto suun kautta on suositeltavaa; enteraaliseen antoon voidaan kuitenkin tarvittaessa käyttää nenä-mahaletkua ja gastrostomialetkua.

Ruokintaletkujen käyttöä koskevat lisätiedot, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaan transaminaasiarvot kohonneet yli tason 3 x viitealueen yläraja (ULN) ja bilirubiiniarvo kohonnut yli tason 2 x ULN (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksasoluvaurio

Kannabidioli voi aiheuttaa annosriippuvaista maksan transaminaasiarvojen (alaniiniaminotransferaasiarvon [ALAT] ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvon [ASAT]) nousua (ks. kohta 4.8). Arvojen nousu tapahtuu tyypillisesti kahden kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta; tapauksia kuitenkin todettiin jopa 18 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, etenkin samanaikaista valproaattihoitoa käyttäneillä potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa valtaosa ALAT-arvon nousutapauksista koski potilaita, jotka käyttivät samanaikaisesti valproaattia. Myös klobatsaamin samanaikainen käyttö suurensi transaminaasiarvojen nousun ilmaantuvuutta, joskin vähemmän kuin valproaatti. Valproaatin annoksen muuttamista tai lopettamista tai klobatsaamin annoksen muuttamista on harkittava, jos transaminaasiarvot nousevat.

Noin kahdessa kolmanneksessa tapauksista transaminaasiarvojen nousu korjautui, kun kannabidiolihoito lopetettiin tai kannabidioliannosta ja/tai samanaikaisesti käytettävää valproaattiannosta pienennettiin. Noin kolmanneksessa tapauksista transaminaasiarvojen nousu korjautui, kun kannabidiolihoitoa jatkettiin pienentämättä annosta.

Kannabidiolihoidon aikana esiintyi yleisemmin transaminaasiarvojen nousua, jos potilaan transaminaasiarvot olivat lähtötilanteessa suuremmat kuin ULN. Joillakin potilailla samanaikaisen valproaattihoidon aiheuttama synergistinen vaikutus suurensi transaminaasiarvojen nousun riskiä, jos transaminaasiarvot olivat lähtötilanteessa koholla.

Kontrolloimattomassa tutkimuksessa, jossa käyttöaihe oli muu kuin epilepsia, 2 iäkkäällä potilaalla todettiin alkalisen fosfataasin pitoisuuksien nousua yli 2 kertaa ULN-arvon suuruiseksi (yli 2 x ULN) yhdessä transaminaasiarvojen nousun kanssa. Arvojen nousu korjautui kannabidiolihoidon lopettamisen jälkeen.

Seuranta

Yleisesti ottaen transaminaasiarvojen nousu yli 3 x ULN ja samanaikainen bilirubiiniarvon nousu ilman muuta selitystä on merkittävä vaikeaa maksavauriota ennustava tekijä. Transaminaasiarvojen nousun varhainen tunnistaminen voi pienentää vakavien tapahtumien riskiä. Potilaat, joiden transaminaasiarvot ovat lähtötilanteessa koholla (yli 3 x ULN) tai joilla bilirubiiniarvo on koholla (yli 2 x ULN), on arvioitava ennen kannabidiolihoidon aloittamista.

Ennen kannabidiolihoiton aloittamista on määritettävä seerumin transaminaasiarvot (ALAT ja ASAT) ja kokonaisbilirubiinipitoisuus.

Rutiininomainen seuranta

Seerumin transaminaasiarvot ja kokonaisbilirubiiniarvot on määritettävä 1 kuukauden, 3 kuukauden ja 6 kuukauden kuluttua kannabidiolihoiton aloittamisesta ja tämän jälkeen säännöllisesti tai kliinisen tarpeen mukaan.

Jos kannabidioliannosta muutetaan yli tason 10 mg/kg/vrk tai tunnetusti maksaan vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttöä muutetaan (annosta muutetaan tai hoito aloitetaan), seuranta on aloitettava uudelleen saman aikataulun mukaisesti.

Tehostettu seuranta

Jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvojen todetaan lähtötilanteessa olevan koholla tai potilas käyttää valproaattia, seerumin transaminaasiarvot ja kokonaisbilirubiiniarvot on määritettävä 2 viikon, 1 kuukauden, 2 kuukauden, 3 kuukauden ja 6 kuukauden kuluttua kannabidiolihoiton aloittamisesta ja tämän jälkeen säännöllisin väliajoin tai kliinisen tarpeen mukaan. Jos kannabidioliannosta muutetaan yli tason 10 mg/kg/vrk tai tunnetusti maksaan vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttöä muutetaan (annosta muutetaan tai hoito aloitetaan), seuranta on aloitettava uudelleen saman aikataulun mukaisesti.

Jos potilaalle kehittyä maksan toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, seerumin transaminaasiarvot ja kokonaisbilirubiiniarvo on mitattava ripeästi ja kannabidiolihoito on tauotettava tai lopetettava asianmukaiseen tapaan. Kannabidiolihoito on lopetettava, jos transaminaasiarvot suurenevat yli tason 3 x ULN ja jos bilirubiiniarvot suurenevat yli tason 2 x ULN. Hoito on lopetettava myös siinä tapauksessa, että potilaan transaminaasiarvot ovat pitkittyneesti koholla (yli 5 x ULN). Jos seerumin transaminaasiarvot ovat pitkittyneesti koholla, potilaan tilanne on arvioitava muiden mahdollisten syiden varalta. Jos samanaikaisesti on käytössä lääkevalmiste, jonka tiedetään vaikuttavan maksaan (esim. valproaatti tai klobatsaami), on harkittava sen annoksen muuttamista (ks. kohta 4.5).

Uneliaisuus ja sedaatio

Kannabidioli voi aiheuttaa uneliaisuutta ja sedaatiota, joita esiintyy yleisemmin hoidon varhaisvaiheissa ja jotka saattavat vähentyä hoidon jatkuessa. Niiden esiintymistiheys oli suurempi, jos potilas sai samanaikaisesti klobatsaamia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet, mm. alkoholi, saattavat voimistaa uneliaisuutta ja sedaatiota aiheuttavaa vaikutusta.

Suurentunut kohtaustiheys

Kohtaustiheys saattaa suurentua kliinisesti merkittävästi kannabidiolihoiton aikana, kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä. Tämä voi edellyttää kannabidioliannoksen ja/tai samanaikaisesti käytettävien epilepsialääkkeiden annoksen muuttamista tai kannabidiolihoiton lopettamista, jos hyöty-riskisuhde on negatiivinen. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin Lennox–Gastautin oireyhtymää, Dravet’n oireyhtymää ja tuberoosiskleroosia, status epilepticuksen esiintymistiheyden havaittiin olevan samaa luokkaa kannabidioli- ja lumeryhmissä.

Itsemurhakäyttäytyminen ja itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsemurhakäyttäytymistä ja itsemurha-ajatuksia useissa käyttöaiheissa. Myös satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyyseissä todettiin itsemurhakäyttäytymisen ja itsemurha-ajatuksen riskin suurentuneen hieman. Riskin mekanismia ei tunneta, eikä saatavilla olevien tietojen perusteella voida sulkea pois mahdollisuutta, että riski suurentuu kannabidiolihoitoa käytettäessä.

Potilaita on seurattava itsemurhakäyttäytymisen ja itsemurha-ajatusten varalta, ja asianmukaista hoitoa on harkittava. Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos mitä tahansa itsemurhakäyttäytymisen tai itsemurha-ajatusten merkkejä ilmaantuu.

Painon lasku

Kannabidioli voi aiheuttaa painon laskua tai vähentää painon nousua (ks. kohta 4.8). LGS-, DS- ja TSC-potilailla tämä vaikutus näytti olevan annosriippuvainen. Joissakin tapauksissa painon laskua ilmoitettiin haittatapahtumana. Ruokahalun väheneminen ja painon lasku voivat johtaa jonkin verran hidastuneeseen pituuskasvuun. Jos paino jatkuvasti laskee / ei nouse, tilanne on arvioitava säännöllisesti sen selvittämiseksi, tuleeko kannabidiolihoitoa jatkaa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Seesamiöljy

Tämä lääkevalmiste sisältää puhdistettua seesamiöljyä, joka saattaa aiheuttaa harvinaisena vakavia allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,0003 mg/ml bentsyylialkoholia, joka vastaa 0,0026 mg:aa per yksi Epidyolex-valmisteen maksimiannos (Epidyolex 12,5 mg/kg/annos (TSC) 70 kiloa painavalla aikuisella). Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Etanoli

Yksi millilitra Epidyolex-valmistetta sisältää 79 mg etanolia, mikä vastaa 10:tä tilavuusprosenttia vedetöntä etanolia eli enintään 691,3 mg:aa etanolia per Epidyolex-valmisteen maksimikerta-annos (12,5 mg/kg) 70 kg painavalla aikuisella (9,9 mg etanolia/kg). 70 kg painavalla aikuisella tämä vastaa 17:ää millilitraa olutta tai 7:ää millilitraa viiniä per annos.

Ryhmät, joita ei ole tutkittu

Potilaita, joilla oli kliinisesti merkittävää sydämen ja verisuonten vajaatoimintaa, ei otettu mukaan kliiniseen tutkimusohjelmaan, jossa tarkasteltiin tuberoosiskleroosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n tai CYP2C19:n indusoijat

Vahva CYP3A4/2C19:n indusoija rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) pienentää kannabidiolipitoisuuksia plasmassa noin 30 % ja 7-hydroksikannabidiolipitoisuuksia (7-OH-CBD; kannabidiolin aktiivinen metaboliitti) noin 60 %. Muiden vahvojen CYP3A4:n ja/tai CYP2C19:n indusorien (esim. karbamatsepiini, entsalutamidi, mitotaani ja mäkikuisma) anto yhdessä kannabidiolivalmisteen kanssa voi myös pienentää kannabidiolipitoisuuksia ja 7-OH-CBD-pitoisuuksia plasmassa vastaavasti. Nämä muutokset voivat huonontaa kannabidiolivalmisteen tehoa. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

UGT:n estäjät

Kannabidioli on UGT1A7:n, UGT1A9:n ja UGT2B7:n substraatti. Kannabidiolivalmisteen ja UGT:n estäjän yhdistelmiä koskevia muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Tästä syystä on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita, jotka ovat kyseisten UGT-entsyymien tunnettuja estäjiä. Kannabidiolivalmisteen ja/tai estäjän annosta on mahdollisesti pienennettävä, jos niitä annetaan yhdessä.

Samanaikaiset epilepsialääkitykset

Kannabidioli farmakokinetiikka on monitahoinen ja voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia samanaikaisesti käytettävien epilepsialääkkeiden kanssa. Tästä syystä kannabidiolihoitoon ja/tai samanaikaisen epilepsialääkityksen muutokset on toteutettava säännöllisen lääkärinseurannan aikana ja potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta. Myös plasman pitoisuuksien seurantaa on harkittava.

Yhteisvaikutusten potentiaalia muiden samanaikaisesti käytettävien epilepsialääkkeiden kanssa on arvioitu terveillä koehenkilöillä ja epilepsiapotilailla klobatsaamin, valproaatin, stiripentolin ja everolimuusin osalta.

Klobatsaami

Kannabidiolivalmisteen ja klobatsaamin samanaikainen anto aiheuttaa kaksisuuntaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Terveillä vapaaehtoisilla toteutetun tutkimuksen perusteella N-desmetyylieklobatsaamin (klobatsaamin aktiivinen metaboliitti) pitoisuudet voivat suurentua (3-4-kertaisesti) kannabidiolivalmisteen samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämä välittyy todennäköisesti CYP2C19-toiminnan eston kautta, ja vaikutus klobatsaamipitoisuuksiin on olematon. Lisäksi altistus 7-OH-CBD:lle suureni, ja tämän metaboliitin plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni 47 % (ks. kohta 5.2). Näiden vaikuttavien aineiden systeemisten pitoisuuksien suureneminen voi johtaa farmakologisten vaikutusten tehostumiseen ja haittavaikutusten lisääntymiseen. Kannabidiolivalmisteen ja klobatsaamin samanaikainen käyttö suurentaa myös uneliaisuuden ja sedaation ilmaantuvuutta lumeeseen verrattuna (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Klobatsaamiannoksen pienentämistä on harkittava, jos klobatsaamin ja kannabidiolivalmisteen samanaikaisen käytön aikana esiintyy uneliaisuutta tai sedaatiota.

Valproaatti

Kannabidiolivalmisteen ja valproaatin samanaikainen käyttö suurentaa transaminaasientsyymiarvojen nousun ilmaantuvuutta (ks. kohta 4.8). Yhteisvaikutuksen taustalla olevaa mekanismia ei tunneta. Jos kliinisesti merkittävää transaminaasiarvojen nousua esiintyy, kannabidioliannosta ja/tai samanaikaista valproaattiannosta on pienennettävä tai jompikumpi hoito on lopetettava kaikilla potilailla, kunnes transaminaasiarvojen nousun todetaan korjautuvan. Saatavilla olevien tietojen perusteella ei pystytä arvioimaan muiden maksatoksisien lääkevalmisteiden ja kannabidiolivalmisteen samanaikaiseen käyttöön liittyviä riskejä (ks. kohta 4.4).

Kannabidiolivalmisteen ja valproaatin samanaikainen käyttö suurentaa ripulin ilmaantuvuutta ja ruokahalun heikentymistapahtumien ilmaantuvuutta. Yhteisvaikutuksen aiheuttavaa mekanismia ei tunneta.

Stiripentoli

Kun kannabidiolivalmistetta annettiin yhdessä stiripentolin kanssa terveitä vapaaehtoisia koskeneessa tutkimuksessa, stiripentolipitoisuudet suurenevät: suurin mitattu pitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) suureni 28 % ja AUC-arvo 55 %. Vaikutus oli kuitenkin vähäisempi potilailla: stiripentolin $C_{\max}$ suureni 17 % ja AUC-arvo 30 %. Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei ole tutkittu. Potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta.

