

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epidyolex 100 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg kannabidiolt tartalmaz milliliterenként a belsőleges oldat.

Ismert hatású segédanyagok:

79 mg vízmentes etanolt, 736 mg finomított szezámolajat és 0,0003 mg benzil-alkoholt tartalmaz milliliterenként a belsőleges oldat.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat

Átlátszó, színtelentől a sárgáig változó színű oldat

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Epidyolex klobazámmal együtt a Lennox–Gastaut-szindrómában (LGS) és a Dravet-szindrómában (DS) előforduló görcsrohamok kiegészítő kezelésében, 2 éves vagy annál idősebb betegek számára javallott.

Az Epidyolex tuberosus sclerosis complex-szel (TSC) összefüggő rohamok kiegészítő kezelésére javallt legalább 2 éves vagy annál idősebb betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Epidyolex-kezelést epilepszia kezelésében tapasztalt szakorvosnak kell megkezdenie és figyelemmel kísérnie.

Adagolás

LGS és DS esetén

A kannabidiol javasolt kezdő dózisa 2,5 mg/ttkg, amit egy héten keresztül naponta kétszer (napi 5 mg/ttkg) kell bevenni. Egy hét elteltével a dózist meg kell növelni naponta kétszer 5 mg/ttkg fenntartó dózissra (napi 10 mg/ttkg). Az egyéni klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően az egyes dózisokat tovább lehet növelni heti 2,5 mg/ttkg emeléssel, naponta kétszer adagolva (5 mg/ttkg/nap), az ajánlott maximális napi kétszeri 10 mg/ttkg (20 mg/ttkg/nap) dózis eléréséig.

A napi 10 mg/ttkg dózist meghaladó dózisznöveléseket a napi 20 mg/ttkg javasolt maximális dóziséig az adagolási ütemterv betartásának teljeskörű ellenőrzésével, az egyéni előnyöket és kockázatokat figyelembe véve kell mérlegelni (lásd 4.4 pont).

TSC esetén

A kannabidiol ajánlott kezdő dózisa 2,5 mg/ttkg, amelyet naponta kétszer (5 mg/ttkg/nap) kell egy hétig szedni. Az egy hét letelte után a dózist naponta kétszer 5 mg/ttkg-ra (10 mg/ttkg/nap) kell növelni, és fel kell mérni a klinikai választ és tolerálhatóságot. Az egyéni klinikai választól és tolerálhatóságtól függően az egyes dózisokat tovább lehet növelni heti 2,5 mg/ttkg emeléssel, naponta kétszer adagolva (5 mg/ttkg/nap), az ajánlott maximális napi kétszeri 12,5 mg/ttkg (25 mg/ttkg/nap) dózis eléréséig.

A napi 10 mg/ttkg-ot meghaladó dózisznövelést, a napi 25 mg/ttkg ajánlott maximális dóziséig, az egyedi előnyök és kockázatok figyelembevételével, illetve az adagolási ütemterv betartásának teljeskörű ellenőrzésével kell végrehajtani (lásd 4.4 pont).

A dózisajánlásokat az LGS, a DS és a TSC esetében a következő táblázat összegzi:

1. táblázat: Dózisajánlások

	LGS és DS	TSC
Kezdő dózis – első hét	2,5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 5 mg/ttkg)	
Második hét	Fenntartó dózis 5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 10 mg/ttkg)	5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 10 mg/ttkg)
További dózisbeállítás alkalmazhatóság szerint (részletekben)	hetente 2,5 mg/ttkg-mal növelve, naponta kétszer beadva (napi 5 mg/ttkg)	
Ajánlott maximális dózis	10 mg/ttkg naponta kétszer (napi 20 mg/ttkg)	12,5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 25 mg/ttkg)

Mindegyik Epidyolex doboz a következőket tartalmazza:

- Két darab 1 ml-es fecskendő 0,05 ml-es beosztással (minden 0,05 ml-es beosztás 5 mg kannabidiolnak felel meg)
- Két darab 5 ml-es fecskendő 0,1 ml-es beosztással (minden 0,1 ml-es beosztás 10 mg kannabidiolnak felel meg)

Amennyiben a számított dózis 100 mg (1 ml) vagy annál kevesebb, a kisebb, 1 ml-es szájfecskendőt kell használni.

Amennyiben a számított dózis több mint 100 mg (1 ml), a nagyobb, 5 ml-es szájfecskendőt kell használni.

A számított dózist fel kell kerekíteni a legközelebb eső beosztásra.

A kannabidiollal egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek dózisének módosítása

Egyidejűleg antiepileptikummal (antiepileptic drug, AED) kezelt betegek kezelésében gyakorlott szakorvosnak kell értékelnie a kannabidiol, illetve az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer(ek) dózismódosításának szükségességét a lehetséges gyógyszerköölcsönhatások kezelése érdekében (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Végleges felfüggesztés

Amennyiben a kannabidiol végleges felfüggesztésére van szükség, a dózist fokozatosan kell csökkenteni. A klinikai vizsgálatokban a kannabidiol végleges felfüggesztését a dózis hozzávetőlegesen 10 napon keresztül naponta 10%-os csökkentésével érték el. Ha az klinikailag indokolt, a gyógyszert felíró szakorvos megítélése alapján a dózis lassabb vagy gyorsabb csökkentésére lehet szükség.

Kihagyott dózisok

Egy vagy több kihagyott dózis esetén a kihagyott dózisokat nem kell pótolni. Az adagolást a meglévő adagolási rend szerint kell folytatni. Amennyiben a beteg több mint 7 napnak megfelelő dózist hagyott ki, a terápiás dózist újra be kell állítani.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A kannabidiollal végzett klinikai vizsgálatok az LGS, DS és TSC kezelésében nem tartalmaztak elegendő számú 55 év fölötti beteget ahhoz, hogy meg lehessen határozni, ugyanúgy reagálnak-e a kezelésre, mint a fiatalabb betegek, vagy sem.

Idős betegek esetében a dózist általában óvatosan kell kiválasztani, többnyire a dózistartomány alsó részében kezdve, figyelembe véve a csökkent máj-, vese- és szívműködés nagyobb gyakoriságát, a társbetegségeket és az egyéb egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket is (lásd a 4.4 pontnál a májsejtkárosodást és az 5.2 pontot).

Vesekárosodás

A kannabidiol dózismódosítás nélkül adható enyhe, közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 5.2 pont). Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekkel kapcsolatosan nincsenek tapasztalatok. Nem ismeretes, hogy a kannabidiol dializálható-e.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh szerinti A stádium) szenvedő betegeknél nincs szükség a kannabidiol dózisének módosítására.

Óvatosság szükséges a közepes fokú (Child–Pugh szerinti B stádium), illetve a súlyos májkárosodásban (Child–Pugh szerinti C stádium) szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont). A közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsonyabb kezdő dózis javasolt. A dózis beállítását az alábbi táblázatban leírtak szerint kell elvégezni.

2. táblázat: Dózismódosítás közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél

Májkárosodás	Kezdő dózis LGS, DS és TSC esetén	Fenntartó dózis LGS és DS esetén	Második hét TSC esetén	Javasolt maximális dózis LGS és DS esetén	Javasolt maximális dózis TSC esetén
Közepes fokú	1,25 mg/ttkg naponta kétszer (napi 2,5 mg/ttkg)	2,5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 5 mg/ttkg)		5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 10 mg/ttkg)	6,25 mg/ttkg naponta kétszer (napi 12,5 mg/ttkg)
Súlyos fokú	0,5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 1 mg/ttkg)	1 mg/ttkg naponta kétszer (napi 2 mg/ttkg)		2 mg/ttkg naponta kétszer (napi 4 mg/ttkg)*	2,5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 5 mg/ttkg)*

*A kannabidiol magasabb dózisban történő adagolása mérlegelhető súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél a kezelés várható előnyei felülmúlják a lehetséges kockázatokat.

Gyermekek

LGS és DS esetén

A kannabidiolnak 6 hónapnál fiatalabb gyermekek esetén nincs releváns alkalmazása. A kannabidiol biztonságosságát és hatásosságát 6 hónapos és 2 éves kor közötti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

TSC esetén

A kannabidiolnak nincs 1 hónaposnál fiatalabb gyermekek kezelésére vonatkozó javallata. A kannabidiol biztonságosságát és hatásosságát 1 hónap és 2 év közötti gyermekeknél még nem állapították meg. A jelenleg, 1 és 2 év közötti gyermekekről rendelkezésre álló információkat az 5.1 pont ismerteti, azonban az adagolásra vonatkozóan nem lehet ajánlást tenni.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

Az étel növelheti a kannabidiol-szintet, ezért azt mindig következetesen vagy étellel, vagy étel nélkül kell bevenni, többek között ketogén diéta esetén is. Ha étellel veszik be, azonos összetételű ételt kell választani, amennyiben lehetséges (lásd 5.2 pont).

Oralis alkalmazás javasolt, azonban amennyiben szükséges, a nasogastricus szonda vagy a gastrostoma is elfogadható módja lehet az enterális alkalmazásnak.

A tápszonda használatára vonatkozó további információkat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Azok a betegek, akiknek a transzamináz szintje meghaladja a normál tartomány felső határának (upper limit of normal, ULN) 3-szorosát, bilirubin szintje pedig meghaladja az ULN 2-szeresét (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májsejtkárosodás

A kannabidiol a máj-transzaminázok (glutamát-piruvát-transzamináz [GPT] vagy más néven alanin-aminotranszferáz [ALT] és/vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] vagy más néven aszpartát-aminotranszferáz [AST]) dózisfüggő emelkedését okozhatja (lásd 4.8 pont). Az emelkedés jellemzően a kezelés megkezdését követő első két hónapban jelentkezik; azonban előfordultak esetek akár 18 hónappal a kezelés megkezdését követően is, különösen olyan betegeknél, akik egyidejűleg valproát-kezelésben is részesültek.

A klinikai vizsgálatokban az GPT-emelkedés többségében az egyidejűleg valproáttal is kezelt betegeknél fordult elő. A klobazám egyidejű alkalmazása szintén növelte a transzaminázszint emelkedésének előfordulását, bár kisebb mértékben, mint a valproát. Amennyiben a transzaminázszint emelkedése következik be, mérlegelni kell a valproát dózismódosítását vagy végleges felfüggesztését, vagy a klobazám dózisainak módosítását.

A transzaminázszint az esetek közel kétharmadában visszaállt az eredeti értékre a kannabidiol végleges felfüggesztését, vagy a kannabidiol és/vagy az egyidejűleg alkalmazott valproát dózisának csökkentését követően. Az esetek közel egyharmadában a kannabidiol-kezelés folytatásakor a transzaminázszintek a dózis csökkentése nélkül is visszaálltak az eredeti értékekre.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés megkezdésekor a transzaminázszintek meghaladták az ULN-t, nagyobb mértékben emelkedtek a transzaminázok a kannabidiol szedése során. Egyes betegeknél, akiknek kiinduláskor magasabb volt a transzamináz szintje, az egyidejű valproát-kezelés szinergikus hatására megnőtt a transzaminázszint emelkedésének kockázata.

Egy nem kontrolllos, különböző nem epilepsziás indikációkban végzett vizsgálatban, 2 idős korú betegnél fordult elő, hogy a transzaminázszintek emelkedésével az alkálifoszfátáz-szintek a

normáltartomány felső határának kétszeresét meghaladó mértékben emelkedtek. Az emelkedett értékek a kannabidiol végleges felfüggesztését követően visszaálltak az eredeti értékekre.

Monitorozás

Általában az ULN 3-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedések, emelkedett bilirubinszint mellett, más magyarázat hiányában fontos előrejelzői a súlyos májkárosodásnak. Az emelkedett transzaminázszint korai felismerése csökkentheti a súlyos kimenetel kockázatát. Az ULN 3-szorosát meghaladó kiindulási transzaminázszintekkel, illetve az ULN 2-szeresét meghaladó bilirubinszinttel rendelkező betegeket, a kannabidiol-kezelés megkezdése előtt ki kell értékelni.

A kannabidiol-kezelés megkezdése előtt meg kell mérni a transzamináz-szérumszinteket (GPT és GOT) és az összbilirubinszintet.

Rutin monitorozás

A szérumtranszamináz- és az összbilirubinszintet a kannabidiol-kezelés megkezdését követően 1 hónap, 3 hónap és 6 hónap elteltével kell megmérni, majd azt követően rendszeresen, vagy ha az klinikailag indokolt.

Amennyiben a kannabidiol dózisa módosul, és meghaladja a napi 10 mg/ttkg értéket, vagy azt ismerten májkárosító gyógyszerekkel kombinálják (dózismódosítás vagy dózishalmozódás), a monitorozási rendet újra kell kezdeni.

Fokozott monitorozás

Azoknál a betegeknél, akiknél kiinduláskor emelkedett GPT- vagy GOT-szintet állapítottak meg és azoknál a betegeknél, akik valproátot szednek, a kannabidiol-kezelés megkezdését követően 2 hét, 1 hónap, 2 hónap, 3 hónap és 6 hónap elteltével, majd azt követően rendszeresen, vagy ha az klinikailag indokolt, meg kell mérni a szérumtranszamináz- és összbilirubinszintet. Amennyiben a kannabidiol dózisa módosul, és meghaladja a napi 10 mg/ttkg értéket, vagy azt ismerten májkárosító gyógyszerekkel kombinálják (dózismódosítás vagy dózishalmozódás), a monitorozási rendet újra kell kezdeni.

Amennyiben a betegnél a májműködés zavarára utaló klinikai jelek vagy tünetek jelennek meg, azonnal meg kell mérni a szérumtranszamináz- és összbilirubinszintet, és adott esetben meg kell szakítani vagy véglegesen fel kell függeszteni a kannabidiol-kezelést. A kannabidiol-kezelést véglegesen fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél a transzaminázok a normál tartomány felső határának háromszorosát meghaladó szintet, illetve a bilirubin a normál tartomány felső határának kétszeresét meghaladó szintet mutatnak. Azoknál a betegeknél, akiknél tartósan a normál tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintet mutat a transzaminázszint, szintén véglegesen fel kell függeszteni a kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél a szérumtranszamináz-szint huzamosan emelkedett, meg kell vizsgálni a lehetséges egyéb kiváltó okokat. Mérlegelni kell az együtt adott és ismerten májkárosító hatású gyógyszerek (pl. valproát és klobazám) dózisének módosítását (lásd 4.5 pont).