Everolimuusi

Terveillä vapaaehtoisilla toteutetussa tutkimuksessa kannabidiolin (12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto P-gp:n ja CYP3A4:n substraatin everolimuusin (5 mg) kanssa suurensi everolimuusialtistusta $C_{\max}$ - ja AUC-arvojen perusteella noin 2,5-kertaisesti. Tämän yhteisvaikutuksen taustalla uskotaan olevan everolimuusin biologisen hyötyosuuden suurenemista aiheuttava P-gp-ulosvirtauksen esto suolessa, sillä kannabidioli ei toisessa yhteisvaikutustutkimuksessa vaikuttanut midatsolaamialtistukseen. Everolimuusin puoliintumisaika ei muuttunut, mikä vahvistaa sen, ettei kannabidiolilla ole systeemisiä estovaikutuksia P-gp:n ja CYP3A4:n toimintaan. Jos everolimuusia saavalle potilaalle aloitetaan kannabidiolihoito, everolimuusin terapeutista pitoisuutta on seurattava ja annosta muutettava pitoisuuden mukaan. Jos vakaa-annoksista kannabidiolihoitoa saavalle potilaalle aloitetaan everolimuusihoito, suositellaan pienempää everolimuusin aloitusannosta ja terapeutin pitoisuuden seurantaa.

Kannabidiolivalmisteen mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A9- ja UGT2B7-entsyymien herkäät substraattit

CYP1A2-entsyymin herkäät substraattit

In vivo -tiedot kannabidiolin vakaan tilan annostuksesta (750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdessä kerta-annoksena (200 mg) annetun kofeiinin kanssa (joka on herkkä CYP1A2:n substraatti) osoittivat kofeiinialtistuksen kasvua: $C_{\max}$ suureni 15 % ja AUC-arvo 95 % verrattuna pelkän kofeiinin antamiseen. Nämä tiedot osoittavat, että kannabidioli on heikko CYP1A2:n estäjä. Vastaavia altistuksen kohtalaisia kasvuja saatetaan havaita myös muilla herkillä CYP1A2:n substraateilla (esim. teofylliini tai titsanidiini). Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei ole tutkittu. Potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta.

CYP2B6-entsyymin herkäät substraattit

Kannabidiolin (7,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto bupropionin (herkkä CYP2B6:n substraatti) 150 mg:n kerta-annoksen kanssa vähensi bupropionialtistusta 19 % $C_{\max}$ -arvon osalta ja 20 % AUC-arvon osalta (verrattuna pelkän bupropionin antamiseen). Tämä on havaitun vaihtelun sisällä eikä ole siten kliinisesti merkittävää. CYP2B6:n substraattien altistuksen muutoksia ei tunneta, kun niitä annetaan samanaikaisesti sellaisten kannabidiolin annosten kanssa, jotka ovat yli 7,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

CYP2C8-entsyymin herkäät substraattit

Entsyymitoiminnan mahdollisen eston vuoksi on harkittava CYP2C8-entsyymin substraattien annoksen pienentämistä kliinisesti asianmukaisella tavalla, mikäli näiden valmisteiden ja kannabidiolivalmisteen samanaikaisen käytön yhteydessä esiintyy haittavaikutuksia.

CYP2C9-entsyymin herkäät substraattit

Kannabidiolin (7,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto tolbutamidin (kohtalaisen herkkä CYP2C9:n substraatti) 500 mg:n kerta-annoksen kanssa ei aiheuttanut muutoksia tolbutamidin pitoisuudessa plasmassa pelkän tolbutamidin antamiseen verrattuna. Muutoksia tolbutamidin $C_{\max}$ - ja AUC-arvoihin ei ennustettu ilmenevän pelkän tolbutamidin antamiseen verrattuna myöskään silloin, kun tolbutamidin kerta-annos (500 mg) annostellaan kannabidiolipitoisuuden saavutettua vakaan tilan (annostelu 12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa). Sellaisten lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa, jotka ovat CYP2C9:n substraatteja (esim. fenytoiini), kun niitä annetaan samanaikaisesti kannabidiolin kanssa.

CYP2C19-entsyymin herkäät substraattit

In vitro -tiedot ovat osoittaneet, että kannabidioli estää CYP2C19-toimintaa. Tämä voi suurentaa tämän isoentsyymin kautta metaboloituvien lääkkeiden kuten klobatsaamin ja omepratsolin pitoisuuksia plasmassa. Annoksen pienentämistä on harkittava, jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmistetta, joka on herkkä CYP2C19:n substraatti tai jonka terapeutinen leveys on kapea.

UGT1A9-entsyymin herkäät substraattit

Kannabidiolin (7,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) anto samanaikaisesti yhden mykofenolaattimofetiiliannoksen (1 500 mg) kanssa lisäsi mykofenoliapon (herkkä UGT1A9:n substraatti) altistusta 16 % $C_{\max}$ -arvon osalta ja 35 % AUC-arvon osalta. Mykofenoliapon altistuksen ennustettiin lisääntyvän 9 % $C_{\max}$ -arvon osalta ja 58 % AUC-arvon osalta annettaessa mykofenolaattimofetiilia (1 500 mg) samanaikaisesti kannabidiolin kanssa, kun kannabidiolipitoisuus on saavuttanut vakaan tilan (annostelu 12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa). UGT1A9:n substraattien pitoisuuden nousua voidaan havaita käytettäessä niitä samanaikaisesti kannabidiolin kanssa. Herkkien UGT1A9:n-substraattien, kuten mykofenolaattihapon, annoksen pienentämistä on harkittava, koska

pienetkin pitoisuuden muutokset voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Annostusta on säädettävä kliinisen harkinnan perusteella.

UGT2B7:n herkäät substraattit

Kannabidiolin (7,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto tsidovudiinin (herkkä UGT2B7:n substraatti) 300 mg:n kerta-annoksen kanssa suurensi tsidovudiinialtistusta 7 % C_{max} -arvon osalta ja 19 % AUC-arvon osalta (pelkkään tsidovudiiniin antamiseen verrattuna). Tämän ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää. Tsidovudiinin plasma-altistuksessa ei ennustettu tapahtuvan kliinisesti merkittäviä muutoksia annettaessa tsidovudiinia samanaikaisesti kannabidiolin kanssa, kun kannabidiolipitoisuus on saavuttanut vakaan tilan (annostelu 12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa). Sellaisten lääkkeiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jotka ovat UGT2B7:n substraatteja (esim. lamotrigiini), kun niitä annetaan samanaikaisesti kannabidiolin kanssa.

UGT-entsyymeihin kohdistuvien interaktioiden arviointi in vitro

Metaboliitti 7-karboksikannabidioli (7-COOH-CBD) estää UGT1A1-, UGT1A4- ja UGT1A6-välitteistä toimintaa *in vitro*. Substraattivalmisteen annoksen pienentäminen voi olla tarpeen, jos kannabidiolivalmistetta annetaan samanaikaisesti näiden UGT-entsyymien substraattien kanssa.

Suun kautta annettavat herkäät P-gp:n substraattit

Kannabidiolin samanaikainen anto suun kautta annetun P-gp:n ja CYP3A4:n substraatin everolimuusin kanssa suurensi everolimuusin biologista hyötyosuutta todennäköisesti everolimuusin suolessa tapahtuvan P-gp-ulosvirtauksen eston vuoksi. Kannabidiolin samanaikaisen annon yhteydessä voi esiintyä muiden suun kautta annettavien herkkien P-gp:n substraattien (esim. sirolimuusin, takrolimuusin tai digoksiinin) altistuksen suurenemista. Terapeuttisten pitoisuuksien seuranta ja muiden P-gp:n substraattien annosten pienentämistä on harkittava annettaessa näitä substraatteja suun kautta samanaikaisesti kannabidiolin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kannabidiolivalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi kannabidiolivalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty äidille selvästi ylitä sen mahdollisesti aiheuttamaa riskiä sikiölle.

Imetys

Kannabidiolivalmisteen ja sen metaboliittien esiintymisestä rintamaidossa, hoidon vaikutuksesta imetettävään lapseen ja hoidon vaikutuksesta maidoneritykseen ei ole kliinistä tietoa.

Eläintutkimuksissa imetyksen yhteydessä on todettu toksikologisia muutoksia, kun emolle annettiin kannabidiolia (ks. kohta 5.3).

Kannabidiolivalmisteen erittymistä ihmisen rintamaitoon ei ole tutkittu. Kannabidioli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja siirtyy todennäköisesti vapaasti plasmasta maitoon, joten varmuuden vuoksi rintaruokinta on lopetettava hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Kannabidiolivalmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

Suun kautta annettujen enintään 150 mg/kg/vrk kannabidioliannosten ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kannabidiolivalmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa uneliaisuutta ja sedaatiota (ks. kohta 4.4). Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes potilaan kokemus hoidosta riittää sen arviointiin, huonontaako hoito näitä kykyjä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kannabidiolivalmisteen käytön yhteydessä suositellulla annoksella 10–25 mg/kg/vrk ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan alla.

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat uneliaisuus (23 %), ruokahalun heikentyminen (21 %), ripuli (20 %), kuume (16 %), oksentelu (12 %) ja uupumus (10 %).

Yleisimmät syyt hoidon lopettamiseen olivat transaminaasiarvojen nousu (2 %), uneliaisuus (2 %) ja ruokahalun heikentyminen (1 %).

Haittavaikutustaulukko

Kannabidiolivalmisteen käytön yhteydessä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokittain ja yleisyysluokittain.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Keuhkokuume ^a
		Virtsatieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Hemoglobiiniarvon pieneneminen
		Hematokriittiarvon pieneneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Ärtynisyys
		Aggressio
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus ^a
	Yleinen	Letargia
		Kouristuskohdaukset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
		Oksentelu
	Yleinen	Pahoinvointi
Maksa ja sappi	Yleinen	ASAT-arvon nousu
		ALAT-arvon nousu
		GGT-arvon nousu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Veren kreatiniiniarvon suureneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume
		Uupumus
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku

^a Yhdistelmätermi: **Keuhkokuume:** Keuhkokuume, RSV-keuhkokuume, mykoplasma-keuhkokuume, adenoviruskeuhkokuume, viruskeuhkokuume, aspiraatiopneumonia; **Uneliaisuus:** Uneliaisuus, sedaatio.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksasoluvaurio

Kannabidiolihoito voi aiheuttaa annosriippuvaista ALAT- ja ASAT-arvojen nousua (ks. kohta 4.4).

LGS- ja DS-potilailla (annokset 10 tai 20 mg/kg/vrk) sekä TSC-potilailla (annos 25 mg/kg/vrk) tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ALAT-arvon nousun (yli 3 x ULN) ilmaantuvuus oli kannabidiolihoitoa saaneessa ryhmässä 12 % ja lumeryhmässä < 1 %.

Alle 1 %:lla kannabidiolihoitoa saaneista potilaista todettiin ALAT- tai ASAT-arvon nousua tasolle > 20 x ULN. Kannabidiolihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt transaminaasiarvojen nousutapauksia, joiden yhteydessä potilas otettiin sairaalahoitoon.

Maksasoluvaurion riskitekijät

Samanaikainen valproaatti- tai klobatsaamihoito, kannabidioliannos ja lähtötilanteessa koholla olevat transaminaasiarvot

Samanaikainen valproaatti- tai klobatsaamihoito

Kannabidiolihoitoa saaneilla potilailla, jotka saivat annoksia 10, 20 ja 25 mg/kg/vrk, ALAT-arvon nousun (yli 3 x ULN) ilmaantuvuus oli 23 % potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti sekä valproaattia että klobatsaamia; 19 % potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti valproaattia (ilman klobatsaamia); 3 % potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti klobatsaamia (ilman valproaattia); ja 3 % potilailla, jotka eivät käyttäneet kumpaakaan lääkevalmistetta.

Annos

ALAT-arvon nousua (yli 3 x ULN) ilmoitettiin 15 %:lla potilaista, joiden kannabidioliannos oli 20 tai 25 mg/kg/vrk, ja 3 %:lla potilaista, joiden kannabidioliannos oli 10 mg/kg/vrk.

ALAT-arvon nousun riski oli suurempi, jos käytetty annos oli suurempi kuin kontrolloidussa tutkimuksessa TSC:n yhteydessä annettu 25 mg/kg/vrk.

Lähtötilanteessa koholla olevat transaminaasiarvot

Kontrolloiduissa tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) potilailla, joiden kannabidioliannos oli 20 tai 25 mg/kg/vrk, hoidon aikana ilmenneiden ALAT-arvon nousujen (yli 3 x ULN) esiintymistiheys oli 29 % (80 % näistä potilaista käytti valproaattia), jos ALAT-arvo ylitti lähtötilanteessa ULN-arvon, ja 12 % (89 % näistä potilaista käytti valproaattia), jos ALAT-arvo oli lähtötilanteessa normaalialueella. Kun kannabidioliannos oli 10 mg/kg/vrk, ALAT-arvon nousua (yli 3 x ULN) esiintyi kaikkiaan 5 %:lla potilaista (kaikki nämä potilaat käyttivät valproaattia), joiden ALAT-arvo ylitti lähtötilanteessa ULN-arvon, ja 3 %:lla potilaista (kaikki nämä potilaat käyttivät valproaattia), joiden ALAT-arvo oli lähtötilanteessa normaalialueella.

Uneliaisuus ja sedaatio

Uneliaisuus- ja sedaatiotapahtumia (mukaan lukien letargia) on havaittu kannabidiolihoitoon yhteydessä kontrolloiduissa tutkimuksissa (ks. kohta 4.4) LGS-, DS- ja TSC-potilailla, mukaan lukien 29 %:lla kannabidiolilla hoidetuista potilaista (30 %:lla potilaista, jotka käyttivät kannabidiolia annoksella 20 tai 25 mg/kg/vrk, ja 27 %:lla potilaista, jotka käyttivät kannabidiolia annoksella 10 mg/kg/vrk). Näitä haittavaikutuksia havaittiin useammin käytettäessä suurempia annoksia kuin annosta 25 mg/kg/vrk kontrolloidussa TSC-tutkimuksessa. Uneliaisuutta ja sedaatiota (mukaan lukien letargia) esiintyi enemmän niillä potilailla, jotka saivat samanaikaisesti klobatsaamia (43 %:lla kannabidiolilla hoidetuista potilaista, jotka saivat klobatsaamia, verrattuna 14 %:iin kannabidiolilla hoidetuista potilaista, jotka eivät saaneet klobatsaamia).

Kohtaukset

TSC-potilaita koskevassa kontrolloidussa tutkimuksessa kohtausten pahenemiseen liittyvien haittatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi käytettäessä suurempia annoksia kuin annosta 25 mg/kg/vrk. Vaikka selvää kaavaa ei varmistettu, haittatapahtumissa todettiin kohtausten esiintymistiheyden tai intensiteetin lisääntymistä tai uudentyyppisiä kohtauksia. Kohtausten pahenemiseen liittyvien haittatapahtumien esiintymistiheys oli 11 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 25 mg/kg/vrk, ja 18 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli suurempi kuin 25 mg/kg/vrk, verrattuna 9 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Painon lasku

Kannabidioli voi aiheuttaa painon laskua tai vähentää painon nousua (ks. kohta 4.4). LGS-, DS- ja TSC-potilailla painon lasku vaikutti liittyvän annokseen; painon laskua ≥ 5 % todettiin 21 %:lla potilaista, joiden kannabidioliannos oli 20 tai 25 mg/kg/vrk, ja 7 %:lla potilaista, joiden kannabidioliannos oli 10 mg/kg/vrk. Joissain tapauksissa painon laskua ilmoitettiin haittatapahtumana (ks. taulukko 3 edellä). Ruokahalun heikkeneminen ja painon lasku voivat vähentää pituuskasvua hieman.

Ripuli

Kannabidioli voi aiheuttaa annosriippuvaista ripulia. Kontrolloiduissa LGS- ja DS-potilaita tarkastelleissa tutkimuksissa ripulin esiintymistiheys oli 13 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 10 mg/kg/vrk, ja 21 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 20 mg/kg/vrk, verrattuna 10 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla. Kontrolloidussa TSC-potilaita tarkastelleissa tutkimuksissa ripulin esiintymistiheys oli 31 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 25 mg/kg/vrk, ja 56 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli suurempi kuin 25 mg/kg/vrk, verrattuna 25 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa ripulia esiintyi ensimmäisen kerran tyypillisesti 6 ensimmäisen kannabidiolihoitoviikon aikana. Ripulin mediaanikesto oli 8 päivää. Ripuli johti kannabidioliannoksen pienentämiseen 10 %:lla potilaista, tilapäiseen annon keskeyttämiseen 1 %:lla potilaista ja hoidon lopettamiseen 2 %:lla potilaista.

Veriarvojen poikkeavuudet

Kannabidioli voi aiheuttaa hemoglobiiniarvon ja hematokriittiarvon laskua. LGS-, DS- ja TSC-potilailla tutkimuksissa hemoglobiiniarvon keskiarvon alenema lähtötilanteesta hoidon loppuun mennessä oli kannabidiolihoitoa saaneilla $-0,36$ g/dl (annokset 10, 20 tai 25 mg/kg/vrk). Myös hematokriittiarvon todettiin laskevan vastaavasti; keskiarvon muutos oli kannabidiolihoitoa saaneilla $-1,3$ %.

Kannabidiolihoitoa saaneista 27 %:lle LGS- ja DS-potilaista ja 38 %:lle TSC-potilaista (25 mg/kg/vrk) kehittyi uusi laboratoriomäärityksin todettu anemia tutkimuksen aikana (määritelmä: hemoglobiinipitoisuus oli lähtötilanteessa normaali, ja myöhemmin ilmoitettiin normaalialueen alarajan alittava arvo).

Kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Kannabidioli voi aiheuttaa seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista. Mekanismia ei ole vielä selvitetty. Terveillä aikuisilla ja LGS-, DS- ja TSC-potilailla toteutetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa todettiin 2 viikon kuluessa Epidyolex-hoidon aloittamisesta seerumin kreatiniinipitoisuuden suurentuvan noin 10 %. Suureneminen oli terveillä aikuisilla korjautuvaa. LGS-, DS- ja TSC-potilailla toteutetuissa tutkimuksissa ei arvioitu muutosten korjautuvuutta.

Keuhkokuume

Keuhkokuumetapahtumia on havaittu kannabidiolihoitoa koskeneissa kontrolloiduissa tutkimuksissa LGS-, DS- ja TSC-potilailla. Niitä esiintyi 6 %:lla kannabidiolihoitoa saaneista potilaista; lumelääkettä saaneilla osuus oli 1 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Suositteluja terapeuttisia annoksia suuremmista annoksista on niukasti kokemusta. Terveillä aikuisilla tutkittavilla, jotka ottivat 6 000 mg:n kerta-annoksen (vastaa yli 85 mg/kg:n annosta 70 kg painavalle aikuiselle), ilmoitettiin lievää ripulia ja uneliaisuutta. Nämä haittavaikutukset korjautuivat, kun tutkimus päättyi.

Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen yhteydessä potilaan vointia on seurattava ja hänelle on annettava asianmukaista oireenmukaista hoitoa, johon kuuluu elintoimintojen seuranta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX24

Vaikutusmekanismi

Kannabidiolin antikonvulsanttivaikutuksen tarkkaa mekanismia ihmisellä ei tunneta. Kannabidiolin antikonvulsanttivaikutus ei välity kannabinoidireseptorien kautta. Kannabidioli vähentää neuronien yliarthyvyyttä moduloimalla solunsisäistä kalsiumpitoisuutta GPR55-reseptorin (G-proteiinikytkentäinen reseptori 55) ja TRPV-1-kanavan (transient receptor potential vanilloid 1) kautta sekä moduloimalla adenosinivälitteistä signaalintia estämällä adenosinin soluunottoa ENT-1-kuljettajaproteiinin (equilibrative nucleoside transporter-1) kautta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kannabidiolin ja klobatsaamin kaksisuuntainen farmakokineettinen yhteisvaikutus, joka johtaa kannabidiolin aktiivisen metaboliitin 7-OH-CBD:n pitoisuuden suurenemiseen noin 1,5-kertaiseksi ja klobatsaamin aktiivisen metaboliitin N-CLB:n pitoisuuden suurenemiseen noin 3-kertaiseksi verenkierrassa (ks. kohdat 4.5, 5.1 ja 5.2), saattaa aiheuttaa potilaalle additiivisen antikonvulsanttivaikutuksen.

Kliininen teho

Lisälääkkeenä potilailla, joilla on Lennox-Gastautin oireyhtymä (LGS)

Kannabidiolivalmisteen tehoa lisälääkkeenä Lennox-Gastautin oireyhtymään (LGS) liittyvien epilepsia-kohtausten hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (GWPCARE3- ja GWPCARE4-tutkimukset). Kumpaankin tutkimukseen kuului 4-viikkoinen lähtötasovaihe, 2-viikkoinen titrausvaihe ja 12-viikkoinen ylläpitovaihe. Tutkimuspopulaation ikäkeskiarvo oli 15 vuotta ja 94 %:lla tutkittavista oli tutkimuksen aikana samanaikaisesti käytössä vähintään 2 muuta epilepsialääkettä. Yleisimmin käytettyjä samanaikaisia epilepsialääkkeitä (> 25 %:lla potilaista) olivat molemmissa tutkimuksissa valproaatti, klobatsaami, lamotrigiini, levetirasetaami ja rufinamidi. Noin 50 % potilaista sai

samanaikaisesti klobatsaamia. Valtaosa potilaista, jotka eivät saaneet klobatsaamia, oli aiemmin saanut klobatsaamihoitoa ja lopettanut hoidon myöhemmin.

Ensisijainen päätetapahtuma oli 28 päivää kohti lasketun kaatumiseen johtaneiden kohtausten (drop seizures) määrän prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta hoitovaiheen aikana kannabidioliryhmässä verrattuna lumeryhmään. Kaatumiseen johtaneiksi kohtaauksiksi määriteltiin atoniset, tooniset tai toonis-klooniset kohtaukset, jotka johtivat tai olisivat voineet johtaa kaatumiseen tai vammaan. Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, joilla kaatumiseen johtaneiden kohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %; kohtausten kokonaistiheyden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta; ja tutkittavan / hoitavan henkilön yleisarvio muutoksesta (Subject/Caregiver Global Impression of Change) viimeisellä käynnillä.

Alaryhmäanalyysijä tehtiin monien tekijöiden perusteella, myös samanaikaisesti käytössä olevien epilepsialääkkeiden perusteella. Klobatsaamia käyttäneiden ja käyttämättömien potilaiden tuloksia vertailevan alaryhmäanalyysin tulokset viittasivat siihen, että kannabidioli hoitovaikutukseen liittyy tällä hetkellä residuaalista tilastollista epävarmuutta potilailla, jotka eivät käytä klobatsaamia. Tehoa ei ole varmistettu kyseisessä populaatiossa.

Taulukossa 4 esitetään yhteenveto ensisijaisesta päätetapahtumasta eli kaatumiseen johtaneiden kohtausten prosentuaalisesta vähenemisestä lähtötilanteeseen verrattuna ja tärkeimmistä toissijaisista muuttujista eli niiden potilaiden osuudesta, joilla kaatumiseen johtaneiden kohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %, sekä näitä tulosmuuttujia koskevan alaryhmäanalyysin tuloksista potilailla, jotka saivat samanaikaista klobatsaamihoitoa.

Taulukko 4: LGS-tutkimusten ensisijaiset tulosmuuttujat, tärkeimmät toissijaiset ≥ 50 %:n vasteen saavuttaneita koskevat tulosmuuttujat ja alaryhmäanalyysi

		Koko populaatio	N	Klobatsaamia käyttävien alaryhmä	N
KAATUMISEEN JOHTANEITA KOHTAUKSIA 28 PÄIVÄN JAKSOLLA					
Prosentuaalinen vähenemä lähtötilanteesta^a					
GWPCARE3	Lume	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/vrk	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/vrk	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Lume	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/vrk	43,9 %	86	62,4 %	42
Ero tai prosentuaalinen vähenemä lumeeseen verrattuna (95 % lv), p-arvo^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/vrk	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %; 49,2 %) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/vrk	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %; 66,8 %) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/vrk	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %; 59,6 %) p < 0,0001 ^c	
KAATUMISEEN JOHTANEIDEN KOHTAUSTEN VÄHENEMÄ ≥ 50 % (VASTEANALYYSI)					
≥ 50 %:n vasteen saavuttaneiden prosenttiosuus, p-arvo^d					
GWPCARE3	Lume	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/vrk	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/vrk	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Lume	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/vrk	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140 ^c	42

Lv = 95 % luottamusväli.

^a Koko populaation tiedot on esitetty prosentuaalisena mediaanivähenemänä lähtötilanteesta.

Klobatsaamia käyttäneiden alaryhmän tiedot on esitetty prosenttiosuuden vähenemänä lähtötilanteesta negatiivisen binomiregressioanalyysin perusteella arvioituna.

^b Koko populaation tiedot on esitetty Wilcoxonin järjestyssummatestillä arvioituna eron mediaanina ja p-arvona. Klobatsaamia käyttäneiden alaryhmän tiedot on arvioitu negatiivisen binomiregressioanalyysin perusteella.

^c Nimellinen p-arvo.

^d Kokonais-p-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszel-testiin; klobatsaamia käyttäneiden alaryhmän nimelliset p-arvot perustuvat logistiseen regressioanalyysiin.

Muut toissijaiset tulosmuuttujat samanaikaista klobatsaamihoitoa saaneiden potilaiden alaryhmässä

Kannabidiolihoitoon liittyi kummassakin tutkimuksessa niiden tutkittavien prosenttiosuuden suureneminen, joilla kaatumiseen johtaneet kohtaukset vähenivät vähintään 75 % hoitovaiheen aikana (11 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 10 mg/kg/vrk, 31-36 % potilailla, joiden kannabidioliannos oli 20 mg/kg/vrk, ja 3-7 % lumetta saaneilla).

Kummassakin tutkimuksessa kohtauksen prosentuaalisen kokonaismäärän mediaani pieneni kannabidioli saaneilla potilailla enemmän kuin lumetta saaneilla (53 % 10 mg/kg/vrk-ryhmässä, 64-66 % 20 mg/kg/vrk-ryhmässä, 25 % kussakin lumeryhmässä; p = 0,0025 10 mg/kg/vrk-ryhmässä ja p < 0,0001 kussakin 20 mg/kg/vrk-ryhmässä vs. lumeryhmä).

Hoitavien henkilöiden ja potilaiden ilmoittamassa, viimeisellä käynnillä Global Impression of Change -pistemäärällä mitatussa yleisillassa esiintyi runsaampaa kohentumista molempien kannabidioliannosten yhteydessä (76 %:lla 10 mg/kg/vrk-ryhmässä, 80 %:lla kussakin 20 mg/kg/vrk-ryhmässä, 31-46 %:lla lumeryhmässä; 10 mg/kg/vrk-ryhmässä $p = 0,0005$ vs. lumeryhmä, 20 mg/kg/vrk-ryhmässä $p < 0,0001$ ja $p 0,0003$ vs. lumeryhmä).

Kannabidiolihoiton yhteydessä niiden päivien määrä, joina ei esiintynyt kaatumiseen johtaneita kohtauksia, suureni lumehoitoon verrattuna kunkin tutkimuksen hoitovaiheen aikana; muutos vastasi 3,3 päivää 28 päivän jaksolla (10 mg/kg/vrk) ja 5,5-7,6 päivää 28 päivän jaksolla (20 mg/kg/vrk).

Lisälääkkeenä potilailla, joilla on Dravet'n oireyhtymä

Kannabidiolivalmisteen tehoa lisälääkkeenä Dravet'n oireyhtymään (DS) liittyvien epilepsia-kohtausten hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (GWPCARE2- ja GWPCARE1-tutkimukset). Kumpaankin tutkimukseen kuului 4-viikkoinen lähtötasovaihe, 2-viikkoinen titrausvaihe ja 12-viikkoinen ylläpito-vaihe. Tutkimuspopulaation ikäkeskiarvo oli 9 vuotta ja 94 %:lla tutkittavista oli tutkimuksen aikana samanaikaisesti käytössä vähintään 2 muuta epilepsialääkettä. Yleisimmin käytettyjä samanaikaisia epilepsialääkkeitä (> 25 %:lla potilaista) olivat molemmissa tutkimuksissa valproaatti, klobatsaami, stiripentoli ja levetirasetami. Noin 65 % potilaista sai samanaikaisesti klobatsaamia. Valtaosa potilaista, jotka eivät saaneet klobatsaamia, oli aiemmin saanut klobatsaamihoitoa ja lopettanut hoidon myöhemmin.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kouristuskohtausten esiintymistiheyden muutos hoitovaiheen aikana (päivästä 1 arviointikelpoisen vaiheen loppuun asti) verrattuna lähtötilanteeseen (GWPCARE2) ja 28 päivää kohti lasketun kouristuskohtausten määrän prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (GWPCARE1) kannabidioliryhmissä verrattuna lumelääkkeeseen. Kouristuskohtauksiksi määriteltiin atonisit, tooniset, klooniset ja toonis-klooniset kohtaukset. GWPCARE2-tutkimuksen tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, joilla kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %; kohtausten kokonaistiheyden muutos; ja hoitavan henkilön yleisarvio muutoksesta (Caregiver Global Impression of Change) viimeisellä käynnillä. GWPCARE1-tutkimuksen tärkeä toissijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %.