Álmosság és szedáció

A kannabidiol álmosságot és szedációt okozhat, ami gyakrabban fordul elő a kezelés korai szakaszában, és a kezelés folytatásával csökkenhet. Ennek előfordulása azoknál a betegeknél volt gyakoribb, akik egyidejűleg klobazám-kezelésben is részesültek (lásd 4.5 és 4.8 pont). Más, a központi idegrendszer működését gátló szerekkel, beleértve az alkohollal történő együttes alkalmazása növelheti az álmosító és szedatív hatást.

Epilepsziás rohamok gyakoriságának fokozódása

Ahogy más AED-k esetében is, a rohamok gyakoriságának klinikailag jelentős emelkedése fordulhat elő a kannabidiol-kezelés során, amely a kannabidiol és/vagy az egyidejűleg adott antiepileptikumok dózismódosítását, vagy a kannabidiol-kezelés felfüggesztését teszik szükségessé, amennyiben az előnyök nem haladják meg a kockázatokat. A III. fázisú, az LGS-t, a DS-t és a TSC-t vizsgáló klinikai

vizsgálatokban a status epilepticus megfigyelt gyakorisága hasonló volt a kannabidiol és a placebocsoportok esetében.

Öngyilkos viselkedés és öngyilkossági gondolatok

Különböző indikációkban AED-kkel kezelt betegeknél öngyilkos viselkedésről és öngyilkossági gondolatokról számoltak be. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált placebokontrollos vizsgálatok metaelemzése az öngyilkos viselkedés és öngyilkossági gondolatok kismértékben emelkedett kockázatára mutatott rá. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok nem zárják ki a kannabidiolnak tulajdonítható emelkedett kockázat lehetőségét.

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell az öngyilkos viselkedés és az öngyilkossági gondolatok jelei tekintetében, és mérlegelni kell a megfelelő kezelést. A betegek és gondozóik figyelmét fel kell hívni, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben öngyilkos viselkedés és öngyilkossági gondolatok jeleit észlelik.

Testtömegcsökkenés

A kannabidiol testtömegcsökkenést vagy csökkent testtömeg-gyarapodást okozhat (lásd 4.8 pont). LGS-ben, DS-ben vagy TSC-ben szenvedő betegeknél ez dóziszfüggőnek tűnt. Bizonyos esetekben a testtömeg-csökkenésről mellékhatásként számoltak be. Az étvágy és a testtömeg csökkenése a növekedés enyhe visszamaradásához vezethet. A folyamatos testtömegcsökkenést/a testtömeg-gyarapodás elmaradását rendszeresen ellenőrizni kell annak megítélésére, hogy folytatni kell-e a kannabidiol-kezelést.

Ismert hatású segédanyagok

Szezámolaj

Ez a gyógyszer finomított szezámolajat tartalmaz, amely ritka esetekben súlyos allergiás reakciót válthat ki.

Benzil-alkohol

Ez a gyógyszer 0,0003 mg/ml benzil-alkoholt tartalmaz, amely 0,0026 mg-nak felel meg maximális Epidyolex-dózisonként (dózisonként 12,5 mg/ttkg Epidyolex [TSC] 70 kg testtömegű felnőtt esetében).

A benzil-alkohol allergiás reakciót válthat ki.

Nagy mennyiségben csak körültekintéssel alkalmazható és csak akkor, ha elengedhetetlenül szükséges, különösen máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél, az akkumuláció és a toxicitás kockázata miatt (metabolikus acidózis).

Etanol

Az Epidyolex 79 mg etanolt tartalmaz milliliterenként, ami 10 V/V% vízmentes etanolnak felel meg, azaz legfeljebb 691,3 mg etanolnak maximális egyszeri Epidyolex-dózisonként (12,5 mg/ttkg) egy 70 kg testtömegű felnőtt esetében (9,9 mg etanol/ttkg). Egy 70 kg testtömegű felnőtt esetében ez dózisonként 17 ml sörnek, illetve 7 ml bornak felel meg.

Nem vizsgált betegcsoportok

A klinikailag jelentős szív- és érrendszeri károsodás nem szerepelt a TSC klinikai fejlesztési programban.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

CYP3A4- vagy CYP2C19-induktorok

Az erős CYP3A4/2C19-indukáló rifampicin (naponta egy alkalommal 600 mg-os dózisban beadva) hozzávetőlegesen 30%-kal csökkentette a kannabidiol és 60%-kal a 7-hidroxi-kannabidiol

(7-OH-CBD; a kannabidiol aktív metabolitjának) koncentrációját. Az egyéb erős CYP3A4- és/vagy CYP2C19-induktorok, úgymint a karbamazepin, az enzalutamid, a mitotán és a közönséges orbáncfű, egyidejű alkalmazása a kannabidiollal a kannabidiol és a 7-OH-CBD plazmakoncentrációinak hasonló mértékű csökkenését is okozhatja. Ezek a változások a kannabidiol hatásosságának csökkenését eredményezhetik. Dózismódosításra lehet szükség.

UGT-inhibitorok

A kannabidiol az UGT1A7, az UGT1A9 és az UGT2B7 szubsztrátja. Nem végeztek hivatalos gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatási vizsgálatokat a kannabidiol és az UGT-inhibitorok egyidejű alkalmazásával kapcsolatosan, ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni, amennyiben a kannabidiolt egyidejűleg olyan gyógyszerekkel alkalmazzák, amelyek ezen UGT-k ismert inhibitorai. A kannabidiol és/vagy az inhibitor dóziscsökkentésére lehet szükség egyidejű alkalmazás esetén.

Antiepileptikumokkal végzett egyidejű kezelés

A kannabidiol farmakokinetikája összetett, és interakciókat okozhat a betegnél egyidejűleg alkalmazott AED-kezelésekkel. A kannabidiol- és/vagy az azzal egyidejűleg alkalmazott AED-kezelést ezért rendszeres orvosi felügyelet mellett kell beállítani, és a beteget az esetlegesen jelentkező mellékhatások miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. Ezenfelül a plazmakoncentrációk monitorozását is fontolóra kell venni.

Az egyidejűleg alkalmazott AED-kkel való gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások lehetőségét egészséges önkénteseknél és epilepsziában szenvedő betegeknél értékelték a klobazám, a valproát, a stiripentol és az everolimusz esetében.

Klobazám

Amennyiben a kannabidiolt és a klobazámot egyidejűleg alkalmazzák, kétirányú farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatások következnek be. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat alapján az N-dezmetil-klobazám (a klobazám aktív metabolitja) szintjének (3-4-szeres) megemelkedése fordulhat elő a kannabidiollal való egyidejű alkalmazás esetén, valószínűleg a CYP2C19-gátlás által, ami a klobazámszintekre nem volt hatással. Ezenkívül a 7-OH-CBD expozíció is megnőtt, amely esetében a plazma görbe alatti területe (AUC) 47%-kal megnövekedett (lásd 5.2 pont). Ezen hatóanyagok szisztémás szintjeinek emelkedése a farmakológiai hatások fokozódásához és a gyógyszer mellékhatások előfordulásának növekedéséhez vezethet. A kannabidiol és a klobazám egyidejű alkalmazása a placebóval összehasonlítva megnöveli a szedáció és az álmoság előfordulását (lásd 4.4 és 4.8 pont). Amennyiben a klobazám és a kannabidiol egyidejű alkalmazása esetén szedáció és álmoság jelentkezik, mérlegelni kell a klobazám dózisának csökkentését.

Valproát

A kannabidiol és a valproát egyidejű alkalmazása megnöveli a transzamináz-enzimszintek emelkedésének előfordulását (lásd 4.8 pont). Ezen kölcsönhatás hatásmechanizmusa továbbra is ismeretlen. Amennyiben a transzaminázszint klinikailag jelentős mértékben emelkedik meg, a kannabidiol és/vagy az egyidejűleg alkalmazott valproát dózisát csökkenteni kell, vagy fel kell függeszteni a kezelést, amíg az emelkedett transzaminázszintek helyreállítását meg nem állapítják. Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az egyéb hepatotoxikus gyógyszerek és a kannabidiol egyidejű adása kockázatának értékeléséhez (lásd 4.4 pont).

A kannabidiol és a valproát egyidejű alkalmazása megnöveli a hasmenés és az étvágycsökkenés előfordulását. Ezen kölcsönhatás hatásmechanizmusa ismeretlen.

Stiripentol

A kannabidiol és a stiripentol egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban való egyidejű alkalmazásakor a stiripentol szintek a maximális mért plazmakoncentráció (C_{max}) esetében 28%-kal, az AUC-érték esetében pedig 55%-kal emelkedtek. A betegeknél mindemellett a hatás kisebb volt, a C_{max} esetében 17%-kal, az AUC-érték esetében pedig 30%-kal emelkedtek a stiripentol

szintek. Az eredmények klinikai jelentőségét nem vizsgálták. A beteget szigorúan figyelemmel kell kísérni az esetleges mellékhatások miatt.

Everolimusz

A kannabidiol egyidejű alkalmazása (naponta kétszer 12,5 mg/ttkg dózisban) a P-gp- és a CYP3A4-szubsztrát everolimusszal (5 mg) egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban az everolimusz-expozíció hozzávetőlegesen 2,5-szeres emelkedéséhez vezetett a $C_{\max}$ és az AUC esetében is. A gyógyszerinterakció mechanizmusának alapja vélhetően az intestinalis P-gp-kiáramlás gátlása, ami az everolimusz megnövekedett biológiai hozzáférhetőségéhez vezet, mivel a kannabidiol egy másik interakciós vizsgálatban a midazolam-expozíciót nem befolyásolta. Az everolimusz felezési ideje nem módosult, ami azt támasztja alá, hogy a kannabidiol nem fejt ki szisztémás gátló hatást a P-gp és a CYP3A4 aktivitására. Amennyiben a kannabidiol-kezelést olyan betegnél kezdik meg, aki everolimust kap, az everolimusz terápiás gyógyszer szintjeit figyelemmel kell kísérni, és a dózist megfelelően be kell állítani. Amennyiben az everolimusz-kezelést olyan betegnél kezdik meg, aki állandó dózisban kapja a kannabidiolt, ajánlott az everolimusz-kezelést alacsonyabb dózissal kezdeni, és terápiás gyógyszer szintjét figyelemmel kísérni.

A kannabidiol lehetséges hatása más gyógyszerekre

A CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A9- és UGT2B7 érzékeny szubsztrátjai *Érzékeny CYP1A2-szubsztrátok*

A kannabidiol dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta kétszer 750 mg) egyszeri dózis koffeinnel (200 mg), amely egy érzékeny CYP1A2-szubsztrát, való együttadása során kapott *in vivo* adatok a $C_{\max}$ esetében a koffein-expozíció 15%-os, az AUC esetében pedig 95%-os emelkedését mutatta a koffein önmagában történő beadásához képest. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a kannabidiol a CYP1A2 gyenge inhibitora. Az expozíció hasonlóan mérsékelt emelkedése figyelhető meg érzékeny CYP1A2-szubsztrátok (úgy mint a teofillin és a tizanidin) esetében is. Ezen megállapítások klinikai jelentőségét nem vizsgálták. A beteget szigorúan figyelemmel kell kísérni az esetleges mellékhatások miatt.

Érzékeny CYP2B6-szubsztrátok

A kannabidiol (naponta kétszer 7,5 mg/ttkg) egyidejű alkalmazása a bupropion egyszeri dózisával (150 mg), ami egy érzékeny CYP2B6-szubsztrát, a bupropion expozícióját a $C_{\max}$ esetében 19%-kal, az AUC esetében pedig 20%-kal csökkentette (az önmagában alkalmazott bupropionhoz képest), ami a megfigyelt variabilitáson belül van, és ezért klinikailag nem jelentős. Nem ismert a CYP2B6-szubsztrátok expozícióinak változása, ha egyidejűleg naponta kétszer 7,5 mg/ttkg-nál nagyobb dózisú kannabidiollal együtt alkalmazzák.

Érzékeny CYP2C8-szubsztrátok

Amennyiben az enzimaktivitás potenciális gátlása miatt a kannabidiollal való egyidejű alkalmazás esetén mellékhatások jelentkeznek, mérlegelni kell a CYP2C8-szubsztrátok dózisának klinikailag megfelelő módon történő csökkentését.

Érzékeny CYP2C9-szubsztrátok

A kannabidiol (naponta kétszer 7,5 mg/ttkg) egyszeri dózis tolbutamiddal (500 mg) (ami egy mérsékelten érzékeny CYP2C9-szubsztrát) való egyidejű alkalmazása nem eredményezett változást a tolbutamid plazmakoncentrációjában az önmagában alkalmazott tolbutamidhoz képest. A kannabidiol dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta kétszer 12,5 mg/ttkg) egyszeri dózis tolbutamiddal (500 mg) való együttes alkalmazása esetén a tolbutamid $C_{\max}$ - és AUC-értékei várhatóan hasonlóak lesznek, mint az önmagában alkalmazott tolbutamid esetében. Nincs szükség dózismódosításra azoknál a gyógyszereknél, amelyek a CYP2C9 szubsztrátjai (pl. fenitoin), ha azokat kannabidiollal együtt alkalmazzák.

Érzékeny CYP2C19-szubsztrátok

Az *in vitro* adatok bebizonyították, hogy a kannabidiol gátolja a CYP2C19-t, ami megnövelheti az ezen izoenzim által metabolizált gyógyszerek, úgymint a klobazám és az omeprazol plazmakoncentrációit. Meg kell fontolni azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek dózisának

csökkentését, amelyek érzékeny CYP2C19-szubsztrátok, illetve amelyeknek szűk a terápiás indexe. *Érzékeny UGT1A9-szubsztrátok*

A kannabidiol (naponta kétszer 7,5 mg/ttkg) egyidejű alkalmazása egyszeri dózis mikofenolát-mofetillel (1500 mg), a mikofenolsav (egy érzékeny UGT1A9-szubsztrát) expozícióját a C_{max} esetében 16%-kal, az AUC esetében pedig 35%-kal növelte. A mikofenolsav-expozíció 9%-os, illetve 58%-os emelkedése várható a C_{max} és az AUC tekintetében, ha a mikofenolát-mofetilt (1500 mg) a kannabidiol dinamikus egyensúlyi állapotú dóziséval együtt adják (naponta kétszer 12,5 mg/ttkg). Az UGT1A9-szubsztrátok koncentrációja növekedhet, ha azokat a kannabidiollal együtt alkalmazzák. Mérlegelje az érzékeny UGT1A9-szubsztrátok, például a mikofenolsav dózisének csökkentését, mert ezeknél még a kisebb koncentrációváltozások is súlyos mellékhatásokhoz vezethetnek. Az adagolást klinikai megítélés alapján állítsa be.

Érzékeny UGT2B7-szubsztrátok

A kannabidiol (naponta kétszer 7,5 mg/ttkg) egyidejű alkalmazása a zidovudin egyszeri dóziséval (300 mg), ami egy érzékeny UGT2B7 szubsztrát, a zidovudin expozícióját a C_{max} esetében 7%-kal, az AUC esetében pedig 19%-kal növelte (az önmagában alkalmazott zidovudinhoz képest), ami várhatóan klinikailag nem jelentős. A zidovudin plazmaexpozíciójában nem várható klinikailag jelentős változás, amikor a zidovudint a kannabidiol (napi kétszer 12,5 mg/ttkg) dinamikus egyensúlyi állapotú dóziséval együtt alkalmazzák. Nincs szükség dózismódosításra azoknál a gyógyszereknél, amelyek az UGT2B7 szubsztrátjai (pl. lamotrigint), ha azokat együtt alkalmazzák a kannabidiollal.

Az UGT-enzimekkel való kölcsönhatás in vitro értékelése

A 7-karboxi-kannabidiol (7-COOH-CBD) metabolit az UGT1A1-, az UGT1A4- és az UGT1A6-mediált aktivitás inhibitora, *in vitro*. A szubsztrátok dóziscsökkentésére lehet szükség, amennyiben a kannabidiolt ezen UGT-enzimek szubsztrátjaival egyidejűleg alkalmazzák.

Szájon át adott érzékeny P-gp-szubsztrátok

A kannabidiol egyidejű alkalmazása szájon át adott everolimusszal, amely egy P-gp- és CYP3A4-szubsztrát, az everolimusz biológiai hozzáférhetőségének megnövekedéséhez vezet, valószínűsíthetően az intestinis P-gp-kiáramlás gátlása miatt. Kannabidiollal való egyidejű alkalmazás esetén egyéb orálisan alkalmazott érzékeny P-gp szubsztrátok (pl. szírolimusz, takrolimusz, digoxin) expozíciójának megnövekedése is előfordulhat. Az egyéb P-gp-szubsztrátok szájon át és kannabidiollal történő egyidejű alkalmazása esetén mérlegelni kell a terápiás gyógyszer szintek figyelemmel kísérését és dózisének csökkentését.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A kannabidiol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében mindössze korlátozott információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Ezért a kannabidiol alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt, kivéve, ha a kezelés várható előnye az anya számára egyértelműen meghaladja annak lehetséges kockázatát a magzatra nézve.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok arra vonatkozóan, hogy a kannabidiol vagy annak metabolitjai megjelennek-e az anyatejben, továbbá, hogy az milyen hatással van a szoptatott újszülötthez vagy a tejtermelésre.

A tejelő állatokon végzett kísérletek az anyaállat kannabidiollal való kezelése esetén toxikológiai elváltozásokat jeleztek (lásd 5.3 pont).

Nem állnak rendelkezésre humán vizsgálatok a kannabidiol anyatejbe való kiválasztódására vonatkozóan. Tekintve, hogy a kannabidiol nagymértékben kötődik fehérjékhez, és valószínűleg

szabadon átjut a plazmából az anyatejbe, elővigyázatosságból fel kell függeszteni a szoptatást a kezelés ideje alatt.

Termékenység

A kannabidiol termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek elérhető humán adatok.

Legfeljebb napi 150 mg/ttkg orális kannabidiol-dózis esetén nem figyeltek meg a hím és a nőstény patkányok szaporodási képességére gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kannabidiol nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mert szedatív lehet és álmoságot okozhat (lásd 4.4 pont). A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket, amíg nem szereztek elegendő tapasztalatot a gyógyszerrel kapcsolatban, hogy felmérhessék, hátrányosan befolyásolja-e képességeiket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kannabidiollal kapcsolatban a napi 10 és 25 mg/ttkg közötti ajánlott dózistartományban jelentett mellékhatások lentebb láthatók.

A leggyakoribb mellékhatások az álmoság (23%), az étvágycsökkenés (21%), a hasmenés (20%), a láz (16%), a hányás (12%) és a fáradtság (10%).

A kezelés végleges felfüggesztésének leggyakoribb oka a transzaminázszint emelkedése (2%), az álmoság (2%) és az étvágycsökkenés (1%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kannabidiollal kapcsolatban a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások az alábbi táblázatban a szervrendszerenkénti besorolás és gyakoriság alapján vannak megadva.

A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosságuk csökkenő mértéke szerint szerepelnek.

3. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszerenkénti besorolás	Gyakoriság	A klinikai vizsgálatok során tapasztalt mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	pneumonia ^a
		húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	csökkent haemoglobinszint
		csökkent haematokritérték
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	étvágycsökkenés
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	ingerlékenység
		agresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	álmoság ^a
	Gyakori	letargia
		görcsroham
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	köhögés

Szervrendszerenkénti besorolás	Gyakoriság	A klinikai vizsgálatok során tapasztalt mellékhatások
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hasmenés
		hányás
	Gyakori	hányinger
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	emelkedett GOT-szint
		emelkedett GPT-szint
		emelkedett GGT-szint
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	bőrkütés
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	emelkedett kreatininszint a vérben
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	láz
		fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	testtömegcsökkenés

^a Csoportosított kifejezések: **pneumonia:** pneumonia, RSV pneumonia, mycoplasma okozta pneumonia, adenovírusos pneumonia, vírusos pneumonia, aspirációt követő pneumonia; **álmosság:** álmosság, szedáció.

Válogatott mellékhatások leírása

Májsejtkárosodás

A kannabidiol a GPT és a GOT dózisfüggő emelkedését okozhatja (lásd 4.4 pont).

Kontrollos LGS-, DS- (napi 10 vagy 20 mg/ttkg-os dózist kapó) és TSC- (napi 25 mg/ttkg-os dózist kapó) vizsgálatokban a GPT a normál tartomány felső határának háromszorosát meghaladó szintre emelkedése a kannabidiollal kezelt betegek 12%-ánál fordult elő, a placebóval kezelt betegek < 1%-ával szemben.

A GPT- vagy a GOT-szintek a kannabidiollal kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál haladták meg a normál tartomány felső határának hússzorosát. A kannabidiolt szedő betegeknél előfordultak olyan esetek, ahol emelkedett transzaminázszintek mellett a betegek kórházi kezelésére volt szükség.

A májsejtkárosodás rizikótényezői

Egyidejű alkalmazás valproáttal és klobazámmal, a kannabidiol dózisa és az emelkedett transzaminázszintek a vizsgálat kezdetekor

Egyidejű alkalmazás valproáttal és klobazámmal

A napi 10, 20, illetve 25 mg/ttkg-os dózist kapó, kannabidiollal kezelt betegeknél a normál tartomány felső határának háromszorosát meghaladó GPT-szintemelkedés előfordulása az egyidejűleg valproátot és klobazámot kapó betegeknél 23% volt, az egyidejűleg valproátot kapó betegeknél (klobazám nélkül) 19% volt, az egyidejűleg klobazámot kapó betegeknél (valproát nélkül) 3% volt, azoknál a betegeknél pedig, akiknél egyik gyógyszer sem alkalmazták, 3% volt.

Dózis

Az ULN 3-szorosánál nagyobb GPT-szintemelkedésről számoltak be a kannabidiolt napi 20 vagy 25 mg/ttkg dózisban szedő betegek 15%-ánál, szemben a kannabidiolt napi 10 mg/ttkg dózisban szedő betegek 3%-ával.

A GPT-szint megemelkedésének kockázata magasabb volt a napi 25 mg/ttkg-nál magasabb dózisok esetén a kontrollos TSC-vizsgálatokban.

Emelkedett transzaminázszintek a vizsgálat kezdetekor

Kontrollos vizsgálatokban (lásd 5.1 pont) a kannabidiolt napi 20 vagy 25 mg/ttkg dózisban szedő betegeknél a kezelés során kialakuló, a normál tartomány felső határa háromszorosának megfelelő GPT-szintemelkedések gyakorisága 29% volt (80%-uk valproátot szedett), amennyiben a GPT-szint a kezelés kezdetekor a normál tartomány felső határa felett volt, míg abban az esetben, ha a GPT-szint

kiinduláskor a normál tartományon belül volt, 12% (89%-uk valproátot szedett). A kannabidiolt napi 10 mg/ttkg dózisban szedő betegek (mindegyikük valproátot szedett) összesen 5%-ánál jelentkezett a normál tartomány felső határa háromszorosának megfelelő GPT-szintemelkedés, ha a GPT-szint a kezelés kezdetekor a normál tartomány felső határa felett volt, míg azoknál a betegeknél, akiknél a GPT-szint kiinduláskor a normál tartományon belül volt, ez 3% volt (mindegyikük valproátot szedett).

Álmosság és szedáció

Álmosságot és szedációt (beleértve a letargiát is) figyelték meg a kannabidiollal végzett kontrollós vizsgálatokban (lásd 4.4 pont) LGS, DS és TSC esetén, beleértve a kannabidiollal kezelt betegek 29%-át is (a napi 20 vagy 25 mg/ttkg dózissal kezelt betegek 30%-át és a napi 10 mg/ttkg-os dózis kannabidiolt szedő betegek 27%-át). Ezeket a mellékhatásokat nagyobb gyakorisággal figyelték meg napi 25 mg/ttkg-nál nagyobb dózisok esetén a kontrollós TSC vizsgálatban. Az álmosság és a szedáció (beleértve a letargiát is) aránya magasabb volt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg klobazámot is kaptak (a kannabidiollal kezelt és klobazámot szedő betegek 43%-a kannabidiollal kezelt klobazámot nem szedő betegek 14%-ához képest).

Görcsrohamok

A TSC-s betegek bevonásával végzett kontrollós vizsgálatban a görcsrohamok súlyosbodásával járó mellékhatások gyakoribb előfordulását figyelték meg napi 25 mg/ttkg feletti dózis esetén. Bár nem állapítottak meg egyértelmű szabályszerűséget, a nemkívánatos események a görcsrohamok gyakoriságának vagy intenzitásának fokozódását, vagy új típusú görcsrohamok megjelenését mutatták. A görcsrohamok súlyosbodásával járó mellékhatások gyakorisága 11% volt a napi 25 mg/ttkg kannabidiolt kapó betegeknél, és 18% a napi 25 mg/ttkg-nál nagyobb dózis kannabidiolt szedő betegeknél, a placebót szedő betegek 9%-ához képest.

Testtömegcsökkenés

A kannabidiol testtömegcsökkenést vagy csökkent testtömeg-gyarapodást (lásd 4.4 pont) idézhet elő. LGS-ben, DS-ben vagy TSC-ben szenvedő betegeknél a testtömegcsökkenés dózisfüggőnek tűnt: a napi 20 vagy 25 mg/ttkg dózisban kannabidiolt kapó betegek 21%-a tapasztalt $\geq 5\%$ -os testtömegcsökkenést, szemben a kannabidiolt napi 10 mg/ttkg dózisban kapó betegek 7%-ával. Bizonyos esetekben a testtömegcsökkenést mellékhatásként jelentették (lásd a fenti 3. táblázatot). Az étvágy és a testtömeg csökkenése a testhossznövekedés enyhe fokú elmaradását eredményezheti.

Hasmenés

A kannabidiol dózisfüggő hasmenést okozhat. A kontrollós LGS és DS vizsgálatokban a hasmenés gyakorisága 13% volt a kannabidiolt napi 10 mg/ttkg-os dózisban kapó betegeknél, és 21% a kannabidiolt napi 20 mg/ttkg-os dózisban kapó betegeknél, a placebót kapó betegek 10%-ához képest. Egy kontrollós TSC vizsgálatban a hasmenés gyakorisága 31% volt a kannabidiolt napi 25 mg/ttkg-os dózisban kapó betegeknél, és 56% a kannabidiolt napi 25 mg/ttkg-nál nagyobb dózisban kapó betegeknél, a placebót kapó betegek 25%-ához képest.

A klinikai vizsgálatokban a hasmenés először jellemzően a kannabidiol-kezelés első 6 hetében jelentkezett. A hasmenés időtartamának közéértéke 8 nap volt. A hasmenés a betegek 10%-ánál a kannabidiol dózis csökkentéséhez, a betegek 1%-ánál az adagolás átmeneti felfüggesztéséhez, illetve a betegek 2%-ánál az adagolás végleges felfüggesztéséhez vezetett.

Haematológiai rendellenességek

A kannabidiol a haemoglobinnal és a haematokritszint csökkenését okozhatja. Az LGS-ben, DS-ben és TSC-ben szenvedő betegeknél, a haemoglobinnak a kiinduló értéktől a kezelés végéig mért átlagos csökkenése $-0,36$ g/dl volt a kannabidiollal kezelt, napi 10, 20 vagy 25 mg/ttkg-os dózist kapó betegeknél. A haematokrit ezzel összefüggő csökkenését is megfigyelték átlagos $-1,3\%$ -os változással a kannabidiollal kezelt betegeknél.

A kannabidiollal kezelt, LGS-ben és DS-ben szenvedő betegek huszonhét százalékánál (27%) és a kannabidiollal (napi 25 mg/ttkg) kezelt, TSC-ben szenvedő betegek harmincnyolc százalékánál (38%) jelentkezett újonnan, laboratóriumban kimutatott anaemia a vizsgálat ideje alatt (melyet kiinduláskor

normál haemoglobinkoncentrációként, egy következő időpontban pedig a normálérték alsó határánál alacsonyabb értéként mértek).

Kreatininszint-emelkedés

A kannabidiol a szérumkreatinin-szint emelkedését okozhatja. A hatásmechanizmust eddig nem állapították meg. Egészséges alanyok, illetve LGS-ben, DS-ben és TSC-ben szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatokban a szérumkreatinin-szint körülbelül 10%-os emelkedését figyelték meg a kannabidiol-kezelés megkezdését követő 2 héten belül. Az emelkedés egészséges felnőtteknél reverzibilis volt. Az LGS-ben, DS-ben vagy TSC-ben elvégzett vizsgálatok során a reverzibilitást nem értékelték.