Alaryhmäanalyysejä tehtiin monien tekijöiden perusteella, myös samanaikaisesti käytössä olevien epilepsialääkkeiden perusteella. Klobatsaamia käyttäneiden ja käyttämättömien potilaiden tuloksia vertailevan alaryhmäanalyyysin tulokset viittasivat siihen, että kannabidiolin hoitovaikutukseen liittyy tällä hetkellä residuaalista tilastollista epävarmuutta potilailla, jotka eivät käytä klobatsaamia. Tehoa ei ole varmistettu kyseisessä populaatiossa.

Taulukossa 5 esitetään yhteenveto ensisijaisesta päätetapahtumasta eli kouristuskohtausten prosentuaalisesta vähenemisestä lähtötilanteeseen verrattuna ja tärkeimmistä toissijaisista muuttujista eli niiden potilaiden osuudesta, joilla kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %, sekä näitä tulostuuttajia koskevan alaryhmäanalyyysin tuloksista potilailla, jotka saivat samanaikaista klobatsaamihoitoa.

Taulukko 5: DS-tutkimusten ensisijaiset tulostulokset, tärkeimmät toissijaiset ≥ 50 %:n vasteen saavuttaneita koskevat tulostulokset ja alaryhmäanalyysi

		Koko populaatio	N	Klobatsaamia käyttävien alaryhmä	N
KOURISTUSKOHTAUKSIA 28 PÄIVÄN JAKSOLLA					
Prosentuaalinen vähenemä lähtötilanteesta^a					
GWPCARE2	Lume	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/vrk	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/vrk	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Lume	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/vrk	38,9 %	61	53,6 %	40
Ero tai prosentuaalinen vähenemä lumeeseen verrattuna (95 % lv), p-arvo^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/vrk	29,8 %		37,4 %	
		(8,4 %; 46,2 %)		(13,9 %; 54,5 %)	
		p = 0,0095		p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/vrk	25,7 %		30,8 %	
		(2,9 %; 43,2 %)		(3,6 %; 50,4 %)	
		p = 0,0299		p = 0,0297 ^c	
	20 mg/kg/vrk	22,8		42,8 %	
		(5,4, 41,1)		(17,4 %; 60,4 %)	
		p = 0,0123		p = 0,0032 ^c	
KOURISTUSKOHTAUSTEN VÄHENEMÄ ≥ 50 % (VASTEANALYYSI)					
≥ 50 %:n vasteen saavuttaneiden prosenttiosuus, p-arvo^d					
GWPCARE2	Lume	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/vrk	43,9 %	66	55,6 %	45
		p = 0,0332		p = 0,0623 ^c	
	20 mg/kg/vrk	49,3 %	67	62,5 %	40
		p = 0,0069		p = 0,0130 ^c	
GWPCARE1	Lume	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/vrk	42,6 %	61	47,5 %	40
		p = 0,0784		p = 0,0382 ^c	

Lv = 95 % luottamusväli.

^a GWPCARE1-tutkimuksen kokonaistiedot on esitetty prosentuaalisena mediaanivähennyksenä lähtötilanteesta. GWPCARE2-tutkimuksen ja klobatsaamia käyttävien alaryhmän tiedot on esitetty prosenttiosuuden vähennyksenä lähtötilanteesta negatiivisen binomiregressioanalyysin perusteella arvioituna.

^b GWPCARE1-tutkimuksen kokonaistiedot on esitetty Wilcoxonin järjestyssummatestillä arvioituna eron mediaanina ja p-arvona. GWPCARE2-tutkimuksen ja klobatsaamia käyttävien alaryhmän tiedot on arvioitu negatiivisen binomiregressioanalyysin perusteella.

^c Nimellinen p-arvo.

^d Kokonais-p-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszel-testiin; klobatsaamia käyttävien alaryhmän nimellinen p-arvo perustuu logistiseen regressioanalyysiin.

Muut toissijaiset tulostulokset samanaikaista klobatsaamihoitoa saaneiden potilaiden alaryhmässä

Kannabidiolihoitoon liittyi kummassakin tutkimuksessa niiden tutkittavien prosenttiosuuden suureneminen, joilla kouristuskohtaukset vähenivät vähintään 75 % hoitovaiheen aikana (36 % kannabidioli 10 mg/kg/vrk -ryhmässä, 25 % kussakin kannabidioli 20 mg/kg/vrk -ryhmässä ja 10-13 % lumetta saaneilla).

Kummassakin tutkimuksessa kohtausten prosentuaalinen kokonaismäärä pieneni kannabidiolia saaneilla potilailla enemmän kuin lumetta saaneilla (66 % 10 mg/kg/vrk-ryhmässä, 54-58 %

20 mg/kg/vrk-ryhmässä, 27-41 % lumeryhmässä; 10 mg/kg/vrk-ryhmässä $p = 0,0003$ vs. lumeryhmä, 20 mg/kg/vrk-ryhmässä $p = 0,0341$ ja $p = 0,0211$ vs. lumeryhmä).

Hoitavien henkilöiden ja potilaiden ilmoittamassa, viimeisellä käynnillä Global Impression of Change -pistemäärällä mitatussa yleisilassa esiintyi runsaampaa kohentumista molempien kannabidioliannosten yhteydessä (73 %:lla 10 mg/kg/vrk-ryhmässä, 62-77 %:lla 20 mg/kg/vrk-ryhmässä, 30-41 %:lla lumeryhmässä; 10 mg/kg/vrk-ryhmässä $p = 0,0009$ vs. lumeryhmä, 20 mg/kg/vrk-ryhmässä $p = 0,0018$ ja $p = 0,0136$ vs. lumeryhmä).

Kannabidiolihoiton yhteydessä kouristuskohtauksettomien päivien määrä suureni lumehoitoon verrattuna kunkin tutkimuksen hoitovaiheen aikana; muutos vastasi 2,7 päivää 28 päivän jaksolla (10 mg/kg/vrk) ja 1,3-2,2 päivää 28 päivän jaksolla (20 mg/kg/vrk).

Aikuispotilaat

GWPCARE2- ja GWPCARE1-tutkimusten DS-populaatio koostui lähinnä lapsipotilaista, ja mukana oli vain 5 aikuista, 18 vuoden ikäistä potilasta (1,6 %). Aikuisista DS-potilaista saatiin siis vain niukasti teho- ja turvallisuustietoa.

Annosvaste

LGS- ja DS-tutkimuksissa annostusten 10 mg/kg/vrk ja 20 mg/kg/vrk välillä ei ollut johdonmukaista annosvastetta, joten kannabidioli on titrattava alkuvaiheessa suositeltuun ylläpitoannokseen 10 mg/kg/vrk (ks. kohta 4.2). Yksittäisillä potilailla voidaan harkita titrausta enintään enimmäisannokseen 20 mg/kg/vrk hyöty-riskisuhteen perusteella (ks. kohta 4.2).

Tiedot avoimista tutkimuksista

Molemmista satunnaistetuista LGS-tutkimuksista 99,5 % tutkimuksen loppuun suorittaneista potilaista ($N = 366$) otettiin pitkäaikaiseen, avoimeen jatkotutkimukseen (GWPCARE5). Samanaikaista klobatsaamihoitoa 37-48 viikon ajan saaneiden LGS-potilaiden alaryhmässä ($N = 168$) kaatumiseen johtaneiden kohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanipienenemä lähtötilanteesta oli 71 % viikoilla 1-12 ($N = 168$) ja tulos säilyi viikkojen 37-48 ajan, jolloin kaatumiseen johtaneiden kohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanipienenemä lähtötilanteesta oli 62 %.

Molemmista satunnaistetuista DS-tutkimuksista 97,7 % tutkimuksen loppuun suorittaneista potilaista ($N = 315$) otettiin GWPCARE5-tutkimukseen. Samanaikaista klobatsaamihoitoa 37-48 viikon ajan saaneiden DS-potilaiden alaryhmässä ($N = 148$) kouristuskohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanipienenemä lähtötilanteesta oli 64 % viikoilla 1-12 ($N = 148$) ja tulos säilyi viikkojen 37-48 ajan, jolloin kouristuskohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanipienenemä lähtötilanteesta oli 58 %.

Lisälääkkeenä potilailla, joilla on tuberoosiskleroosi (TSC)

Kannabidiolivalmisteen (25 ja 50 mg/kg/vrk) tehoa lisälääkkeenä tuberoosiskleroosiin liittyvien epilepsia-kohtausten hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (GWPCARE6). Tutkimukseen kuului 4-viikkoinen lähtötasovaihe, 4-viikkoinen titrausvaihe ja 12-viikkoinen ylläpitovaihe (16 viikon hoito- ja ensisijainen arviointivaihe).

Tutkimuspopulaation ikäkeskiarvo oli 14 vuotta, ja kaikilla potilailla yhtä lukuun ottamatta oli tutkimuksen aikana samanaikaisesti käytössä vähintään yksi muu epilepsialääke. Yleisimmin käytettyjä samanaikaisia epilepsialääkkeitä (> 25 %:lla potilaista) olivat valproaatti (45 %), vigabatriini (33 %), levetirasetami (29 %) ja klobatsaami (27 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten määrän muutos hoitovaiheen aikana (ylläpitohoito ja titraus) verrattuna lähtötilanteeseen kannabidioliryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen. Tuberoosiskleroosiin liittyviksi kouristuskohtauksiksi määriteltiin motoriset fokaalikohtaukset ilman tajunnan tai tietoisuuden heikkenemistä; fokaalikohtaukset, joihin liittyi tajunnan tai tietoisuuden heikkenemistä; fokaalikohtaukset, jotka etenivät molemminpuolisiksi

yleistyneiksi kouristuskohtauksiksi sekä yleistyneet kohtaukset (toonis-klooniset, tooniset, klooniset tai atoniset kohtaukset). Tärkeitä toissijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, joilla tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %, tutkittavan / hoitavan henkilön yleisarvio muutoksesta (Subject/Caregiver Global Impression of Change) viimeisellä käynnillä sekä kohtausten kokonaisesiintymistiheyden muutos prosentteina lähtötilanteesta.

Kannabidioliannoksella 50 mg/kg/vrk osoitettiin olevan samantasoinen kohtauksia vähentävä vaikutus kuin annoksella 25 mg/kg/vrk. Tähän annokseen liittyi kuitenkin haittavaikutusten määrän lisääntyminen verrattuna annokseen 25 mg/kg/vrk, minkä takia suositeltu enimmäisannos on 25 mg/kg/vrk.

Taulukossa 6 esitetään yhteenveto ensisijaisesta päätetapahtumasta (tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten prosentuaalinen vähenemä lähtötilanteeseen verrattuna), ja tärkeästä toissijaisesta muuttujasta (niiden potilaiden osuus, joilla tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni vähintään 50 %) käytettäessä suositeltua enimmäisannosta 25 mg/kg/vrk.

Taulukko 6: TSC-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja ja tärkeä toissijainen ≥ 50 %:n vasteen saavuttaneita koskeva tulosmuuttuja (koko potilaspopulaatio)

	<i>Tutkimus</i> GWPCARE6	
	Kannabidioli 25 mg/kg/vrk (n = 75)	Lumelääke (n = 76)
<i>Ensisijainen päätetapahtuma – tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten prosentuaalinen vähenemä^a</i>		
<i>TSC:hen liittyvät kouristuskohtaukset</i>		
Prosentuaalinen vähenemä lähtötilanteesta	48,6 %	26,5 %
<i>Prosentuaalinen vähenemä verrattuna lumelääkkeeseen</i>		
95 %:n lv	30,1 %	
P-arvo	13,9 %, 43,3 %	
	0,0009	
<i>Tärkeä toissijainen päätetapahtuma – ≥ 50 %:n VÄHENEMÄ TSC:hen liittyvissä kouristuskohtauksissa (VASTEANALYYSI)</i>		
Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla oli ≥ 50 %:n vähenemä	36 %	22,4 %
P-arvo ^b	0,0692	

Lv = 95 %:n luottamusväli.

^a GWPCARE6-tutkimuksen tiedot on esitetty prosentuaalisena vähenemänä lähtötilanteesta negatiivisen binomiregressioanalyysin perusteella arvioituna.

^b Kokonais-p-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszel-testiin.

Alaryhmäanalyysit klobatsaamia käytettäessä ja ilman klobatsaamia

GWPCARE6-tutkimuksessa klobatsaamia käytti samanaikaisesti 22,7 % TSC-potilaista ryhmässä 25 mg/kg/vrk ja 32,9 % lumelääkeryhmässä. Klobatsaamin käytön perusteella tehdyssä alaryhmäanalyysissä todettiin kannabidiolin antikonvulsivisen vaikutuksen lisääntymistä klobatsaamin käytön yhteydessä.

Negatiivisen binomiaalisen regressioanalyysin perusteella klobatsaamia samanaikaisesti saaneiden potilaiden alaryhmässä kannabidiolia 25 mg/kg/vrk saaneilla tuberoosiskleroosiin liittyvät kouristuskohtaukset vähenivät 61,1 % lähtötasosta ja lumelääkettä saaneilla 27,1 %. Lumelääkkeeseen

verrattuna kannabidioliin liittyi 46,6 %:n vähenemä (nimellinen $p = 0,0025$) tuberoosiskleroosiin liittyvissä kouristuskohtauksissa (95 %:n luottamusväli: 20,0 %, 64,4 %).

Negatiivisen binomiaalisen regressioanalyysin perusteella niiden potilaiden alaryhmässä, jotka eivät saaneet samanaikaista klobatsaamia, kannabidiolia 25 mg/kg/vrk saaneilla tuberoosiskleroosiin liittyvät kouristuskohtaukset vähenivät 44,4 % lähtötasosta ja lumelääkettä saaneilla 26,2 %. Lumelääkkeeseen verrattuna kannabidioliin liittyi 24,7 %:n vähenemä (nimellinen $p = 0,0242$) tuberoosiskleroosiin liittyvissä kouristuskohtauksissa (95 %:n luottamusväli: 3,7 %, 41,1 %).