Pneumonia

Pneumóniát figyeltek meg a kannabidiollal végzett kontrollos vizsgálatokban LGS-ben, DS-ben vagy TSC-ben szenvedő betegeknél, beleértve a kannabidiollal kezelt betegek 6%-át is a placebót kapó betegek 1%-ához képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A javasolt terápiás dózisonál magasabb dózisokkal szerzett tapasztalatok korlátozottak. Enyhe hasmenésről és álomosságról számoltak be egyszeri 6 000 mg-os dózist beszedő egészséges felnőtt alanyoknál; ez egy 70 kg testtömegű felnőtt esetében 85 mg/ttkg feletti dózissal felel meg. Ezek a mellékhatások a vizsgálat befejezését követően megszűntek.

A túlادagolás kezelése

Túlادagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni, beleértve az életfunkciók monitorozását is.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok. ATC-kód: N03AX24

Hatásmechanizmus

A pontos hatásmechanizmus, amely révén a kannabidiol embereknél kifejti antikonvulzív hatását, ismeretlen. A kannabidiol antikonvulzív hatását nem a kannabinoid receptorokkal való kölcsönhatáson keresztül fejti ki. A kannabidiol csökkenti a neuronális hiperexcitabilitást az intracelluláris kalcium modulálásával, amely a G-fehérjéhez csatolt receptor-55- (GPR55) és a tranziens receptor potenciál vanilloid-1- (TRPV-1) csatornákon keresztül történik, valamint az adenosin által közvetített jeltovábbítás modulálásával, amelyre az adenosin sejtfelvétel ekvibratív nukleozid-transzporter 1-en (ENT-1) keresztül történő gátlásával kerül sor.

Farmakodinámiai hatások

A kannabidiol és a klobazám közötti kétirányú farmakokinetikai interakciók miatt a betegeknél fennáll az additív antikonvulzív hatás lehetősége, ami azok adott aktív metabolitjainak, az 7-OH-CBD (körülbelül 1,5-szeres) és az N-CLB (körülbelül 3-szoros) keringő szintjeinek emelkedéséhez vezet (lásd 4.5, 5.1 és 5.2 pont).

Klinikai hatásosság

Kiegészítő kezelés Lennox-Gastaut-szindrómában (LGS) szenvedő betegeknél

A kannabidiolnak a Lennox–Gastaut-szindrómához (LGS) társuló görcsrohamok kiegészítő kezelésében való hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportokon végzett vizsgálat során (GWPCARE3 és GWPCARE4) értékelték. Mindegyik vizsgálat egy 4 hetes bevezető szakaszból, egy 2 hetes titrálási szakaszból és egy 12 hetes fenntartó szakaszból állt. A vizsgálati populáció átlagos életkora 15 év volt, és 94%-uk szedett egyidejűleg 2 vagy több antiepileptikumot (cAED) a vizsgálat ideje alatt. A leggyakrabban egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumok (a betegek > 25%-ánál) mindkét vizsgálatban a valproát, a klobazám, a lamotrigin, a levetiracetám és a rufinamid voltak. A betegek körülbelül 50%-a szedett egyidejűleg klobazámot. A klobazámot nem szedő betegek közül a többség korábban szedett klobazámot, majd azt követően véglegesen felfüggesztették a klobazám-kezelést.

Az elsődleges végpont a kannabidiol-csoportban a kezelési időszak során a 28 nap alatt előforduló eleséses rohamok százalékos változása volt a kiindulási értékhez képest a placebocsoporttal összehasonlítva. Az eleséses rohamokat atónusos, tónusos vagy tónusos-klónusos görcsrohamként határozták meg, amely eleséshez vagy sérüléshez vezetett vagy vezethetett volna. A legfontosabb másodlagos végpontok a következők voltak: azon betegek aránya, akiknél az eleséses rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent, a rohamok kezdeti összgyakoriságának százalékos változása, valamint a változásnak az Alany/Szakorvos által az utolsó vizit alkalmával történt globális megítélése.

Alcsoporti elemzéseket végeztek több tényező alapján, beleértve a cAED-ket is. Az alcsoporti elemzések eredménye a klobazámmal kezelt betegek esetében, a klobazámmal nem kezelt betegekkel összevetve azt jelezte, hogy a klobazámot nem szedő betegeknél fennáll egy maradvány statisztikai bizonytalanság a kannabidiol hatásosságát illetően a kezelés során. Ebben a populációban a hatásosságot nem állapították meg.

A 4. táblázat az eleséses rohamok a kiinduláshoz képest bekövetkezett százalékos csökkenésének elsődleges végpontját, azon betegek arányának legfontosabb másodlagos eredményességi mutatóit, akiknél az eleséses rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent, továbbá az alcsoporti elemzések eredményeit összegzi ezekhez az eredményességi mutatókhoz az egyidejűleg klobazámmal kezelt betegeknél.

4. táblázat: Az LGS-vizsgálatok elsődleges és a kezelésre $\geq 50\%$ -ban reagáló betegek legfontosabb másodlagos eredményességi mutatói, továbbá annak alcsoporthoz tartozó elemzése

		Összesen	N	Klobazámot kapó alcsoporthoz tartozó	N
ELESÉSES ROHAMOK SZÁMA 28 NAPONKÉNT					
Kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenés^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/ttkg/nap	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/ttkg/nap	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/ttkg/nap	43,9%	86	62,4%	42
Különbség, illetve százalékos csökkenés a placebóhoz képest (95%-os CI), p-érték^b					
GWPCARE3	10 mg/ttkg/nap	19,2 (7,7; 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%; 49,2%) p=0,0355 ^c	
	20 mg/ttkg/nap	21,6 (6,7; 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%; 66,8%) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/ttkg/nap	17,2 (4,1; 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%; 59,6%) p < 0,0001 ^c	
ELESÉSES ROHAMOK SZÁMÁNAK $\geq 50\%$-OS CSÖKKENÉSE (REAGÁLÓ BETEGEKRE VONATKOZÓ ELEMZÉS)					
$\geq 50\%$-ban reagáló betegek százalékos aránya, p-érték^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/ttkg/nap	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/ttkg/nap	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/ttkg/nap	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 ^c	42

CI = 95%-os konfidenciaintervallum

^a Az összpopulációra vonatkozó adatok a kiindulási értékhez képesti medián százalékos csökkenésként vannak feltüntetve. Az egyidejűleg klobazámmal is kezelt alcsoporthoz tartozó adatok a kiindulási értékhez képesti medián százalékos csökkenésként vannak feltüntetve és egy negatív binomiális regressziós elemzés alapján lettek megbecsülve.

^b Az összpopulációra vonatkozó adatok egy Wilcoxon-féle előjeles rangpróba alapján becsült mediánként és p-értékként vannak megadva. Az egyidejűleg klobazámmal is kezelt alcsoporthoz tartozó adatok negatív binomiális regressziós elemzés alapján lettek megbecsülve.

^c Névleges p-érték.

^d Az átlagos p-érték egy Cochran–Mantel–Haenszel-próba alapján került kiszámításra; a névleges p-értékek a klobazámmal kezelt betegek alcsoporthoz tartozóan logisztikus regressziós analízissel lettek kiszámítva.

További másodlagos eredményességi mutatók az egyidejűleg klobazámmal kezelt betegek alcsoporthoz tartozóan

A kannabidiolt összefüggésbe hozták azon vizsgálati alanyok számának növekedésével, akik az eleséses rohamok gyakoriságának 75%-os vagy annál nagyobb csökkenését tapasztalták az egyes vizsgálatok kezelési időszakaiban (11% a napi 10 mg/ttkg kannabidiol, 31-36% a napi 20 mg/ttkg kannabidiol, 3-7% a placebo esetében).

A kannabidiolt kapó betegek a vizsgálatok mindegyikében a rohamok összes számában nagyobb medián százalékos csökkenést tapasztalt a placebohoz képest (53% napi 10 mg/ttkg, 64-66% napi 20 mg/ttkg dózis, 25% mindegyik placebo csoport esetében; $p = 0,0025$ mindegyik napi 10 mg/ttkg és $p < 0,0001$ a napi 20 mg/ttkg dózist kapó csoport esetében a placebóval összevetve).

Az általános állapot nagyobb mértékű javulásáról, amelyet a legutolsó vizit alkalmával a Global Impression of Change, azaz a változás globális klinikai megítélésének pontszámai alapján értékelték, számoltak be a gondozást végző orvosok és a betegek a kannabidiol mindkét dózisa esetében (76% a napi 10 mg/ttkg, 80% mindegyik napi 20 mg/ttkg dózist kapó csoport, 31–46% a placebo esetében; $p = 0,0005$ a napi 10 mg/ttkg és $p < 0,0001$, illetve 0,0003 a napi 20 mg/ttkg esetében a placebóval összevetve).

A placebóval összehasonlítva a kannabidiolt a kezelési időszakban mindegyik vizsgálatban összefüggésbe hozták az eleséses rohamoktól mentes napok számának növekedésével; ami 28 naponként 3,3 napnak (10 mg/ttkg/nap) és 5,5–7,6 napnak (20 mg/ttkg/nap) felelt meg.

Kiegészítő terápia Dravet-szindrómában szenvedő betegeknél

A kannabidiol a Dravet-szindrómához (DS) társuló rohamok kiegészítő kezelésében való hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportokon végzett vizsgálat során (GWPCARE2 és GWPCARE1) értékelték ki. Mindegyik vizsgálat egy 4 hetes bevezető szakaszból, egy 2 hetes titrálási szakaszból és egy 12 hetes fenntartó szakaszból állt. A vizsgálati populáció átlagos életkora 9 év volt, és 94%-uk szedett egyidejűleg 2 vagy több cAED-t a vizsgálat ideje alatt. A leggyakrabban egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumok (a betegek > 25%-ánál) a két vizsgálatban a valproát, a klobazám, a stiripentol és a levetiracetám voltak. A betegek hozzávetőlegesen 65%-a szedett egyidejűleg klobazámot. A klobazámot nem szedő betegek többsége korábban szedett klobazámot, majd azt követően véglegesen felfüggesztette a klobazám-kezelést.

Az elsődleges végpont a görcsrohamok gyakoriságának a kiinduló értékhez viszonyított, a kezelés időtartama alatti megváltozása (az 1. naptól az értékelhető időszak végéig) (GWPCARE2), illetve a kannabidiol-csoportokban a kezelési időszak során a 28 nap (GWPCARE1) alatt előforduló görcsrohamok százalékos változása volt a kiindulási értékhez képest a placebo csoporttal összehasonlítva. A görcsrohamokat atónusos, tónusos, klónusos és tónusos-klónusos görcsként határozták meg. A GWPCARE2 vizsgálatban a legfontosabb másodlagos végpontok a következők voltak: azon betegek aránya, akiknél a görcsrohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent, a görcsök összgyakoriságának változása, valamint a változásnak a szakorvos által az utolsó vizit alkalmával történt globális megítélése. A GWPCARE1 legfontosabb másodlagos végpontja a görcsrohamok gyakoriságában legalább 50%-os csökkenést mutató betegek aránya volt.

Alcsoporti elemzéseket végeztek több tényező alapján, beleértve a cAED-ket is. Az alcsoporti elemzések eredménye a klobazámmal kezelt betegek esetében a klobazámmal nem kezelt betegekkel összevetve, azt jelezte, hogy a klobazámot nem szedő betegeknek fennáll egy maradvány statisztikai bizonytalanság a kannabidiol-kezelés hatásosságát illetően. Ebben a populációban a hatásosságot nem állapították meg.

Az 5. táblázat a görcsrohamok a kiinduláshoz képest bekövetkezett százalékos csökkenésének elsődleges végpontját összegzi, és azon betegek arányának legfontosabb másodlagos eredményességi mutatóit, akiknél az eleséses rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent, továbbá az alcsoporti elemzések eredményeit összegzi, ezekhez az eredményességi mutatókhoz, az egyidejűleg klobazámmal kezelt betegeknek.

5. táblázat: Elsődleges és a kezelésre $\geq 50\%$ -ban reagáló betegek legfontosabb másodlagos eredményességi mutatói, valamint az alcsoporthoz tartozó elemzések a DS-vizsgálatokban

		Összesen	N	Klobazámot kapó alcsoporthoz	N
28 NAPONKÉNTI GÖRCSROHAMOK SZÁMA					
Kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenés^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/ttkg/nap	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/ttkg/nap	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/ttkg/nap	38,9%	61	53,6%	40
Különbség, illetve százalékos csökkenés a placebóhoz képest (95%-os CI), p-érték^b					
GWPCARE2	10 mg/ttkg/nap	29,8% (8,4%, 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%, 54,5%) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/ttkg/nap	25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%, 50,4%) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/ttkg/nap	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p = 0,0032 ^c	
ELESEÉSES ROHAMOK SZÁMÁNAK $\geq 50\%$-OS CSÖKKENÉSE (REAGÁLÓ BETEGEKRE VONATKOZÓ ELEMZÉS)					
$\geq 50\%$-ban reagáló betegek százalékos aránya, p-érték^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/ttkg/nap	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/ttkg/nap	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/ttkg/nap	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^c	40

CI = 95%-os konfidenciaintervallum

^a A GWPCARE1 vizsgálat esetében az összpopulációra vonatkozó adatok a kiindulási értékhez képesti medián százalékos csökkenésként vannak feltüntetve. A GWPCARE2 vizsgálat egyidejűleg klobazámmal is kezelt alcsoporthoz tartozó adatok a kiindulási értékhez képesti medián százalékos csökkenésként vannak feltüntetve és egy negatív binomiális regressziós elemzés alapján lettek megbecsülve.

^b A GWPCARE1 vizsgálat esetében az összpopulációra vonatkozó adatok egy Wilcoxon-féle előjeles rangpróba alapján becsült mediánként és p-értékként vannak megadva. A GWPCARE2 vizsgálat egyidejűleg klobazámmal is kezelt alcsoporthoz tartozó adatok negatív binomiális regressziós elemzés alapján lettek megbecsülve.

^c Névleges p-érték.

^d Az átlagos p-érték egy Cochran–Mantel–Haenszel-próba alapján került kiszámításra; a névleges p-értékek a klobazámmal kezelt betegekhez logisztikus regressziós analízissel lettek kiszámítva.

További másodlagos eredményességi mutatók az egyidejűleg klobazámmal kezelt betegek alcsoporthoz tartozóan

A kannabidiolt összefüggésbe hozták azon vizsgálati alanyok számának növekedésével, akik a görcsrohamok gyakoriságának 75%-os vagy annál nagyobb csökkenését tapasztalták az egyes vizsgálatok kezelési időszakaiban (36% a napi 10 mg/ttkg kannabidiol-dózist kapó csoport, 25% mindegyik napi 20 mg/ttkg kannabidiolt kapó csoport, 10-13% a placebo esetében).

A kannabidiolt kapó betegek a vizsgálatok mindegyikében a rohamok összes számában nagyobb medián százalékos csökkenést tapasztaltak a placebóhoz képest (66% napi 10 mg/ttkg, 54-58% napi

20 mg/ttkg, 27–41% a placebo esetében; $p = 0,0003$ napi 10 mg/ttkg és $p = 0,0341$, illetve 0,0211 a napi 20 mg/ttkg esetében a placebohoz képest).

Az általános állapot nagyobb mértékű javulásáról, amelyet a legutolsó vizit alkalmával a Global Impression of Change, azaz a változás globális klinikai megítélése pontszámai alapján értékelték, számoltak be a gondozást végző orvosok és a betegek a kannabidiol mindkét dózisa esetében (73% a napi 10 mg/ttkg, 62–77% a napi 20 mg/ttkg, 30–41% a placebo esetében; $p = 0,0009$ a napi 10 mg/ttkg és $p = 0,0018$, illetve 0,0136 a napi 20 mg/ttkg esetében a placebóval összevetve).

A placebóval összehasonlítva a kannabidiolt a kezelés ideje alatt mindegyik vizsgálatban összefüggésbe hozták a görcsrohammentes napok számának megemelkedésével; ami 28 naponként 2,7 napnak (10 mg/ttkg/nap), illetve 28 naponként 1,3–2,2 napnak (20 mg/ttkg/nap) felelt meg.

Felnőttek

A DS-populáció a GWPCARE2 és a GWPCARE1 vizsgálatokban többnyire gyermekekből és serdülőkből állt, mindössze 5 felnőtt beteggel, akik 18 évesek voltak (1,6%), ezért a felnőtt DS-populációból származó hatásossági és biztonságossági adatok korlátozottak.

Dózis–válasz–összefüggés

Mivel a 10 mg/ttkg napi dózis és a 20 mg/ttkg napi dózisok között nem volt egységes dózis–válasz–összefüggés az LGS- és a DS-vizsgálatokban, a kannabidiolt először a napi 10 mg/ttkg ajánlott fenntartó dózissal kell titrálni (lásd 4.2 pont). Az egyes betegeknél a titráláskor az előny-kockázat viszony alapján meg kell fontolni a 20 mg/ttkg maximális napi dózist (lásd 4.2 pont).

Nyílt elrendezésű vizsgálatokban kapott adatok

Mindkét randomizált LGS-vizsgálatból a vizsgálatot befejező betegek 99,5%-át ($n = 366$) bevonták a hosszú távú, nyíltelrendezésű, kiterjesztett (OLE) vizsgálatba (GWPCARE5). A 37–48 hétig egyidejűleg klobazámmal is kezelt LGS-betegek alcsoportjában ($n = 168$) az eleséses rohamok gyakoriságának a kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenése 71% volt az 1–12. héten ($n = 168$), ami a 37–48. héten is ezen a szinten volt az eleséses rohamok gyakoriságának a kiindulási értékhez viszonyított 62 százalékos csökkenésével.

Mindkét randomizált DS-vizsgálatból a vizsgálatot befejező betegek 97,7%-át ($n = 315$) bevonták a GWPCARE5-vizsgálatba. A 37–48 hétig egyidejűleg klobazámmal is kezelt DS-betegek alcsoportjában ($n = 148$) a görcsrohamok gyakoriságának a kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenése 64% volt az 1–12. héten ($n = 148$), ami a 37–48. héten is ezen a szinten volt a görcsrohamok gyakoriságának a kiindulási értékhez viszonyított 58 százalékos csökkenésével.

Kiegészítő terápia tuberous sclerosis complexben (TSC) szenvedő betegeknél

A TSC-vel összefüggő görcsrohamok kiegészítő terápiájaként alkalmazott kannabidiol (25 és 50 mg/ttkg/nap) hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportokon végzett (GWPCARE6) vizsgálat során értékelték. A vizsgálat egy 4 hetes bevezető periódusból, egy 4 hetes titrálási periódusból és egy 12 hetes fenntartó periódusból állt (16 hetes kezelési és elsődleges értékelési periódus).

A vizsgálati populáció átlagéletkora 14 év volt, egy beteg kivételével mindegyik beteg egyidejűleg egy vagy több AED-t (cAED-t) is szedett a vizsgálat során. Az egyidejűleg leggyakrabban alkalmazott cAED (a betegek több, mint 25%-ánál) a valproát (45%), a vigabatrin (33%), a levetiracetám (29%) és a klobazám (27%) volt.

Az elsődleges végpont a TSC-vel összefüggő görcsrohamok számának megváltozása volt a kezelési periódusban (fenntartó és titrálási periódus) a kannabidiol-csoport bevezető periódusához és a placebohoz képest. A TSC-vel összefüggő görcsrohamokat tudatvesztés vagy tudatzavar nélküli fokális motoros görcsrohamként; tudatvesztéssel vagy tudatzavarral járó fokális görcsrohamként; bilaterális generalizált görcsrohamként és generalizált görcsrohamként (tónusos–klónusos, tónusos, klónusos vagy atónusos görcsrohamokká) progrediáló fokális görcsrohamként határozták meg.

A legfontosabb másodlagos végpont a következő volt: a TSC-vel összefüggő rohamok gyakoriságának legalább 50%-os csökkenését mutató betegek aránya, változás a vizsgálati alany/vizsgáló orvos általi globális klinikai megítélésben az utolsó vizsgálatkor, és a görcsrohamok összgyakoriságának százalékos arányában bekövetkezett változás a bevezető periódushoz képest.

A kannabidiol napi 50 mg/ttkg-os dózisáról bebizonyosodott, hogy ugyanolyan mértékben csökkenti a görcsrohamok gyakoriságát, mint a napi 25 mg/ttkg. Azonban ez a dózis a mellékhatások gyakoriságának megemelkedésével járt együtt a napi 25 mg/ttkg-os dózishoz képest, ezért a javasolt maximális dózis a napi 25 mg/ttkg.

A 6. táblázat a TSC-vel összefüggő görcsrohamok a bevezető periódushoz képest – elsődleges végpontként – bekövetkezett százalékos csökkenését, és a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságának – legfontosabb másodlagos eredményességi mutatóként szolgáló – legalább 50%-os csökkenését mutató betegek arányát összegzi a napi 25 mg/ttkg-os javasolt maximális dózis esetén.

6. táblázat: Elsődleges végpontok és a legalább 50%-os reszponderek másodlagos eredményességi mutatói a TSC-vizsgálatban (teljes betegpopuláció)

	GWPCARE6 vizsgálat	
	Kannabidiol 25 mg/ttkg/nap (n = 75)	Placebo (n = 76)
<i>Elsődleges végpont – A TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságának százalékos csökkenése^a</i>		
<i>TSC-vel összefüggő görcsrohamok %-os csökkenés a kiindulási értékhez képest</i>	48,6%	26,5%
<i>Százalékos csökkenés a placebóhoz képest</i>		
95%-os CI	30,1% 13,9%; 43,3%	
P-érték	0,0009	
<i>Legfontosabb másodlagos végpont - ≥ 50%-os CSÖKKENÉS a TSC-vel összefüggő görcsrohamokban (KEZELÉSRE REAGÁLÓ BETEGEKRE VONATKOZÓ ELEMZÉS)</i>		
≥ 50%-os csökkenést mutató betegek százalékos aránya	36%	22,4%
P-érték ^b	0,0692	

CI = 95%-os konfidenciaintervallum.

^a A GWPCARE6 vizsgálat eredményeit a kiindulási értéktől való százalékos csökkenésként mutatjuk be, egy negatív binomiális regresszióanalízis alapján megbecsülve.

^b Az átlagos p-érték a Cochran–Mantel–Haenszel-teszt alapján lett kiszámítva.

Alcsoport-elemzések klobazám-kezeléssel vagy klobazám-kezelés nélkül

A GWPCARE6 vizsgálatban a TSC-ben szenvedő betegek 22,7%-a a napi 25 mg/ttkg-ot kapó csoportban, és 32,9% a placebocsoportban egyidejűleg klobazámot is szedett. A klobazám használat szerinti alcsoport-elemzés eredménye a klobazám jelenlétében a kannabidiol antikonvulzáns hatásának összeadódását mutatta.

Az egyidejűleg klobazámmal kezelt betegek alcsoportjában, akik napi 25 mg/ttkg dózisban kapták a kannabidiolt, egy negatív binomiális regresszióanalízis alapján a kiinduláshoz képest 61,1%-os csökkenést észleltek a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságában, a placebocsoportban tapasztalt 27,1%-os csökkenéshez képest. A placebóhoz képest a kannabidiol a TSC-vel összefüggő görcsrohamok (95%-os CI: 20,0%; 64,4%) 46,6%-os (névleges p = 0,0025) csökkenésével járt.

Az egyidejűleg klobazámmal nem kezelt betegek alcsoportjában, a napi 25 mg/ttkg kannabidiolt kapó betegek a kiinduláshoz képest 44,4%-os csökkenést tapasztaltak a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságában a placebo csoport 26,2%-os csökkenésével szemben egy negatív binomiális regresszióanalízis alapján. A placebóval összehasonlítva a kannabidiol a TSC-vel összefüggő görcsrohamok (95%-os CI: 3,7%; 41,1%) 24,7%-os (névleges $p = 0,0242$) csökkenésével járt.

További másodlagos eredményességi mutatók 25 mg/ttkg napi kannabidiol-dózis esetén (teljes betegpopuláció)

A kannabidiol a kezelés időtartama alatt a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságának 75%-os vagy annál nagyobb mértékű csökkenését tapasztaló betegek százalékos arányának (16,0%) növekedésével járt a placebo csoportéhoz képest (0%).

A kannabidiolt kapó betegek az összes görcsroham nagyobb mértékű százalékos csökkenését (48,1%) tapasztalták a placebohoz (26,9%) képest.

A gondozást végző orvosok és a betegek az utolsó vizsgálatkor közölték a Global Impression of Change, azaz a változás globális klinikai megítélésének pontszámait. A kannabidiol-csoportban a betegek 68,6%-a, míg a placebo csoportban a betegek 39,5%-a tapasztalt javulást.

A placebóval összevetve, a kannabidiolt összefüggésbe hozták a TSC-vel kapcsolatos görcsrohamoktól mentes napok számának megemelkedésével a kezelési periódusban, ami 28 naponta 2,82 nap volt.

A TSC-vel összefüggő csecsemőkori/epilepsziás görcsök esetében a kannabidiol hatásosságáról nem végeztek teljes körű értékelést.

Nyílt elrendezésű vizsgálatokban kapott adatok

A 201 betegből, akik befejezték a GWPCARE6 vizsgálatot, a betegek 99,0%-át (199 beteget) vontak be az OLE vizsgálatba. A medián modális dózis napi 25 mg/ttkg volt, a medián kezelési időszak pedig 90 hét (tartomány: 2,6–209 hét). Az OLE vizsgálatban a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakorisága a kiinduláshoz viszonyítva átlagosan 54%-kal csökkent az 1–12. ($n = 199$) héten, amely a 85–96. héten is megmaradt ($n = 98$), a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságának a kiinduláshoz viszonyított átlagos 75%-os csökkenésével.

Abúzus

Egy humán abúzuspotenciál vizsgálatban a kannabidiol akut adása nem függő felnőtt rekreációs kábítószer-használóknál terápiás és szupraterápiás dózisban csekély pozitív szubjektív válaszreakciókat, illetve mutatókat eredményezett, mint a Gyógyszer iránti kötődés és a Gyógyszer újbóli használata. A dronabinollal (szintetikus THC) és az alprazolámmal összehasonlítva a kannabidiol abúzuspotenciálja alacsony.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén eltekint az egy vagy több alcsoport vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől, ami az LGS-hez, a DS-hez és a TSC-hez társuló rohamok kannabidiollal történő kezelését illeti (lásd a 4.2 pontban leírt gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat).

A TSC-ben szenvedő betegeknél elvégzett GWPCARE6 vizsgálatba 8, 1 és 2 év közötti gyermeket vontak be mindegyik kezelési csoportba. Bár a rendelkezésre álló adatok mennyisége korlátozott, a kezelés megfigyelt hatása és tolerálhatósága hasonló volt a 2 éves vagy annál idősebb betegeknél megfigyeltékkel, azonban a hatásosságot, a biztonságosságot és a farmakokinetikát 2 év alatti gyermekeknél nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A kannabidiol gyorsan megjelenik a plazmában, egyensúlyi állapotban a maximális plazmakoncentrációt 2,5–5 óra alatt ér el.

Az egyensúlyi plazmakoncentrációkat a gyógyszert naponta kétszer beadva 2-4 nap alatt érték el az adagolás előtti (C_{trough}) koncentrációk alapján. Az egyensúly gyors elérése a gyógyszer többfázisú eliminációs profiljával függ össze, amelyben a terminális elimináció mindössze a gyógyszer-clearance töredékét teszi ki.

Az egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatokban a kannabidiol (750 vagy 1500 mg) egyidejű alkalmazása magas zsír- vagy kalóriatartalmú ételekkel megemelte a felszívódás arányát és mértékét (a C_{max} -érték 5-szörösére, az AUC-érték 4-szeresére emelkedett), és az egészséges önkéntesek éhgyomri állapotával összehasonlítva csökkentette az expozíció teljes variabilitását. Bár a hatás enyhén kisebb az alacsony zsír- vagy kalóriatartalmú ételek esetében, az expozíció emelkedése továbbra is szembetűnő (a C_{max} -érték esetében 4-szeres, az AUC-érték esetében 3-szoros). Ezenkívül a kannabidiol tehéntejjel való bevétel a C_{max} -érték esetében hozzávetőlegesen 3-szorosára, az AUC-érték esetében pedig a 2,5-szeresére növelte az expozíciót. A kannabidiol alkohollal együtt való bevétel szintén növelte a kannabidiol-expozíciót, ami az AUC-érték esetében 63%-os emelkedést jelentett.

A randomizált kontrollos vizsgálatokban a kannabidiol dózisének időzítését nem korlátozták az étkezésekre. A betegeknél a magas zsírtartalmú ételek (háromszorosára) növelték a kannabidiol biohasznosulását. Ez az emelkedés mérsékelt volt, ahol a pandriális állapotot nem ismerték teljes mértékben, pl. a relatív biohasznosulás 2,2-szerese.