Muut toissijaiset tulomuuttujat kannabidioliannoksella 25 mg/kg/vrk (koko potilaspopulaatio)

Kannabidiolia saaneiden ryhmässä oli prosentuaalisesti enemmän (16,0 %) potilaita, joilla tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten esiintymistiheys pieneni hoitovaiheen aikana vähintään 75 %, kuin lumelääkeryhmässä (0 %).

Kannabidiolia saaneiden ryhmässä oli prosentuaalisesti suurempi vähenemä kouristuskohtausten kokonaismäärässä (48,1 %) kuin plaseboryhmässä (26,9 %).

Hoitavat henkilöt ja potilaat ilmoittivat viimeisellä käynnillä mitatun Global Impression of Change -pistemäärän. Tilan kohentumista tapahtui 68,6 %:lla kannabidioliryhmässä ja 39,5 %:lla lumelääkeryhmässä.

Lumelääkkeeseen verrattuna kannabidiolin käyttöön liittyi sellaisten päivien määrän suureneminen hoitovaiheen aikana, jolloin potilailla ei ollut tuberoosiskleroosiin liittyviä kouristuskohtauksia; kouristusvapaita päiviä oli kannabidioliryhmässä 2,82 päivää enemmän kutakin 28 päivän jaksoa kohden.

Kannabidiolin vaikutusta tuberoosiskleroosiin liittyviin infantiilispasmeihin / epileptisiin spasmeihin ei ole selvitetty kokonaan.

Tiedot avoimista tutkimuksista

Niistä 201 potilaasta, jotka olivat mukana GWPCARE6-tutkimuksessa loppuun asti, 99,0 % (199 potilasta) otettiin mukaan avoimeen jatkotutkimukseen. Annoksen tyyppiarvojen mediaani oli 25 mg/kg/vrk, ja hoitovaiheen keston mediaani oli 90 viikkoa (vaihteluväli: 2,6–209 viikkoa). Avoimessa jatkotutkimuksessa tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanivähenemä lähtötilanteesta oli 54 % viikolla 1–12 ($N = 199$), ja tämä vaikutus säilyi viikolle 85–96 ($N = 98$) asti, jolloin tuberoosiskleroosiin liittyvien kouristuskohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen mediaanivähenemä lähtötilanteesta oli 75 %.

Väärinkäyttö

Ihmisillä toteutetussa väärinkäyttöpotentiaalia koskevassa tutkimuksessa kannabidiolivalmisteiden lyhytkestoinen anto ei-riippuvaisille aikuisille päihteiden viihdekäyttäjille hoitotasoisilla ja hoitotason ylittävillä annoksilla tuotti vähäisiä tuloksia positiivisilla subjektiivisilla mittareilla kuten Drug Liking- ja Take Drug Again -mittareilla. Dronabinoliin (synteettinen THC) ja alpratsolaamiin verrattuna kannabidiolivalmisteiden väärinkäyttöpotentiaali on pieni.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset kannabidiolivalmisteiden käytöstä LGS- ja DS-oireyhtymiin sekä tuberoosiskleroosiin liittyvien epilepsia-kohtausten hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

GWPCARE6-tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin TSC-potilaita, oli mukana kaikissa hoitoryhmissä yhteensä 8 iältään 1–2-vuotiaasta lasta. Vaikka tiedot ovat rajalliset, havaitut hoidon teho ja

siedettävyyys olivat samankaltaiset kuin mitä havaittiin 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, mutta tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei kuitenkaan ole varmistettu < 2-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kannabidioli kulkeutuu nopeasti plasmassa, ja plasman maksimipitoisuuksien saavuttamiseen kuluva aika on vakaassa tilassa 2,5–5 tuntia.

Lääkkeen vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 vuorokaudessa, kun valmistetta annetaan kahdesti vuorokaudessa ja pitoisuudet mitataan ennen annosta (C_{trough}). Vakaan tilan nopea saavuttaminen liittyy lääkkeen monivaiheiseen eliminaatioprofiiliin, jossa terminaalinen eliminaatio vastaa vain pientä osaa lääkkeen puhdistumasta.

Tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin terveitä vapaaehtoisia, kannabidiolivalmisteen anto (750 tai 1 500 mg) yhdessä runsasrasvaisen/runsasenergiaisen aterian kanssa suurensi imeytymisnopeutta ja imeytymisprosenttia (C_{max} suureni 5-kertaisesti ja AUC-arvo 4-kertaisesti) ja pienensi altistuksen kokonaisvaihtelua verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan terveillä vapaaehtoisilla. Vaikka vaikutus on hieman vähäisempi vähärasvaisen/vähäenergiisen aterian yhteydessä, altistuksen suureneminen on silti huomattavaa (C_{max} suureni 4-kertaisesti ja AUC-arvo 3-kertaisesti). Lisäksi kannabidiolin anto yhdessä lehmänmaidon kanssa suurensi C_{max} -arvoa noin 3-kertaisesti ja AUC-arvoa noin 2,5-kertaisesti. Kannabidiolin anto yhdessä alkoholin kanssa suurensi niin ikään altistusta kannabidiolille: AUC-arvo suureni 63 %.

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei rajoitettu kannabidioliannoksen ajoitusta ruoka-aikoihin nähden. Runsaasti rasvaa sisältävän aterian osoitettiin suurentavan kannabidiolin biologista hyötyosuutta potilailla (kolminkertaisesti). Tämä suureneminen oli kohtalainen, kun aterian ajoitus ei ollut täysin tiedossa, eli 2,2-kertainen suhteellisen biologisen hyötyosuuden suureneminen.

Kannabidiolin biologisen hyötyosuuden vaihtelun minimoimiseksi yksittäisellä potilaalla kannabidioli on annettava vakioituneesti suhteessa ruokaan; tämä koskee myös ketogeenista ruokavaliota (runsasrasvaisia aterioita), eli toisin sanoen Epidyolex pitää ottaa johdonmukaisesti joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Kun valmiste otetaan ruoan kanssa, pitäisi ruoan koostumuksen olla samanlainen, jos mahdollista.

Jakautuminen

In vitro > 94 % kannabidiolista ja sen faasin I metaboliiteista sitoutuu plasman proteiineihin, ja ensisijainen sitoutumiskohde on ihmisen seerumialbumiini.

Näennäinen jakautumistilavuus suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen oli terveillä vapaaehtoisilla suuri, 20 963–42 849 l, ja elimistön kokonaisvesimäärää suurempi. Tämä viittaa siihen, että kannabidioli jakautuu laajasti elimistöön.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kannabidiolin puoliintumisaika plasmassa oli 56–61 tuntia, kun valmistetta annettiin kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan terveille vapaaehtoisille.

Metabolia

Kannabidioli metaboloituu laajalti maksassa CYP450-entsyymien ja UGT-entsyymien välityksellä. Tärkeimmät kannabidiolin faasin I metaboliaan osallistuvat CYP450-isoformit ovat CYP2C19 ja CYP3A4. Kannabidiolin faasin II konjugaatioon osallistuvat UGT-isoformit ovat UGT1A7, UGT1A9 ja UGT2B7.

Terveillä henkilöillä toteutetuissa tutkimuksissa ei todettu merkittäviä eroja plasman kannabidiolialtistuksessa, kun keskitasoisia ja ultranopeita CYP2C19-metaboloijia verrattiin nopeisiin metaboloijiin.

Tavanomaisissa *in vitro* -kokeissa tunnistettuja faasin I metaboliitteja olivat 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD ja 6-OH-CBD (vähäinen kiertävä metaboliitti).

Toistuvien kannabidioliannosten jälkeen 7-OH-CBD-metaboliittia (joka on tehokas prekliinisessä epilepsiakohtausten mallissa) kiertää ihmisen plasmassa AUC-arvon perusteella pienempiä pitoisuuksina kuin kanta-aine kannabidiolia (~ 40 % CBD-altistuksesta).

Erittyminen

Kannabidiolin puhdistuma plasmasta on 1 500 mg:n kannabidiolikerta-annoksen jälkeen noin 1 111 l/h. Kannabidioli puhdistuu lähinnä maksassa ja suolessa tapahtuvan metabolian kautta ja erittyä ulosteeseen. Kanta-aineen puhdistuma munuaisteitse on vähäinen eliminaatioreitti.

Kannabidiolilla ei ole sellaisia yhteisvaikutuksia merkittävien munuaisten tai maksan kuljettajaproteiinien kanssa, jotka todennäköisesti johtaisivat merkittäviin lääkeaineinteraktioihin.

Lineaarisuus

Kannabidiolin $C_{\max}$ - ja AUC-arvot ovat terapeuttisella annosalueella (10–25 mg/kg/vrk) lähes suhteessa annokseen. Kerta-annoksen jälkeen altistus suurenee alueella 750–6 000 mg vähemmän kuin annosriippuvaisesti. Tämä viittaa siihen, että kannabidiolin imeytyminen voi olla saturoituvaa. Myös toistettu annostelu TSC-potilailla viittasi siihen, että imeytyminen on saturoituvaa käytettäessä suurempia annoksia kuin annosta 25 mg/kg/vrk.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iän, painon, sukupuolen ja etnisen taustan vaikutus

Populaatiofarmakokinetiikan analyysit osoittivat, että ikä, paino, sukupuoli ja etninen tausta eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi kannabidiolialtistukseen.

Iäkkäät

Kannabidiolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 74-vuotiailla koehenkilöillä.

Pediatriset potilaat

Kannabidiolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu < 2 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla.

Pieni joukko < 2 vuoden ikäisiä, hoitoresistenttiä epilepsiaa (mukaan lukien LGS, DS ja TSC) sairastavia potilaita on altistunut kannabidiolivalmisteelle kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Kannabidiolin $C_{\max}$ - ja AUC-arvoissa ei todettu muutoksia 200 mg:n kannabidiolikerta-annoksen annon jälkeen, kun lievää (CLcr 50–80 ml/min), keskivaikeaa (CLcr 30 – < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tietoja verrattiin potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali (CLcr > 80 ml/min). Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Kannabidiolin tai metaboliittien altistuksissa ei todettu muutoksia, kun lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville annettiin 200 mg:n kannabidiolikerta-annos.

Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla todettiin suuremmat plasman kannabidiolipitoisuudet (noin 2,5-5,2-kertaisesti suuremmat AUC-arvot kuin terveillä henkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali). Kannabidiolivalmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoiminta. Pienempää aloitusannosta suositellaan,

jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Annostitus toteutetaan kohdassa 4.2 kuvattavaan tapaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Lennox–Gastautin oireyhtymän yhteydessä

LGS-potilailla toteutettu populaatiofarmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) mallinnus viittasi siihen, että altistus on suhteessa tehoon tutkitulla kannabidioliannosalueella (0 [lume], 10 ja 20 mg/kg/vrk), kun mittarina on todennäköisyys saada kaatumiseen johtavien kohtausten esiintymistiheys pienenemään ≥ 50 %. Kannabidiolin johdetun AUC-arvon ja ≥ 50 %:n vasteen todennäköisyyden välillä oli merkitsevä positiivinen korrelaatio. Vasteprosenttianalyysissä todettiin altistus-vastesuhteen korrelaatio myös kannabidiolin aktiiviselle metaboliitille (7-OH-CBD). PK/PD-analyysi osoitti myös, että systeemiset kannabidiolialtistukset korreloivat joidenkin haittatapahtumien kanssa. Näitä olivat ASAT-arvon nousu, ALAT-arvon nousu, ripuli, uupumus, GGT-arvon nousu, ruokahaluttomuus, ihottuma ja uneliaisuus (ks. kohta 4.8). Klobatsaami (erillinen analyysi) oli merkitsevä kovariaatti, joka lisäsi GGT-arvon nousun todennäköisyyttä, vähensi ruokahaluttomuuden todennäköisyyttä ja lisäsi uneliaisuuden todennäköisyyttä.

Tuberoosiskleroosin yhteydessä

TSC-potilailla ei ole tehon päätetapahtumiin perustuvaa altistus-vastesuhdetta, sillä arvioidut annokset ovat annosvasteisen annosalueen- yläpäässä. Altistus-vastesuhde havaittiin kuitenkin 7-OH-CBD-metaboliitille suhteessa ASAT-arvon suurenemiseen. Muita farmakokineettis/farmakodynaamisia suhteita turvallisuuden päätetapahtumiin ei tunnistettu kannabidiolille tai sen metaboliiteille.

Lääkeaineinteraktiotutkimukset

Lääkeaineinteraktioiden arviointi in vitro

Kannabidioli on CYP3A4-, CYP2C19-, UGT1A7-, UGT1A9- ja UGT2B7-entsyymien substraatti. Kannabidioli voi estää CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C19:ää ja indusoida CYP2B6:ta terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Metaboliitti 7-COOH-CBD estää UGT1A1-, UGT1A4- ja UGT1A6-välitteistä toimintaa kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina *in vitro* (ks. kohta 4.5).

Kannabidiolilla ja sen 7-OH-CBD-metaboliitilla ei ole yhteisvaikutuksia munuaisten ja maksan merkittävien soluunoton kuljettajaproteiinien OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 ja OATP1B3 kanssa, joten oleellisia lääkeaineinteraktioita ei todennäköisesti esiinny. Kannabidioli ei ole aivojen soluunoton kuljettajaproteiinien OATP1A2 ja OATP2B1 substraatti eikä estäjä. Kannabidioli ja 7-OH-CBD eivät ole ulosvirtauskuljettajaproteiinien P-gp/MDR1, BCRP ja BSEP substraatteja eivätkä estäjiä *in vitro*. Everolimuusia koskevat *in vivo* -tiedot osoittavat, että kannabidioli voi vaikuttaa P-gp:n substraattien P-gp-välitteiseen ulosvirtaukseen suolessa (ks. kohta 4.5), mutta kannabidioli ei estänyt eikä indusoinut CYP3A4:n toimintaa midatsolaamilla toteutetussa *in vivo* -tutkimuksessa. 7-COOH-CBD-metaboliitti on P-gp/MDR1-substraatti ja voi estää BCRP-, OATP1B3- ja OAT3-toimintaa.