A kannabidiol biohasznosulási variabilitásának csökkentése érdekében az egyes betegeknél a kannabidiol étkezéshez viszonyított bevitelén nem szabad változtatni, a ketogén diétát is ideértve (magas zsírtartalmú étel), azaz az Epidyolex-et következetesen vagy étkezéskor, vagy étkezéstől függetlenül kell bevenni. Ha étellel veszik be, amennyiben lehetséges, hasonló összetételű ételt kell választani.

Eloszlás

In vitro a kannabidiol és annak I. fázisú metabolitjainak > 94%-a kötődött plazmafehérjéhez, inkább a humán szérum albuminhoz kötődve.

Orális beadást követően a látszólagos eloszlási térfogat egészséges önkénteseknél 20 963 l és 42 849 l között volt, és meghaladta a test teljes víztartalmát, ami a kannabidiol nagymértékű eloszlására utal.

Biotranszformáció és elimináció

A kannabidiol felezési ideje plazmában 56–61 óra volt napi két dózis, 7 napon keresztül, egészséges önkénteseknek történt beadását követően.

Metabolizáció

A kannabidiolt a CYP450-enzimek és az UGT-enzimek által a máj jelentős mértékben metabolizálja. A kannabidiol I. fázisú metabolizációs folyamatáért felelős legfontosabb CYP450-izoenzimek a CYP2C19 és a CYP3A4. A kannabidiol II. fázisú konjugációs folyamatáért felelős legfontosabb UGT izoenzimek az UGT1A7, az UGT1A9 és az UGT2B7.

Az egészséges alanyokon végzett vizsgálatok bebizonyították, hogy a gyors metabolizálókkal összehasonlítva nincs lényeges különbség a kannabidiol-plazmaexpozícióban a CYP2C19-intermedier és az ultragyors metabolizáló között.

A standard *in vitro* vizsgálatokban azonosított I. fázisú metabolitok a 7-COOH-CBD, a 7-OH-CBD és a 6-OH-CBD (egy minor keringő metabolit) voltak.

A kannabidiol többszöri beadása után az AUC-érték alapján a 7-OH-CBD (a roham egy preklinikai modelljében aktív) metabolit a humán plazmában alacsonyabb koncentrációban kering, mint a kannabidiol anyavegyület (a CBD-expozíció ~ 40%-a).

Kiválasztás

A kannabidiol plazma-clearance egy egyszeri 1500 mg-os kannabidiol dózist követően hozzávetőlegesen 1111 l/óra. A kannabidiol elsősorban a májban és a bélben zajló metabolizmus útján ürül ki, majd a széklettel választódik ki, ezzel szemben az anyavegyület a vese útján történő kiürülése kevésbé jelentős.

A kannabidiol nem lép kölcsönhatásba a legfőbb vese- és májtranszporterekkel oly módon, hogy az lényeges gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat okozna.

Linearitás

A kannabidiol C_{max} - és AUC-értékei közel dózisarányosak a (10–25 mg/ttkg/nap) terápiás dózistartományban. Egyszeri dózisok beadását követően az expozíció a 750–6000 mg-os tartományban a dózisarányosságnál enyhén kisebb mértékben nőtt, jelezvén, hogy a kannabidiol felszívódása telítődhet. TSC-ben szenvedő betegeknek többszörös dózisban beadva megállapítható volt, hogy 25 mg/ttkg/napnál nagyobb dózisok esetén felszívódása telíthető.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Az életkor, testtömeg, nem és rassz hatása

A populációs farmakokinetikai elemzések bebizonyították, hogy az életkor, a testtömeg, a nem és a rassz klinikailag nem befolyásolja lényegesen a kannabidiol-expozíciót.

Idősek

A kannabidiol farmakokinetikáját > 74 éves vizsgálati alanyoknál nem vizsgálták.

Gyermekek

A kannabidiol farmakokinetikáját < 2 éves gyermekeknél nem vizsgálták.

Kis létszámú, < 2 éves, kezelésre nem reagáló epilepsziában (beleértve az LGS-t, DS-t és TSC-t) szenvedő beteg kapott kannabidiolt klinikai vizsgálatokban és egy kiterjesztett gyógyszerhozzáférést segítő programban.

Veseelégtelenség

Nem figyeltek meg a kannabidiol C_{max} -t, illetve AUC-értékére gyakorolt hatást egyszeri, 200 mg-os kannabidiol dózist követően enyhe (kreatinin-clearance [CLcr] 50–80 ml/perc), közepes (CLcr 30 – < 50 ml/perc), illetve súlyos fokú (CLcr < 30 ml/perc) veseelégtelenségben szenvedő vizsgálati alanyoknál, a normál vesefunkciójú (CLcr > 80 ml/perc) betegekkel szemben. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket nem vizsgálták.

Májelégtelenség

Nem volt megfigyelhető a kannabidiol- vagy metabolitexpozíciók hatása egyszeri, 200 mg-os kannabidiol dózis beadását követően enyhe májelégtelenségben szenvedő betegeknél.

A közepes vagy súlyos fokú májelégtelenségben szenvedő vizsgálati alanyoknál magasabb kannabidiol-plazmakoncentráció volt megfigyelhető (hozzávetőlegesen 2,5–5,2-szer magasabb AUC-érték a normál májfunkciójú egészséges vizsgálati alanyokhoz képest). A kannabidiol fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó közepes vagy súlyos fokú májelégtelenségben szenvedő betegeknél. A közepes vagy súlyos fokú májelégtelenségben szenvedő betegeknél alacsony kezdő dózis javasolt. A dózis beállítását a 4.2 pontban leírtak szerint kell elvégezni.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

LGS-ben

LGS-ben szenvedő betegeknél, a populációs farmakokinetikai farmakodinámiás (PK/DK) modellezés expozíciós hatás összefüggést jelzett az eleséssel rohamok gyakoriságának $\geq 50\%$ -os csökkenése elérési valószínűségét illetően a vizsgált kannabidiol dózistartományban (0 [placebo], napi 10 és 20 mg/ttkg). Jelentős pozitív korreláció volt megfigyelhető a kannabidiol származtatott AUC-értéke és a $\geq 50\%$ -os terápiás válasz lehetősége között. A terápiás válaszarány elemzése a kannabidiol (7-OH-CBD) aktív metabolitja expozíció-válasz viszonyában is korrelációt jelzett. A PK/DK-elemzés arra is rámutatott, hogy a szisztémás kannabidiol-expozíció összefüggésbe hozható volt egyes mellékhatásokkal, nevezetesen a GPT-szint emelkedésével, a GOT-szint emelkedésével, a hasmenéssel, a fáradtsággal, a GGT-szint emelkedésével, az étvágytalansággal, a kiütéssel és az álmosággal (lásd 4.8 pont). A klobazám (egy külön elemzésben) a legfontosabb kovariáns volt, amely a GGT-szint emelkedéséhez, az étvágytalanság csökkenéséhez és az álmoság gyakoribbá válásához vezetett.

TSC-ben

TSC-ben szenvedő betegeknél a hatásossági végpontok alapján nincs kitettség-reakció viszony, mivel az értékelt dózisok a kitettség-reakció viszony csúcsán vannak. Ennek ellenére kitettség-reakció viszonyt állapítottak meg az 7-OH-CBD metabolit esetében az GOT-szint megemelkedésével kapcsolatban. Egyéb PK/PD összefüggést a biztonságossági végpontokkal kapcsolatban nem azonosítottak a CBD vagy annak metabolitjai esetében.

Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatok

Gyógyszerkölsönhatások in vitro értékelése

A kannabidiol a CYP3A4, a CYP2C19, az UGT1A7, az UGT1A9 és az UGT2B7 szubsztrátja. A kannabidiol gátolhatja a CYP2B6-ot, CYP2C8-at, CYP2C19-et, és indukálhatja a CYP2B6-ot klinikailag releváns koncentrációkban.

A 7-COOH-CBD metabolit *in vitro* és klinikailag releváns koncentrációban az UGT1A1-, az UGT1A4- és az UGT1A6-mediált aktivitás inhibitora (lásd 4.5 pont).

A kannabidiol és a 7-OH-CBD metabolit nem lép kölcsönhatásba a fő vese és máj uptake transzporterekkel, és ezért valószínűleg nem eredményez lényeges gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 és OATP1B3. A kannabidiol nem szubsztrátja és nem inhibitora az OATP1A2 és az OATP2B1 agyi uptake transzportereknek. *In vitro* a kannabidiol és a 7-OH-CBD nem szubsztrátjai a P-gp/MDR1, BCRP, illetve BSEP efflux transzporterek inhibitorainak. Az everolimus *in vivo* adatai azt mutatják, hogy a kannabidiol képes befolyásolni a P-gp szubsztrát P-gp-mediált kiáramlását a vékonybélben (lásd 4.5 pont), azonban a kannabidiol nem gátolta vagy indukálta a CYP3A4-t egy *in vivo* midazolam-vizsgálat alapján. A 7-COOH-CBD metabolit egy P-gp/MDR1-szubsztrát, és BCRP-, OATP1B3-, illetve OAT3-gátló hatása van.

Gyógyszerkölsönhatások in vivo értékelése

Antiepileptikumokkal végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatok

A kannabidiol (750 mg naponta kétszer egészséges önkénteseknél, illetve napi 20 mg/ttkg betegeknél) és más antiepileptikumok lehetséges kölcsönhatását vizsgálták gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás vizsgálatokban egészséges önkéntesek és betegek bevonásával, valamint a plazma gyógyszerkoncentrációk placebokontrollos vizsgálatának populációs farmakokinetikai analízisében LGS-ben szenvedő betegek kezelése során.

A kannabidiol klobazámmal kombinálva a klobazámszinteket nem befolyásolva megnövelte az N-dezmetil-klobazám aktív metabolit expozíciót. Bár a kannabidiol-expozíciót észrevehetően nem

befolyásolta a klobazám alkalmazása, egy aktív metabolit, a 7-OH-CBD szintjét ez a kombináció megemelte. Ezért a kannabidiol vagy a klobazám dózismódosítása szükséges lehet.

A kannabidiol együttadása everolimusszal az everolimusz-expozíció fokozódásához vezetett. Ezért az everolimusz dózisének módosítására és terápiás gyógyszer szintjének ellenőrzésére lehet szükség, ha az everolimuszt és a kannabidiolt egyidejűleg alkalmazzák.

A klobazám, az everolimusz és egyéb együtt adott AED-k *in vivo* kölcsönhatásait az alábbi táblázat összegzi.

7. táblázat: Gyógyszerkölcsönhatások a kannabidiol és az egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumok között

Egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumok	Antiepileptikum hatása az kannabidiolra	kannabidiol hatása az antiepileptikumra
Klobazám	A kannabidiol-szinteket nem befolyásolta. A kölcsönhatás az aktív metabolit, a 7-OH-CBD-expozíció megemelkedését okozta az egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatokban. ^a	A klobazám-szinteket nem befolyásolta. A kölcsönhatás az N-dezmetil-klobazám metabolitexpozíciót körülbelül 3-szorosára növelte. ^b
Valproát	A CBD-t és annak metabolitjait nem befolyásolta.	A valproinsav-expozíciót és a 2-propil-4-penténsav (4-én-VPA) expozícióját, mely utóbbi egy feltételezett hepatotoxikus metabolit, nem befolyásolta.
Stiripentol	A kannabidiol-szinteket nem befolyásolta. A kölcsönhatás az aktív metabolit, a 7-OH-CBD C _{max} - és AUC-értékeinek (körülbelül 30%-os) csökkenéséhez vezetett azokban a vizsgálatokban, amelyeket egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek bevonásával végeztek.	A kölcsönhatás a C _{max} -érték körülbelül 28%-os és az AUC-érték körülbelül 55%-os emelkedését eredményezte egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban, amelyben a betegeknek a C _{max} -érték 17%-os és az AUC-érték 30%-os emelkedése volt megfigyelhető.
Everolimusz	Az everolimusz kannabidiolra kifejtett hatását nem értékelték.	A kannabidiol (naponta kétszer 12,5 mg/ttkg) együttadása az everolimusszal (5 mg) hozzávetőlegesen 2,5-szeresére növelte az everolimusz-expozíciót a C _{max} és az AUC esetében is egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban.

^a átlagosan 47%-os AUC- és 73%-os C_{max}-emelkedés

^b a C_{max} és az AUC alapján

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mutagenitás és karcinogenitás

Egy egereken végzett karcinogenitási vizsgálatban a kannabidiol (0 [víz], 0 [vehiculum], napi 30, 100, illetve 300 mg/ttkg) 2 éven keresztül orális adása valamennyi vizsgált dózisban megnövelte a jóindulatú hepatocelluláris adenomák előfordulását a hím egereknél, illetve a legmagasabb vizsgált dózisban a nőstény egereknél. A legnagyobb értékelt dózisban a plazma kannabidiol-expozíciók (AUC) egereknél hozzávetőlegesen 3-szor nagyobbak voltak, mint a várható humán plazmaexpozíció az ajánlott maximális humán dózis (MRHD), napi 25 mg/ttkg esetén.

Egy 104 hetes, patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban a kannabidiol (0 [víz], 0 [vehiculum], napi 15, 50 és 150 mg/ttkg) orális adása valamennyi vizsgált dózisban megnövelte a fokális Leydig-sejt-hiperplázia és a Leydig-sejt-adenoma előfordulását a hím patkányoknál. A legalacsonyabb értékelt dózisban a plazma kannabidiol-expozíciója (AUC) kevesebb mint egyszerese volt az MRHD-nél mért klinikai plazma-expozíciónak. A legmagasabb értékelt dózis esetén, ami az MRHD-nél mért klinikai plazma-expozíció tízszeresének felelt meg, egy hím patkánynál Leydig-sejtes karcinóma alakult ki. A patkányoknál előforduló Leydig-sejtes daganatok általában korlátozottan relevánsak az emberekre nézve.

A genotoxicitási vizsgálatok nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén aktivitást a kannabidiol vagy fő humán metabolitjai esetében.

Reprodukciós toxicitás

Kannabidiol: Patkányoknál legfeljebb 250 mg/ttkg napi dózisban (ami az ajánlott maximális humán dózis [napi 25 mg/ttkg] hozzávetőlegesen 14-szeresének felel meg) nem figyeltek meg a hímek, illetve a nőstények termékenységre gyakorolt ártalmas hatásokat.

Kannabidiol: A nyulakon végzett embrionális/magzati fejlődési (embryo-foetal development, EFD) vizsgálatban a napi 50, 80 és 125 mg/ttkg dózisokat értékelték. A napi 125 mg/ttkg dózisszint az anyai toxicitással összefüggő csökkent magzati testtömeget és nagyobb mértékű strukturális elváltozásokat eredményezett a magzatoknál. Az anyai plazma kannabidiol-expozíciók a megfigyelhető káros hatást nem okozó szinten (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) az embrionális/magzati fejlődési toxicitást illetően nyulaknál kevesebbszer fordultak elő, mint embereknél napi 25 mg/ttkg MRHD beadása esetén.

Kannabidiol: Patkányoknál az EFD-vizsgálatban a napi 75, 150, illetve 250 mg/ttkg-os dózisokat értékelték. Magas dózissal embrionális/magzati mortalitást figyeltek meg, az alacsony és közepes dózissal viszont nem volt a kezeléshez társítható, beágyazódás utáni veszteséget okozó hatása. A NOAEL szintet az embernél alkalmazott napi 25 mg/ttkg MRHD-val való feltételezett expozíciónál körülbelül 13-szor nagyobb anyai plazma kannabidiol-expozíciókkal (AUC) hozták összefüggésbe.

7-COOH-CBD: Patkányoknál az EFD-vizsgálatban a napi 25, 50 és 100 mg/ttkg-os 7-COOH-CBD-dózisokat értékelték. Embrionális/magzati rendellenességeket és elváltozásokat figyeltek meg a legmagasabb vizsgált dózissal. Nem volt más, gyógyszerrel összefüggő anyai vagy fejlődésre gyakorolt hatás. Patkányoknál az embrionális/magzati toxicitás szempontjából a legmagasabb, hatást nem okozó dózist az embernél alkalmazott napi 25 mg/ttkg MRHD-val való feltételezett expozíciónál körülbelül 4-szer nagyobb anyai plazma 7-COOH-CBD-expozíciókkal (AUC) hozták összefüggésbe.

Kannabidiol: Pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatokat végeztek patkányoknál napi 75, 150, illetve 250 mg/ttkg-os dózisban. Növekedésllassulást, a nemi érés elmaradását, viselkedésbeli változásokat (csökkent aktivitást), valamint a hím szaporító szervek fejlődésére (kisméretű herék a felnőtt utódokban) és a fertilitásra gyakorolt káros hatásokat figyeltek meg az ivadékokban napi ≥ 150 mg/ttkg dózisoknál. A NOAEL-szintet az embernél alkalmazott napi 25 mg/ttkg MRHD-expozíciónál körülbelül 7-szer nagyobb anyai plazmaexpozíciókkal hozták összefüggésbe.

7-COOH-CBD: Patkányoknál pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatot végeztek napi 20, 40, illetve 75 mg/ttkg 7-COOH-CBD-dózis alkalmazásával. Ezen dózisok alkalmazása jól tolerálható volt, és nem figyeltek meg káros hatásokat sem az anyaállatoknál, sem az utódoknál a felnőttkorig. Patkányoknál a pre- és posztnatális fejlődési toxicitás szempontjából hatást nem okozó dózist az embernél alkalmazott napi 25 mg/ttkg MHRD-expozíció körülbelül 7-szeresének megfelelő anyai plazma 7-COOH-CBD-expozíciókkal hozták összefüggésbe.

Juvenilis toxicitás

Kannabidiol: Fiatal patkányoknál a kannabidiol 10 héten keresztül való adása (a 0 vagy 15 mg/ttkg-os szubkután dózisoknak a 4–6. posztnatális napokon történő beadását 0, 100, 150 vagy 250 mg/ttkg-os dózis beadása követte a 7–77. posztnatális napokon) testtömeg-növekedést, hímeknél a szexuális érés elmaradását, neurológiai magatartászavarokat, a csont ásványanyag-sűrűségének emelkedését és a májban hepatocita vakuolizációt okozott. Hatásmentes dózist nem állapítottak meg. A legalacsonyabb, fiatal patkányoknál fejlődési toxicitást okozó dózist (15 mg/ttkg szubkután vagy 100 mg/ttkg orális) a napi 25 mg/ttkg MRHD körülbelül 4-szeresének megfelelő kannabidiol expozícióval (AUC) hozták összefüggésbe.

Egy másik vizsgálatban a kannabidiolt fiatal patkányoknak a 4–21. posztnatális napokon (szubkután injekció formájában) és a 22–50. posztnatális napokon adták (intravénás injekció formájában). Napi 15 mg/ttkg NOAEL-t állapítottak meg.

7-COOH-CBD: Fiatal patkányoknál a 7-COOH-CBD metabolit szubkután adása (napi 0, 20, 40 vagy 80 mg/ttkg) a 4–6. posztnatális napokon, majd ezt követően orális szondával történő adagolása a 7–77. posztnatális napokon, összesen 10 héten keresztül napi ≥ 40 mg/ttkg dózis esetén halálozást, szemészeti rendellenességeket és a nőtényeknél felgyorsult nemi érést eredményezett; valamint a napi 80 mg/ttkg dózis esetén hosszú távú neurobehaviorális (fokozott mozgásaktivitás, az akusztikus megrezzenési [startle] reflex csökkent habituációja, csökkent prepulzus-gátlás, késleltetett labirintus-tanulás) és reprodukív működési zavarokat (felborult ösztrociklus, csökkent spermiumkoncentráció és a kóros spermiumok számának növekedése; csökkent párzási, termékenységi és szaporodási mutatók; megnövekedett preimplantációs veszteség), továbbá csökkent agytömeget és csökkent csontsűrűséget okozott. A mellékhatásmentes dózisszintet napi 20 mg/ttkg-ban határozták meg, ami a 7-COOH-CBD-expozíció (AUC) tekintetében megközelítőleg megegyezik az embernél alkalmazott napi 25 mg/ttkg kannabidiol esetén, azaz az ajánlott maximális napi dózissal (MRHD) mért értékekkel.

Abúzus

Az állatokon végzett abúzusvizsgálatok szerint a kannabidiol nem produkál kannabinoidra jellemző, viselkedéssel kapcsolatos terápiás válaszokat, ideértve egy gyógyszer-megkülönböztetési vizsgálatban a delta-9-tetrahydro-kannabinolra (THC) való generalizálást is. A kannabidiol nem váltott ki az állatoknál önadagolást sem, ami arra utal, hogy nem vált ki jutalmazó hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

finomított szezámolaj
vízmentes etanol
szukralóz (E955)
eper aroma (beleértve a benzil-alkoholt is)

6.2 Inkompatibilitások

Nem releváns.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Az üveg első felbontását követő 12 héten belül felhasználandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Borostyánsárga üveg (III. típus) gyermekbiztos zárással és garanciazáras csavaros (polipropilén) kupakkal.

Az Epidyolox 100 mg/ml belsőlegesen oldat a következő kiszerelésekben kapható:

100 ml (1 × 100 ml-es üveg) két darab 5 ml-es és két darab 1 ml-es kalibrált adagoló szájfecskendővel (HDPE dugattyú és polipropilén fecskendőhenger), valamint két darab üvegcsatlakozó feltéttel (LDPE).

300 ml (3 × 100 ml-es üveg) két darab 5 ml-es és két darab 1 ml-es kalibrált adagoló szájfecskendővel (HDPE dugattyú és polipropilén fecskendőhenger), valamint három üvegcsatlakozó feltéttel (LDPE).

Az 5 ml-es fecskendők 0,1 ml-es, az 1 ml-es fecskendők 0,05 ml-es beosztással vannak ellátva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Szilikonból készült minimum 50 cm és maximum 125 cm hosszú, minimum 5 FR és maximum 12 FR átmérőjű nasogastricus szondák használhatók. A szilikonból készült, legfeljebb 50 cm hosszúságú, legfeljebb 5 FR átmérőjű nasogastricus szondák használata kerülendő. 0,8 és 4 cm közötti hosszal és 12 FR és 24 FR közötti átmérővel rendelkező szilikon gyomorszondák használhatók. Polivinilkloridból vagy poliuretánból készült szondák nem használhatók.

Alkalmazás után az enterális szondát legalább egyszer át kell öblíteni szobahőmérsékletű vízzel. Amennyiben egynél több gyógyszer beadására kerül sor, a szondát az egyes gyógyszerek beadása előtt át kell öblíteni. A javasolt öblítési térfogat a cső feltöltési térfogatának legalább ötszöröse (minimum 3 ml a legrövidebb/legvékonyabb szondák és maximum 20 ml a leghosszabb/legnagyobb szondák esetében). Az öblítési térfogat módosítására lehet szükség azon pácienseknél, akiknél korlátozni kell a folyadékbevitelt.

Az ENFit[®] csatlakozóval rendelkező enterális szondákhoz az ENFit rendszerrel kompatibilis fecskendők és csatlakozó feltétek használandók. A maximális adagolási pontosság biztosítása érdekében 1 ml térfogatú fecskendőket kell használni a legfeljebb 1 ml-es dózisok esetén.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1389/001

EU/1/19/1389/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. szeptember 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. július 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Belsőleges oldat – 100 ml (1 db 100 ml-es üveg) belsőleges oldatot tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epidyolex 100 mg/ml belsőleges oldat
kannabidiol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg kannabidiolt tartalmaz milliliterenként a belsőleges oldat.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Finomított szezámolajat, etanolt és eperaromát tartalmaz (beleértve a benzil-alkoholt is).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat

1 db 100 ml-es üveg

2 db 1 ml-es szájfecskendő üvegcsatlakozó feltéttel

2 db 5 ml-es szájfecskendő üvegcsatlakozó feltéttel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A fel nem használt mennyiséget 12 héttel az első felbontást követően dobja ki!

Első felbontás időpontja:

____/____/____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1389/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

epidyolex

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Belsőleges oldat – 300 ml (3 db 100 ml-es üveg) belsőleges oldatot tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epidyolex 100 mg/ml belsőleges oldat
kannabidiol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg kannabidiolt tartalmaz milliliterenként a belsőleges oldat.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Finomított szezámolajat, etanolt és eperaromát tartalmaz (beleértve a benzil-alkoholt is).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat

3 db 100 ml-es üveg

2 db 1 ml-es szájfecskendő üvegcsatlakozó feltéttel

2 db 5 ml-es szájfecskendő 2 db üvegcsatlakozó feltéttel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A fel nem használt mennyiséget 12 héttel az első felbontást követően dobja ki!

Első felbontás időpontja:

____/____/____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1389/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

epidyolex

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**ÜVEG****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Epidyolex 100 mg/ml belsőleges oldat
kannabidiol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg kannabidiolt tartalmaz milliliterenként a belsőleges oldat.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Finomított szezámolajat, etanolt és eperaromát tartalmaz (beleértve a benzil-alkoholt is).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

A fel nem használt mennyiséget 12 héttel az első felbontást követően dobja ki!

Első felbontás időpontja:

____/____/____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1389/001 (1 db 100 ml-es üveget tartalmazó csomagolás)
EU/1/19/1389/002 (3 db 100 ml-es üveget tartalmazó csomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Epidyolex 100 mg/ml belsőleges oldat kannabidiol

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Epidyolex, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Epidyolex szedése előtt
3. Hogyan kell szednie Önnek vagy a betegnek az Epidyolex-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Epidyolex-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Epidyolex, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Epidyolex kannabidiolt, egy az epilepszia (ami egy rohamokkal járó állapot) kezelésére szolgáló hatóanyagot tartalmaz.

Az Epidyolex-et klobazámmal együtt, vagy klobazámmal és egyéb antiepileptikumokkal együtt alkalmazzák olyan rohamok kezelésére, amelyek két ritka állapotban, a Dravet-szindrómában és a Lennox–Gastaut-szindrómában jelentkeznek. Felnőtteknél, serdülőknél és legalább 2 éves gyermekeknél alkalmazható.

Az Epidyolex-et egyéb antiepileptikumokkal egyidejűleg együtt is alkalmazzák egy genetikai rendellenességben, az ún. tuberosus sclerosis complexben (TSC) előforduló görcsrohamok esetén. Alkalmazható felnőtteknél, serdülőknél és a 2. életévüket betöltött gyermekeknél.

2. Tudnivalók az Epidyolex szedése előtt

Ne szedje az Epidyolex-et

- ha allergiás a kannabidiolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha kezelőorvosa szerint bizonyos májfunkciós eredményei kórosak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Epidyolex szedése előtt vagy a kezelés ideje alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- Amennyiben Önnek májproblémái vannak vagy voltak, mivel kezelőorvosa esetleg változtathat az Epidyolex adagján, illetve dönthet úgy, hogy az Epidyolex nem megfelelő az Ön számára. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet a májfunkció ellenőrzésére mielőtt a gyógyszer szedését elkezdené, továbbá a kezelés ideje alatt, mivel az Epidyolex májproblémákat okozhat. Amennyiben Önnek májfunkciózavara van, a kezelést le kell állítani.

- Ha szokatlan hangulatváltozásokat, illetve megváltozott viselkedést tapasztal, vagy önkárosító, illetve öngyilkos gondolatai támadnak. **Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy keresse fel a legközelebbi kórházat** (lásd 4. pont).
- Az Epidyolex álmoságot okozhat. Ne vezessen gépjárművet, kezeljen gépeket és ne vegyen részt olyan tevékenységekben, amelyek figyelmet és finom szabályozást igényelnek, például kerékpározás, amíg meg nem tudja, hogy az Epidyolex milyen hatással van Önre.
- Ha hirtelen abbahagyja az Epidyolex szedését (lásd 3. pont).
- Ha rohamai gyakoribbá válnak, vagy súlyos roham jelentkezik Önnél az Epidyolex szedése során. **Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy keresse fel a legközelebbi kórházat.**
- Ha testtömegcsökkenést tapasztal vagy testtömeg-növekedése elmarad. Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni testtömegét, és eldönti, hogy folytatni kell-e az Epidyolex-kezelést.

Gyermekek és serdülők

Az Epidyolex adása nem javasolt 2 éves kor alatti gyermekek esetében.

Egyéb gyógyszerek és az Epidyolex

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az Epidyolex együttadása bizonyos gyógyszerekkel mellékhatásokat okozhat, befolyásolhatja az egyéb gyógyszerek, illetve az Epidyolex hatását. Ne kezdje el vagy függessze fel semmilyen gyógyszer szedését anélkül, hogy azt kezelőorvosával vagy gyógyszerészével előzetesen megbeszélne.