Lääkeaineinteraktioiden arviointi in vivo

Lääkeaineinteraktiotutkimukset epilepsialääkkeiden kanssa

Mahdollisia interaktioita kannabidiolivalmisteeseen (750 mg kahdesti vuorokaudessa terveillä vapaaehtoisilla ja 20 mg/kg/vrk potilailla) ja muiden epilepsialääkkeiden välillä arvioitiin lääkeaineinteraktiotutkimuksissa, jotka toteutettiin terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, sekä populaatiofarmakokinetiikan analyysissä, joka perustui LGS-potilaiden hoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa mitattuihin plasman lääkepitoisuuksiin.

Kannabidiolivalmisteen ja klobatsaamin yhdistelmä johti aktiivisen metaboliitin, N-desmetyyliklobatsaamin, altistuksen suurenemiseen ilman että sillä oli vaikutusta klobatsaamipitoisuuksiin. Klobatsaamin käyttö ei vaikuttanut merkittävästi kannabidiolialtistukseen, mutta yhdistelmän käyttö suurensi aktiivisen 7-OH-CBD-metaboliitin pitoisuuksia. Kannabidioliannoksen tai klobatsaamiannoksen muuttaminen voi siis olla tarpeen.

Kannabidiolin samanaikainen käyttö everolimuusin kanssa suurensi everolimuusialtistusta. Everolimuusin ja kannabidiolin samanaikaisessa käytössä voikin olla tarpeen muuttaa everolimuusin annosta ja seurata sen terapeuttisia pitoisuuksia.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto lääkeaineinteraktioista samanaikaisessa käytössä klobatsaamin, everolimuusin ja muiden epilepsialääkkeiden kanssa *in vivo*.

Taulukko 7: Lääkeaineinteraktiot kannabidiolivalmisteen ja samanaikaisesti käytettävien epilepsialääkkeiden välillä

Samanaikainen epilepsialääke	Epilepsialääkkeen vaikutus kannabidiolivalmisteseen	Kannabidiolivalmisteen vaikutus epilepsialääkkeeseen
Klobatsaami	Ei vaikutusta kannabidiolipitoisuuksiin. Yhteisvaikutus johti aktiivisen 7-OH-CBD-metaboliitin altistuksen suurenemiseen terveillä vapaaehtoisilla toteutetuissa tutkimuksissa. ^a	Ei vaikutusta klobatsaamipitoisuuksiin. Yhteisvaikutus johti metaboliitti N-desmetyyliklobatsaamin altistuksen suurenemiseen noin 3-kertaiseksi. ^b
Valproaatti	Ei vaikutusta CBD:hen tai sen metaboliitteihin.	Ei vaikutusta valproiinihapon altistukseen tai oletetusti maksatoksisen metaboliitin, 2-propyyli-4-pentenoinihapon (4-ene-VPA), altistukseen.
Stiripentoli	Ei vaikutusta kannabidiolipitoisuuksiin. Yhteisvaikutus johti aktiivisen 7-OH-CBD-metaboliitin $C_{\max}$ - ja AUC-arvojen pienenemiseen (noin 30 %) terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiapotilailla toteutetuissa tutkimuksissa.	Yhteisvaikutus johti $C_{\max}$ -arvon suurenemiseen noin 28 % ja AUC-arvon suurenemiseen noin 55 % terveillä vapaaehtoisilla toteutetussa tutkimuksessa ja $C_{\max}$ -arvon suurenemiseen 17 % ja AUC-arvon suurenemiseen 30 % potilailla toteutetussa tutkimuksessa.
Everolimuusi	Everolimuusin vaikutusta kannabidioliin ei ole arvioitu.	Kannabidiolin (12,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) ja everolimuusin (5 mg) samanaikainen käyttö suurensi everolimuusialtistusta noin 2,5-kertaisesti sekä $C_{\max}$ -arvon että AUC-arvon osalta terveillä vapaaehtoisilla toteutetussa tutkimuksessa.

^a AUC-arvon suureneman keskiarvo 47 % ja $C_{\max}$ -arvon suureneman keskiarvo 73 %.

^b $C_{\max}$ - ja AUC-arvojen perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutagenisuus ja karsinogeenisuus

Hiirillä toteutetussa karsinogeenisuustutkimuksessa kannabidioli-valmisteen (0 [vesi], 0 [vehikkeli], 30, 100 tai 300 mg/kg/vrk) anto suun kautta 2 vuoden ajan suurensi hyvänlaatuisten maksasoluadenoomien ilmaantuvuutta uroshiirillä kaikilla tutkituilla annoksilla ja naarashiirillä suurimmalla tutkitulla annoksella. Hiirillä suurimmalla arvioidulla annoksella havaitut

kannabidiolialtistukset plasmassa (AUC) olivat noin 3 kertaa suuremmat kuin ihmisen oletettu altistus suositellulla ihmisten enimmäisannoksella (MRHD) 25 mg/kg/vrk.

Rotilla toteutetussa 104 viikon pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa kannabidioli-valmiste (0 [vesi], 0 [vehikkeli], 15, 50 ja 150 mg/kg/vrk) anto suun kautta lisäsi fokaalisen Leydigin solujen hyperplasian ja Leydigin solujen adenooman ilmaantuvuuksia kaikilla urosten annostasoilla. Pienimmällä arvioidulla annoksella kannabidiolialtistukset plasmassa (AUC) olivat alle 1-kertaiset kliiniseen plasma-altistukseen nähden suositellulla ihmisten enimmäisannoksella (MRHD). Yksi leydiginsolukarsinoma ilmeni uroksella suurimmalla arvioidulla annoksella, joka vastaa 10-kertaista kliinistä altistusta suositellulla ihmisten enimmäisannoksella. Rotilla ilmenevien leydiginsolukasvainten katsotaan yleensä olevan vähämerkityksisiä ihmiselle.

Geenitoksisuustutkimuksissa ei ole havaittu kannabidiolin tai sen merkittävien ihmisperäisten metaboliittien mutageenisuutta tai klastogeenisuutta.

Lisääntymistoksisuus

Kannabidioli: Rotilla ei havaittu urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun annostaso oli enimmillään 250 mg/kg/vrk (noin 14-kertainen verrattuna ihmisen suurimpiin suositusannoksiin [25 mg/kg/vrk]).

Kannabidioli: Alkion- ja sikiönkehitystä koskevassa tutkimuksessa kaniineilla arvioitiin annoksia 50, 80 ja 125 mg/kg/vrk. Annostaso 125 mg/kg/vrk indusoi sikiöiden painon laskua, sikiöiden rakenteellisten variaatioiden lisääntymistä ja emoihin kohdistuvaa toksisuutta. Alkio- ja sikiötoksisuutta aiheuttamattomalla no observed adverse effect -annostasolla (NOAEL) kaniiniemion plasman kannabidiolialtistus oli pienempi kuin ihmisen altistus suositellulla ihmisten enimmäisannoksella (MRHD) 25 mg/kg/vrk.

Kannabidioli: Rotilla alkion- ja sikiönkehitystutkimuksessa arvioitiin annoksia 75, 150 tai 250 mg/kg/vrk. Suurilla annoksilla todettiin alkio- ja sikiökuolleisuutta; pienillä ja keskisuurilla annoksilla hoito ei vaikuttanut implantoituneiden alkioiden kuolemiin. NOAEL-annoksella emon plasman kannabidiolialtistus (AUC) oli noin 13 kertaa suurempi kuin ihmisen oletettu altistus suositellulla ihmisten enimmäisannoksella (MRHD) 25 mg/kg/vrk.

7-COOH-CBD: Alkion- ja sikiönkehitystä koskevassa tutkimuksessa rotilla arvioitiin 7-COOH-CBD-yhdisteen annoksia 25, 50 ja 100 mg/kg/vrk. Suurimmalla testatulla annoksella havaittiin alkion epämuodostumia ja rakenteellisia variaatioita. Muita lääkkeeseen liittyviä emoon tai kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei ilmennyt. Suurin alkio- ja sikiötoksisuuden kannalta haittavaikutuksettomaan annokseen rotilla liittyi emon plasman 7-COOH-CBD-altistus (AUC), joka oli noin 4 kertaa suurempi kuin ihmisen oletettu altistus suositellulla ihmisten enimmäisannoksella (MRHD) 25 mg/kg/vrk.

Kannabidioli: Pre- ja postnataalista kehitystä koskeva tutkimus toteutettiin rotilla annoksilla 75, 150 tai 250 mg/kg/vrk. Poikasilla todettiin kasvun vähenemistä, sukukypsyyden saavuttamisen hidastumista, käyttäytymisen muutoksia (vähentynyt aktiivisuus) ja urosten lisääntymiselinten kehitykseen (poikasten pienet kivekset aikuisiällä) ja hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia annostasolla $\geq$ 150 mg/kg/vrk. NOAEL-annoksella emon plasman kannabidiolialtistukset olivat noin 7-kertaiset verrattuna ihmisen altistukseen suositellulla ihmisten enimmäisannoksella (MRHD) 25 mg/kg/vrk.

7-COOH-CBD: Rotilla tehtiin pre- ja postnataalista kehitystä koskeva tutkimus 7-COOH-CBD-yhdisteen annoksilla 20, 40 tai 75 mg/kg/vrk. Näiden annosten antaminen oli hyvin siedettyä, eikä haittavaikutuksia havaittu emoeläimillä eikä seuraavilla jälkeläisillä aikuisuuteen mennessä. Pre- ja postnataalisesta kehitystoksisuuden kannalta haittavaikutuksettomaan annokseen rotilla liittyi emon plasman 7-COOH-CBD-altistus, joka oli noin 7 kertaa suurempi kuin ihmisillä suositellulla ihmisten enimmäisannoksella (MRHD) 25 mg/kg/vrk.

Toksisuus nuorilla eläimillä

Kannabidioli: Nuorilla rotilla kannabidiolin anto 10 viikon ajan (ihon alle 0 tai 15 mg/kg annoksina päivinä 4–6 syntymän jälkeen, minkä jälkeen suun kautta 0, 100, 150 tai 250 mg/kg päivinä 7–77 syntymän jälkeen) johti painon suurenemiseen, hidasti urosten sukukypsyyden saavuttamista, aiheutti neurobehavoraalaisia vaikutuksia, lisäsi luun mineraalitiheyttä ja aiheutti maksan hepatosyyttien vakuolaatiota. Vaikuttamatonta no effect -annosta ei määritetty. Pienimmällä annoksella, joka aiheutti kehitystoksisuutta nuorille rotille (15 mg/kg ihon alle / 100 mg/kg suun kautta), kannabidiolialtistus (AUC) oli noin 4-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen suositellulla ihmisten enimmäisannoksella (MRHD) 25 mg/kg/vrk.

Toisessa tutkimuksessa kannabidioli annettiin nuorille rotille päivinä 4–21 syntymän jälkeen (injektiona ihon alle) ja päivinä 22–50 syntymän jälkeen (injektiona laskimoon). NOAEL-annostaso oli 15 mg/kg/vrk.

7-COOH-CBD: Nuorilla rotilla metaboliitin 7-COOH-CBD (0, 20, 40, tai 80 mg/kg/vrk) anto ihon alle päivinä 4–6 syntymän jälkeen ja sen jälkeen suun kautta letkuruokintana anto päivinä 7–77 syntymän jälkeen yhteensä 10 viikon ajan sai aikaan kuolleisuutta, silmien poikkeavuuksia ja naaraiden nopeutunutta seksuaalista kypsymistä annoksella ≥ 40 mg/kg/vrk sekä pitkäaikaista neurobehavoraalista toiminnallista heikentymistä (lisääntynyttä lokomotorista aktiivisuutta, heikentynyttä säpsähdysrefleksin habituaatiota ja ärsykettä edeltävää inhibitiota, viivästynyttä sokkelon oppimista) ja lisääntymiskykyyn liittyvää toiminnallista heikentymistä (kiimakierroon häiriintymistä, spermapitoisuuden pienenemistä ja sperman poikkeavuuksien lisääntymistä, heikentyneitä parittelu-, hedelmällisyys- ja lisääntymiskykyindeksejä, implantaatiota edeltävien keskenmenojen lisääntymistä), aivojen painon pienenemistä ja luun tiheyden vähentymistä annoksella 80 mg/kg/vrk. Vaikuttamattomaksi annokseksi todettiin 20 mg/kg/vrk, joka liittyi 7-COOH-CBD-altistuksiin (AUC), jotka vastaavat suunnilleen ihmisen altistuksia suositellulla ihmisten enimmäisannoksella 25 mg/kg/vrk kannabidiolia.

Väärinkäyttö

Väärinkäyttöä koskevissa eläintutkimuksissa on todettu, että kannabidioli ei aiheuta kannabinoidien kaltaisia käyttäytymisvasteita eikä yleistymistä delta-9-tetrahydrokannabinoliin (THC) lääke-erottelututkimuksessa. Eläimet eivät myöskään annostele kannabidiolia omatoimisesti, mikä viittaa siihen, että kannabidiolilla ei ole palkitsevia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu seesamiöljy
Vedetön etanoli
Sukraloosi (E955)
Mansikka-aromi (sisältää bentsyylialkoholia)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käytä 12 viikon kuluessa pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kellertävä lasipullo (tyyppi III), jossa peukaloinnin paljastava kierrekorkkiturvasuljin (polypropeeni).

Epidyolex 100 mg/ml -oraaliliuoksesta on saatavana seuraavat pakkauskoot:

100 ml (1×100 ml:n pullo) sekä 2×5 ml:n ja 2×1 ml:n kalibroitua mittaruiskua (HDPE-mäntä ja polypropeenirunko-osa) ja kaksi pullon sovitinta (LDPE).

300 ml (3×100 ml:n pulloa) sekä 2×5 ml:n ja 2×1 ml:n kalibroitua mittaruiskua (HDPE-mäntä ja polypropeenirunko-osa) ja kolme pullon sovitinta (LDPE).

5 ml:n ruiskuihin on merkitty mitta-asteikko 0,1 ml:n asteikkovälein ja 1 ml:n ruiskuihin on merkitty mitta-asteikko 0,05 ml:n asteikkovälein.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Silikonista valmistettuja nenä-mahaletkuja, joiden pituus on yli 50 cm ja enintään 125 cm ja joiden halkaisija on yli 5 FR ja enintään 12 FR, voidaan käyttää. Silikonista valmistettuja nenä-mahaletkuja, joiden pituus on enintään 50 cm tai halkaisija enintään 5 FR, on vältettävä. Silikonista valmistettuja gastrostomialetkuja, joiden pituus on 0,8–4 cm ja halkaisija 12–24 FR, voidaan käyttää. Polyvinyylidikloridista tai polyuretaanista valmistettuja letkuja ei pidä käyttää.

Annon jälkeen enteraalinen ruokintaletku on huuhdeltava huoneenlämpöisellä vedellä vähintään kerran. Jos potilaalle annetaan useampaa kuin yhtä lääkevalmistetta, letku on huuhdeltava kunkin lääkevalmisteen annon jälkeen. Huuhtelutilavuuden on suositeltavaa olla noin viisinkertainen letkun esitäyttötilavuuteen verrattuna (vähimmäistilavuus lyhyimpien/kapeimpien letkujen osalta on 3 ml ja enimmäistilavuus pisimpien/paksuimpien letkujen osalta 20 ml). Huuhtelutilavuutta saattaa olla tarpeen muuttaa, jos potilaalla on nesterajoituksia.

ENFit[®]-liitännällä varustettujen enteraalisten letkujen kanssa on käytettävä ENFit-yhteensopivia ruiskuja ja pullon sovitimia. Oikean annoksen varmistamiseksi ≤ 1 ml:n annosten kohdalla on käytettävä 1 ml:n ruiskua.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1389/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. heinäkuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Oraaliliuos – Kotelo, jossa 100 ml (1 × 100 ml:n pullo) oraaliliuosta****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epidyolex 100 mg/ml oraaliliuos
kannabidioli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg kannabidiolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää puhdistettua seesamiöljyä, etanolia ja mansikka-aromin aineita (mm. bentsyylialkoholia).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos

Yksi 100 ml:n pullo

Kaksi 1 ml:n mittaruiskua ja pullon sovitin

Kaksi 5 ml:n mittaruiskua ja pullon sovitin

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitä käyttämätön valmiste 12 viikon kuluttua pakkauksen avaamisesta.
Pakkauksen ensimmäinen avaamispäivämäärä:

___ / ___ / ___

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1389/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

epidyolex

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Oraaliliuos – Kotelo, jossa 300 ml (3 × 100 ml:n pulloa) oraaliliuosta****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epidyolex 100 mg/ml oraaliliuos
kannabidioli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg kannabidiolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää puhdistettua seesamiöljyä, etanolia ja mansikka-aromin aineita (mm. bentsyylialkoholia).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos

3 × 100 ml:n pulloa

Kaksi 1 ml:n mittaruiskua ja pullon sovitin

Kaksi 5 ml:n mittaruiskua ja kaksi pullon sovitinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitä käyttämätön valmiste 12 viikon kuluttua pakkauksen avaamisesta.
Pakkauksen ensimmäinen avaamispäivämäärä:

___ / ___ / ___

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1389/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

epidyolex

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epidyolex 100 mg/ml oraaliliuos
kannabidioli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg kannabidiolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää puhdistettua seesamiöljyä, etanolia ja mansikka-aromin aineita (mm. bentsyylialkoholia).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitä käyttämätön valmiste 12 viikon kuluttua pakkauksen avaamisesta.
Pakkauksen ensimmäinen avaamispäivämäärä:

____/____/____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1389/001 (pakkauksessa 1 × 100 ml:n pullo)
EU/1/19/1389/002 (pakkauksessa 3 × 100 ml:n pulloa)

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Epidyolex 100 mg/ml oraaliliuos kannabidioli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai potilas aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tai potilaalle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Epidyolex on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun tai potilaan on tiedettävä, ennen kuin Epidyolex-valmistetta otetaan
3. Miten sinä otat tai potilas ottaa Epidyolex-valmistetta
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Epidyolex-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Epidyolex on ja mihin sitä käytetään

Epidyolex sisältää kannabidiolia, joka on epilepsian hoitoon käytettävä lääke. Epilepsia on sairaus, jota sairastavilla esiintyy epilepsiakohtauksia.

Epidyolex-valmistetta käytetään yhdessä klobatsaamin tai klobatsaamin ja muiden epilepsialääkkeiden kanssa kahteen harvinaiseen sairauteen eli Dravet'n oireyhtymään ja Lennox–Gastautin oireyhtymään liittyvien epilepsiakohtausten hoitoon. Se sopii aikuisten, nuorten ja 2 vuotta täyttäneiden lasten hoitoon.

Epidyolex-valmistetta käytetään myös yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa tuberoosiskleroosiksi kutsuttuun geneettiseen sairauteen liittyvien epilepsiakohtausten hoitoon. Se sopii aikuisten, nuorten ja 2 vuotta täyttäneiden lasten hoitoon.

2. Mitä sinun tai potilaan on tiedettävä, ennen kuin Epidyolex-valmistetta otetaan

Älä ota Epidyolex-valmistetta

- jos olet allerginen kannabidiolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos lääkäri toteaa, että tietyt maksaan liittyvät verikoearvot ovat poikkeavat.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Epidyolex-lääkettä ja hoidon aikana, jos:

- sinulla on tai on ollut maksavaivoja, sillä lääkäri saattaa muuttaa Epidyolex-annosta tai todeta, että Epidyolex ei sovi sinulle.
Lääkäri saattaa teettää verikokeita maksan toiminnan tarkistamiseksi ennen tämän lääkityksen aloittamista ja hoidon aikana, sillä Epidyolex voi aiheuttaa maksavaivoja. Jos maksasi ei toimi normaalisti, hoito täytyy mahdollisesti lopettaa.

- huomaat mielialasi tai käyttäytymisesi muuttuneen epätavallisella tavalla tai ajattelet itsesi vahingoittamista tai itsemurhaa. **Käänny heti lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan** (ks. kohta 4).
- Epidyolex voi aiheuttaa uneliaisuutta. Älä aja, käytä koneita äläkä tee mitään toimia, joissa tarkkaavuus ja tarkka hallinta ovat tarpeen (esim. pyöräily), kunnes tiedät, miten Epidyolex vaikuttaa sinuun.
- lopetat äkillisesti Epidyolex-lääkkeen käytön (ks. kohta 3).
- sinulla on kohtauksia aiempaa useammin tai sinulla on vaikea kohtaus Epidyolex-hoidon aikana. **Käänny heti lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan.**
- painosi laskee tai ei nouse. Lääkäri seuraa painoasi ja arvioi, voiko Epidyolex-hoitoa jatkaa.

Lapset ja nuoret

Epidyolex-lääkkeen käyttöä ei suositella alle 2 vuoden ikäisille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Epidyolex

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Epidyolex-lääkkeen ottaminen tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa haittavaikutuksia, vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon tai vaikuttaa Epidyolexin tehoon. Älä aloita äläkä lopeta muiden lääkkeiden käyttöä, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä annosta on mahdollisesti muutettava:

- muut epilepsialääkkeet, esim. karbamatsipiini, klobatsaami, loratsepaami, stiripentoli ja valproaatti, epilepsiakohtausten hoitoon
- muut tuberoosiskleroosin hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaan lukien everolimuusi tai takrolimuusi
- refluksitaudin (näärstyksen tai happamien röyhtäisyyden) hoitoon käytettävät lääkkeet kuten omepratsoli
- mitotaani (lisämunuaisen kasvainten hoitoon käytettävä lääke)
- morfiini tai diflunisaali (kipulääkkeitä)
- efavirensi (HIV-infektion/AIDS-oireyhtymän hoitoon)
- teofylliini (astmalääke)
- kofeiini (vauvojen hengitystä tukeva lääke)
- propofoli (leikkausten yhteydessä käytettävä nukutuslääke)
- simvastatiini, fenofibraatti, gemfibrotsiili (kolesteroliarvoja/rasva-arvoja alentavia lääkkeitä)
- entsalutamidi (eturauhassyövän lääke)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste lievän ahdistuneisuuden hoitoon)
- bakteeritulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet kuten rifampisiini, klaritromysiini ja erytromysiini

Epidyolex ruuan kanssa

Ota Epidyolex-lääke aina lääkärin ohjeiden mukaisesti ja aina samalla tavalla suhteessa ruokaan, myös runsasrasvaisiin aterioihin (esim. ketogeeninen ruokavalio). Jos otat Epidyolex-lääkkeen ruoan kanssa, sinun pitäisi syödä samanlaista ruokaa (esim. samanlainen rasvapitoisuus), jos mahdollista. (Ks. myös kohta 3, Miten Epidyolex-lääkettä otetaan.)

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Epidyolex-lääkettä ei saa käyttää raskausaikana, elleivät hyödyt ole lääkärin arvion mukaan mahdollisia riskejä suuremmat.

Epidyolex-hoidon aikana ei saa imettää, sillä Epidyolex erittyy todennäköisesti rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Keskustele lääkärin kanssa ajamisesta, koneiden käytöstä ja siitä, voivatko lapset esimerkiksi pyöräillä tai harrastaa muuta urheilua, koska tämän lääkkeen ottamisen jälkeen voi esiintyä uneliaisuutta.

Älä aja, käytä koneita äläkä tee mitään toimia, joissa tarkkaavuus ja tarkka hallinta ovat tarpeen, kunnes tiedät varmasti, ettei lääke vaikuta kykyysi suoriutua näistä toimista.

Epidyolex sisältää puhdistettua seesamiöljyä, alkoholia (etanolia) ja mansikka-aromin aineita (mm. bentsyylialkoholia)

Epidyolex sisältää seesamiöljyä, joka saattaa aiheuttaa harvinaisena vakavia allergisia reaktioita.

Yksi millilitra Epidyolex-valmistetta sisältää 79 mg etanolia, mikä vastaa 10:tä tilavuusprosenttia vedetöntä etanolia eli enintään 691,3 mg:aa etanolia per Epidyolex-valmisteen maksimikerta-annos (12,5 mg/kg) 70 kg painavalla aikuisella (9,9 mg etanolia/kg). 70 kg painavalla aikuisella tämä vastaa 17:ää millilitraa olutta tai 7:ää millilitraa viiniä per annos. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Tämä lääke sisältää 0,0003 mg/ml bentsyylialkoholia, joka vastaa 0,0026 mg:aa per yksi Epidyolex-valmisteen maksimiannos (Epidyolex 12,5 mg/kg/ annos 70 kiloa painavalla aikuisella). Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

3. Miten sinä otat tai potilas ottaa Epidyolex-valmistetta

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Epidyolex on oraaliliuos (nieltävä neste). Lääkäri ja apteekkihenkilökunta kertovat, miten paljon (montako millilitraa) Epidyolex-läkettä otetaan vuorokaudessa, montako kertaa vuorokaudessa lääkettä otetaan ja kummalla ruiskulla (1 ml vai 5 ml) annos otetaan.

Lääkäri laskee annoksen painosi perusteella. Voit käyttää aluksi pientä annosta, jota lääkäri suurentaa vähitellen ajan mittaan. Ota yhteys lääkäriisi, jos olet epävarma annoksesta tai jos epäilet, että annosta täytyy muuttaa.

Epidyolexin ottaminen ruoan kanssa voi tehostaa lääkkeen imeytymistä elimistöösi. Koeta mahdollisuuksien mukaan ottaa Epidyolex aina samaan tapaan joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa ja omien päivittäisten rutiiniesi mukaisesti, jotta lääke vaikuttaa joka kerralla samoin. Jos otat Epidyolex-läkkeen ruoan kanssa, sinun pitäisi syödä samanlaista ruokaa (esim. samanlainen rasvapitoisuus), jos mahdollista.

Tarvittaessa Epidyolex voidaan ottaa nenä-mahaletkun tai gastrostomialetkun kautta. Lääkäri antaa sinulle ohjeet, joiden mukaan toimia. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kerro lääkärille, jos sinulla on maksavaivoja, koska lääkärin on mahdollisesti muutettava annosta.

Älä pienennä annosta äläkä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Ohjeet Epidyolex-läkkeen käyttöön suun kautta

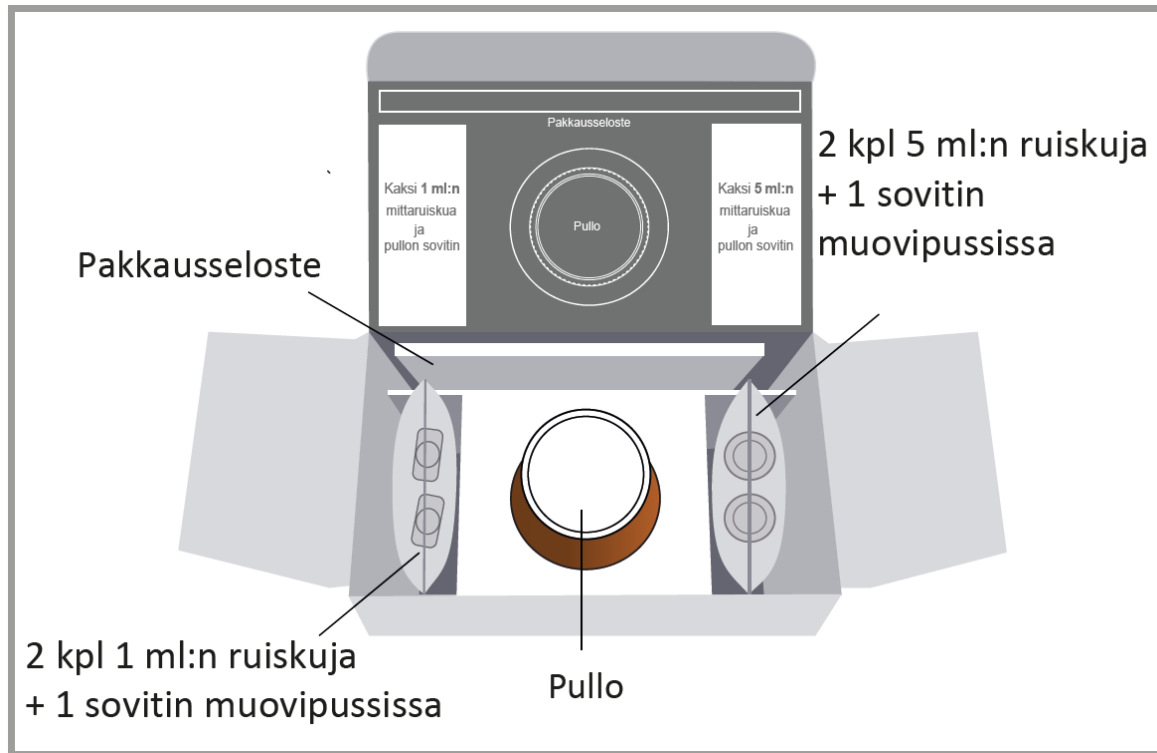
Yhden pullon pakkauksessa on seuraavat tarvikkeet:

- Epidyolex-oraaliliuospullo
- muovipussi, jossa on kaksi 1 ml:n mittaruiskua ja pullon sovitin
- muovipussi, jossa on kaksi 5 ml:n mittaruiskua ja pullon sovitin

Kolmen pullon pakkauksessa on seuraavat tarvikkeet:

- kolme Epidyolex-oraaliliuospulloa
- muovipussi, jossa on kaksi 1 ml:n mittaruiskua ja pullon sovitin
- muovipussi, jossa on kaksi 5 ml:n mittaruiskua ja kaksi pullon sovitinta

Pakkauksessa on ylimääräinen ruisku kumpaakin kokoa siltä varalta, että ensimmäinen ruisku rikkoutuu tai katoaa. Kolmen pullon pakkausta käytettäessä tarvitaan kaikki kolme sovitinta molemmista ruiskupakkauksista.

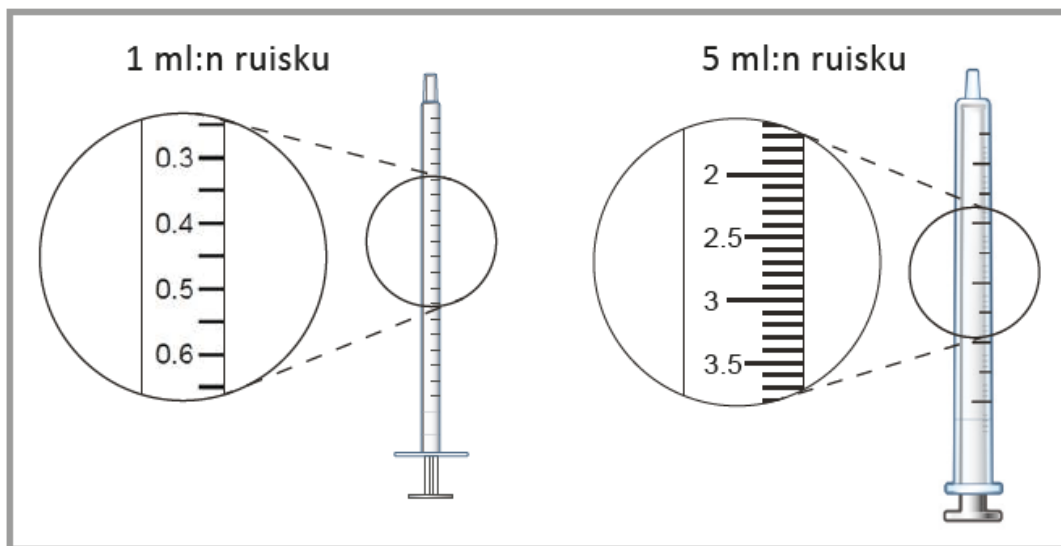


Yllä oleva kuva on tarkoitettu vain havainnollistamiseen.

1. Avaa pussi, jossa on annoksesi mittaamiseen sopiva mittaruisku.

- Jos annoksesi on **enintään 1 ml (100 mg)**, käytä pienempää 1 ml:n ruiskua.
- Jos annoksesi on **yli 1 ml (100 mg)**, käytä suurempaa 5 ml:n ruiskua.
- Jos annoksesi on **yli 5 ml (500 mg)**, käytät suurempaa 5 ml:n ruiskua vähintään kahdesti. Pidä tällöin huolellisesti kirjaa siitä, montako kertaa olet täyttänyt ruiskun (esim. merkitse muistiin jokainen 5 ml:n annos), jotta ottamasi annos on oikea.

On tärkeää, että käytät annoksesi mittaamiseen oikeaa mittaruiskua. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, kumpaa ruiskua sinun on käytettävä. Käytettävä ruisku riippuu sinulle määrätystä annoksesta. Noudata lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeita ja hävitä pakkauksessa oleva pussi, jossa muut ruiskut ja sovitin ovat. Toimi näin, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta kehota sinua säilyttämään molempia ruiskuja, kunnes lopullinen annoksesi on saavutettu. Jos sinulle on määrätty kolmen pullon pakkaus, säästä kaikki kolme sovitinta.



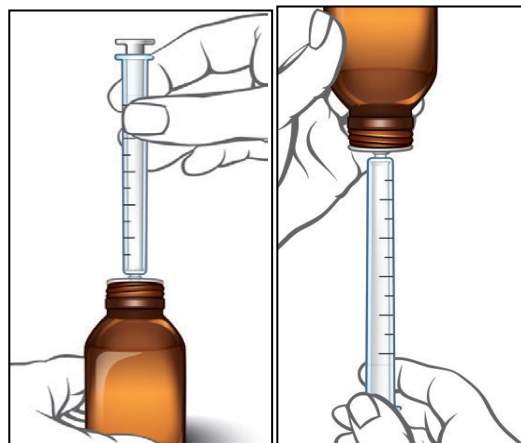
2. Irrota pullon turvasuljinkorkki painamalla korkkia alas ja kääntämällä samalla korkkia vastapäivään.



3. Paina pullon sovitin tiukasti pullon kaulaosaan niin, että se painuu kokonaan pullon kaulaosaan sisään. Jos sovittinta ei paineta kokonaan pullon kaulaosaan sisään, se voi irrota ja aiheuttaa tukehtumisen.

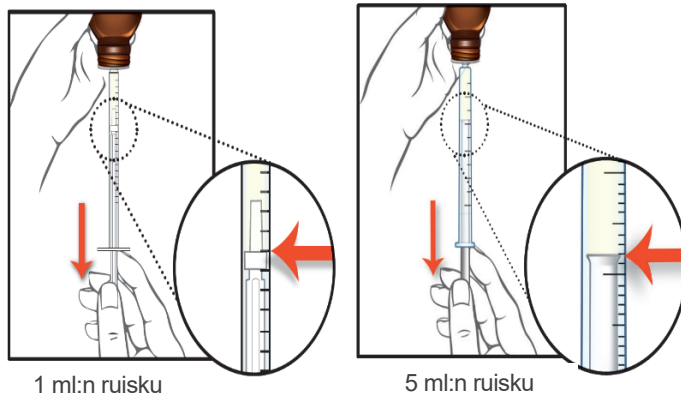


4. Työnnä oikean mittaruiskun kärki kokonaan pullon sovittimeen ja käännä pullo ylösalaisin niin, että mittaruisku on edelleen paikoillaan.

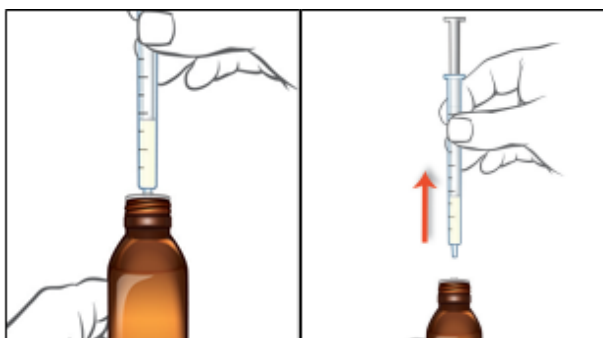


5. Vedä ruiskuun oikea tilavuus (millilitramäärä) liuosta vetämällä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin. Kohdista männän pää oikean määrätyn tilavuusmerkinnän kohdalle (ks. kuva).

Jos ruiskussa on ilmakupla, pidä pulloa edelleen ylösalaisin, paina neste takaisin pulloon ja toista vaihetta 5, kunnes kupla häviää.

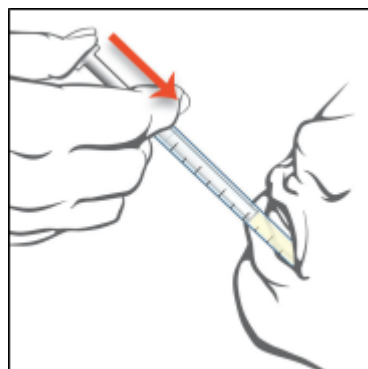


6. Käännä pullo oikeinpäin ja irrota mittaruisku varovasti sovitimesta.



7. Aseta mittaruiskun kärki posken sisäpintaa vasten ja paina mäntää varovasti, jotta lääke vapautuu ruiskusta. Älä paina mäntää voimakkaasti äläkä suuntaa lääkettä suun takaosaa/nielua kohti.

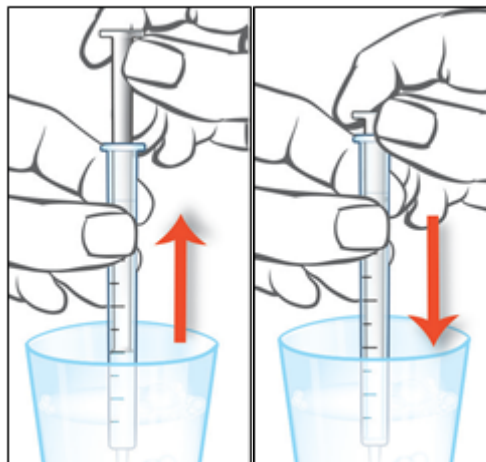
Jos annos on yli 5 ml, toista vaiheita 4–7 ja anna loput annoksesta 5 ml:n mittaruiskulla.



8. Kierrä turvasuljinkorkki taas tiiviisti kiinni pulloon kiertämällä sitä myötäpäivään. Pullon sovitinta ei tarvitse irrottaa, sillä korkki sopii sen päälle.



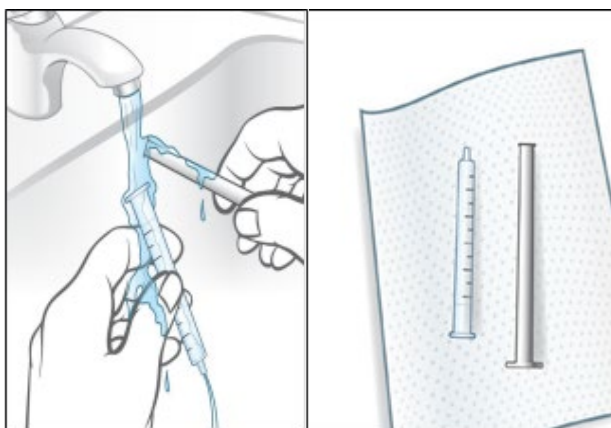
9. Täytä kuppi lämpimällä saippuavedellä ja puhdista mittaruisku vetämällä vettä männän avulla ruiskuun ja tyhjentämällä ruisku.



10. Irrota mäntä ruiskun runko-osasta ja huuhtelee molemmat osat hanan alla. Älä pese mittaruiskua astianpesukoneessa.

Ravistele vesi pois molemmista osista ja jätä ne kuivumaan ilmastavasti seuraavaan käyttökertaan asti. Varmista, että mittaruisku on täysin kuiva ennen seuraavaa käyttökertaa. Jos pulloon pääsee vettä, liuos voi näyttää samealta.

Pullossa olevan liuoksen samentuminen ei vaikuta sen tehoon. Jatka lääkkeen käyttöä normaaliin tapaan.



Jos otat tai potilaasi ottaa enemmän Epidyolex-valmistetta kuin pitäisi

Jos olet mahdollisesti ottanut enemmän Epidyolex-lääkettä kuin sinun pitäisi, kerro asiasta heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteys lähimmän sairaalan päivystykseen. Ota lääke mukaasi.

Liian suuri Epidyolex-annos aiheuttaa ripulia ja uneliaisuutta.

Jos unohdat tai potilaasi unohtaa ottaa Epidyolex-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos useita annoksia jää väliin, kysy lääkäriltä, mikä annos sinun pitää ottaa.

Jos lopetat tai potilaasi lopettaa Epidyolex-valmisteen käytön

Älä muuta Epidyolex-annosta äläkä lopeta Epidyolex-hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Tämän hoidon äkillinen lopettaminen voi lisätä kouristusten määrää. Lääkäri kertoo, miten Epidyolex-hoito lopetetaan vähitellen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavat haittavaikutukset voivat olla **hyvin vakavia**:

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 100:sta):

- Epidyolex-lääkettä käyttävillä potilailla on ilmoitettu verikokeissa maksaentsyymiarvojen nousua (kohonneita transaminaasiarvoja). Tämä voi olla maksavaurion merkki.

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- Tämän lääkkeen käyttäjät saattavat ajatella itsensä vahingoittamista tai itsemurhaa. Jos sinulla on jossakin vaiheessa tällaisia ajatuksia, ota yhteys lääkäriisi.

Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia. Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- uneliaisuus tai unisuus
- ripuli
- ruokahalun heikkeneminen
- kuume
- oksentelu
- väsymys

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 100:sta):

- kouristuskohtaukset
- pahantuulisuus (ärtyisyys, aggressiivisuus)
- ihottuma
- voimattomuus
- yskä
- keuhkokuume
- painon lasku
- pahoinvointi
- virtsatieinfektio

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan: [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Epidyolex-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Jos pullossa on vielä liuosta, kun pullon avaamisesta on kulunut yli 12 viikkoa, älä käytä liuosta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Epidyolex sisältää

- Vaikuttava aine on kannabidioli. Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg kannabidiolia.
- Muut aineet ovat puhdistettu seesamiöljy, vedetön etanoli, sukraloosi ja mansikka-aromi (sisältää bentsyylialkoholia) (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Epidyolex on kirkas, väritön tai keltainen oraaliliuos. Se on pakattu kellertävään lasipulloon, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki.

Epidyolex-valmisteesta on saatavana seuraavat pakkauskoot:

100 ml (1 × 100 ml:n pullo) sekä 2 × 5 ml:n ja 2 × 1 ml:n kalibroitua mittaruiskua ja kaksi pullon sovitinta.

300 ml (3 × 100 ml:n pulloa) sekä 2 × 5 ml:n ja 2 × 1 ml:n kalibroitua mittaruiskua ja kolme pullon sovitinta.

5 ml:n ruiskuihin on merkitty mitta-asteikko 0,1 ml:n asteikkovälein ja 1 ml:n ruiskuihin taas 0,05 ml:n asteikkovälein.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irlanti
Puh: +353 1 968 1631
Sähköposti: medinfo-int@jazzpharma.com

Valmistaja

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort
Alankomaat
Sähköposti: medinfo-int@jazzpharma.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.