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a következő gyógyszerek közül bármelyiket szedi, mert esetleg módosítani kell az adagját:

- egyéb epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint pl. a karbamazepin, a klobazám, a lorazepám, a stiripentol és a valproát, amelyek a rohamok kezelésére szolgálnak;
- a TSC kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek, beleértve az everolimust és a takrolimust is;
- gyomorégés vagy a gyomorsav nyelőcsővön történő visszafolyásának (reflux) kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint pl. az omeprazol;
- mitotán (mellékvese-daganatok kezelésére szolgáló gyógyszer);
- morfin vagy diflunizál (fájdalomcsillapítók);
- efavirenz (a HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer);
- teofilin (az asztma kezelésére szolgáló gyógyszer);
- koffein (gyógyszer a légzéztámogatást igénylő csecsemők számára);
- propofol (betegeknél műtéti beavatkozásokhoz alkalmazott érzéstelenítő);
- szimvasztatin, fenofibrát, gemfibrozil, (koleszterin- vagy lipidszint csökkentésére alkalmazott gyógyszerek);
- enzalutamid (prosztatrák kezelésére alkalmazott gyógyszer)
- közösleges orbáncfü (*Hypericum perforatum*) (enyhe szorongás kezelésére szolgáló növényi gyógyszer);
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint pl. a rifampin, a klaritromicin és az eritromicin.

Az étel hatása az Epidyolexre

Az Epidyolex-et mindig kezelőorvosa utasításainak megfelelően és következetesen szedje vagy étellel vagy étel nélkül, beleértve a magas zsírtartalmú étrendet (úgy mint a ketogén diétát) is. Ha az Epidyolex-et étellel veszi be, amennyiben lehetséges, mindig azonos típusú ételt válasszon (pl. azonos zsírtartalmút). (Lásd még 3. pont, Hogyan kell szedni az Epidyolex-et?).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Epidyolex terhesség alatt nem szedhető kivéve, amennyiben kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy a kezelés előnyei felülmúlják a lehetséges kockázatokat.

Az Epidyolex szedése alatt ne szoptasson, mivel az Epidyolex valószínűleg átjut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön gépjárművet vezet vagy gépeket kezel, ha gyermeke kerékpározik, vagy egyéb sportokat űz, mivel a gyógyszer szedését követően Önnél vagy gyermekénél álmoság jelentkezhet.

Ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket és ne vegyen részt olyan tevékenységekben, amelyek a figyelmét és finom szabályozást igényelnek, amíg meg nem bizonyosodott róla, hogy ezen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit a gyógyszer nem befolyásolja.

Az Epidyolex szezámolajat, alkoholt (etanol), eperaromát tartalmaz (beleértve a benzil-alkoholt is).

Az Epidyolex finomított szezámolajat tartalmaz, amely ritka esetekben súlyos allergiás reakciókat okozhat.

Az Epidyolex milliliterenként 79 mg etanolt tartalmaz, amely 10% v/v vízmentes etanolnak felel meg, azaz legfeljebb 691,3 mg etanolnak maximális egyszeri Epidyolex-dózisonként (12,5 mg/ttkg) egy 70 kg testtömegű felnőtt esetében (9,9 mg etanol/ttkg). Egy 70 kg testtömegű felnőtt esetében ez 17 milliliter (ml) sörnek, vagy 7 ml bornak felel meg adagonként. A készítményben található kis mennyiségű alkohol semmilyen észlelhető hatást nem okoz.

Ez a gyógyszer 0,0003 mg/ml benzil-alkoholt tartalmaz, ami 0,0026 mg-nak felel meg maximális Epidyolex-dózisonként (12,5 mg/ttkg Epidyolex egy 70 kg testtömegű felnőttnek való dózisban). A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

Ne alkalmazza fiatal gyermekeknél (3 éves kor alatt) egy hétnél hosszabb ideig, kivéve, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze azt javasolta.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).

Kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát, ha máj- vagy vesebetegségben szenved. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).

3. Hogyan kell szednie Önnel vagy a betegnek az Epidyolex-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Epidyolex egy belsőleges oldat (lenyelendő folyadék). Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze közölni fogja Önnel, hogy mennyi (milliliter) Epidyolex-et kell naponta bevennie, naponta hányszor kell bevennie azt, és melyik (1 ml-es vagy 5 ml-es) fecskendőt kell használnia az adag bevételéhez.

Kezelőorvosa az Ön testtömege alapján számítja ki az adagot. Kezdheti alacsony adaggal, amit kezelőorvosa fokozatosan emelni fog. Keresse fel kezelőorvosát, amennyiben a gyógyszer pontos adagját illetően bizonytalan, vagy úgy gondolja, hogy az adag módosítására van szükség.

Az Epidyolex egyidejű bevétele étellel növelheti a szervezete által felvett gyógyszer mennyiséget. Amennyire lehetséges, az Epidyolex-et következetesen szedje vagy étellel, vagy étel nélkül és napirendjének megfelelően, hogy az mindig azonos hatást váltson ki Önnél. Ha az Epidyolex-et étellel veszi be, amennyiben lehetséges, mindig azonos típusú ételt válasszon (pl. azonos zsírtartalmút).

Amennyiben szükséges, az Epidyolex gyomor- (nasogastricus) szondán vagy a hason lévő nyíláson (sztóma, gastrostoma) keresztül is bevehető. Kezelőorvosa el fogja látni Önt a megfelelő utasításokkal erre vonatkozóan. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét!

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön májbeteg, mert a gyógyszeradag módosítására lehet szükség.

Kizárólag kezelőorvosa javaslatára csökkentse a gyógyszer adagját vagy hagyja abba annak szedését.

Az Epidyolex szájon át történő alkalmazására vonatkozó utasítások

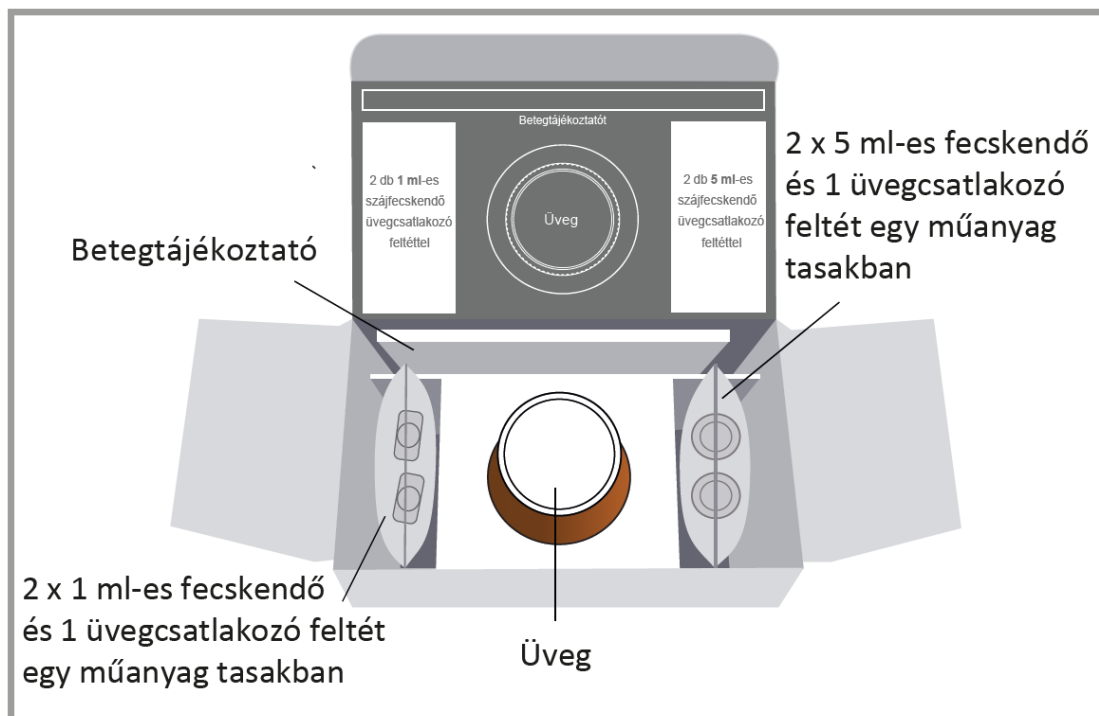
Az 1 üveget tartalmazó csomagolás a következőket tartalmazza:

- Epidyolex belsőleges oldatos üveg;
- két 1 ml-es szájfecskendő és egy üvegcsatlakozó feltétet tartalmazó műanyag tasak;
- két 5 ml-es szájfecskendő és egy üvegcsatlakozó feltétet tartalmazó műanyag tasak.

A 3 üveget tartalmazó csomagolás a következőket tartalmazza:

- három Epidyolex belsőleges oldatos üveg;
- két 1 ml-es szájfecskendő és egy üvegcsatlakozó feltétet tartalmazó műanyag tasak;
- két 5 ml-es szájfecskendő és kettő üvegcsatlakozó feltétet tartalmazó műanyag tasak.

Arra az esetre, ha a fecskendő megsérülne vagy elveszne, a csomag egy-egy pótfecskendőt tartalmaz mindkét méretben. A 3 üveget tartalmazó csomag esetén mindkét fecskendőcsomag mindhárom üvegcsatlakozó feltétje szükséges.

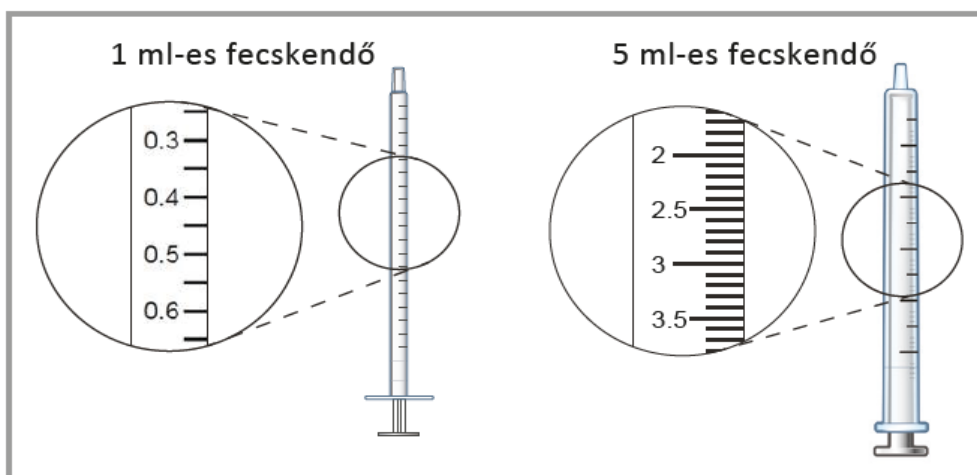


A fenti ábra csak illusztrációs célokat szolgál.

1. Nyissa ki a gyógyszeradagja kiméréséhez megfelelő szájfecskendőt tartalmazó tasakot.

- Amennyiben az Ön adagja **1 ml (100 mg) vagy kevesebb**, használja a kisebb, 1 ml-es fecskendőt.
- Amennyiben az Ön adagja **1 ml-nél (100 mg-nál) több**, használja a nagyobb, 5 ml-es fecskendőt.
- Amennyiben az Ön adagja **5 ml-nél (500 mg-nál) több**, a nagyobb, 5 ml-es fecskendőt kell használnia egymás után többször. Ebben az esetben pontosan jegyezze fel, hogy hányszor töltötte fel a fecskendőt (pl. minden 5 ml-es adag megjelölésével), hogy a megfelelő adagot vegye be.

Fontos, hogy adagja kiméréséhez a megfelelő szájfecskendőt használja. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tájékoztatni fogja Önt, hogy a felírt adagtól függően melyik fecskendőt kell használnia. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasításainak megfelelően a tasakból a nem használt fecskendőt és az üvegcsatlakozót ki kell dobni, hacsak kezelőorvosa vagy gyógyszerésze arra nem kéri Önt, hogy őrizze meg mindkét fecskendőt, amíg az utolsó adagot el nem érte. Ha az orvosa egy 3 üveget tartalmazó csomagot írt fel Önnek, akkor mindhárom üvegcsatlakozó feltétet meg kell tartania.



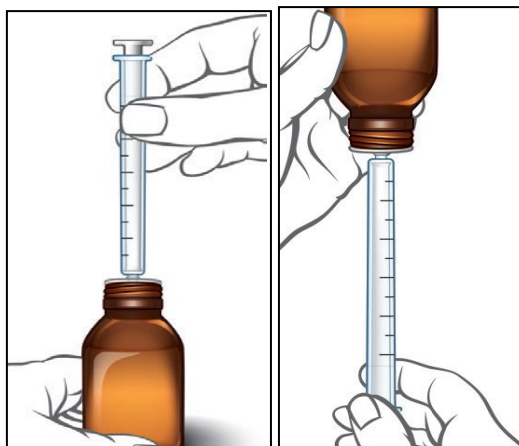
2. A kupakot lenyomva és az óramutató járásával ellentétes irányban elfordítva csavarja le a gyermekbiztos kupakot az üvegről.



3. Nyomja az üvegcsatlakozó feltétet erősen az üveg nyakába, és győződjön meg róla, hogy azt megfelelően behelyezte-e. A csatlakozó leválhat és fulladást okozhat, amennyiben azt nem helyezi be teljesen.

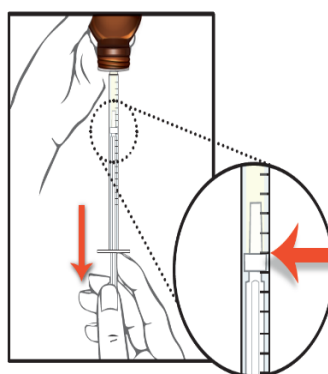


4. Helyezze be teljesen a megfelelő szájfecskendő végét az üvegcsatlakozó feltétbe, és a szájfecskendőt a helyén tartva fordítsa az üveget fejjel lefelé.

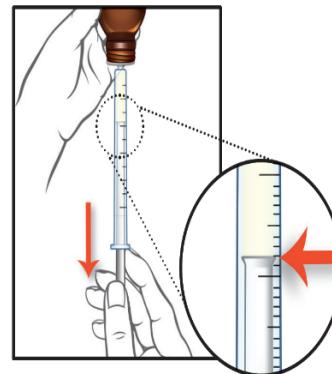


5. Lassan húzza vissza a fecskendő adagoló dugattyúját, hogy felszívja a fecskendőbe a szükséges mennyiséget (milliliter). Az adagoló dugattyú végét igazítsa a szükséges, előírt mennyiséget jelölő vonalhoz, ahogy az a szemben levő ábrán látható.

Ha a fecskendőben légbuborék található, az üveget fejjel lefelé tartva nyomja vissza a folyadékot az üvegbe, majd ismételje meg az 5. lépést, amíg a légbuborék el nem tűnik.

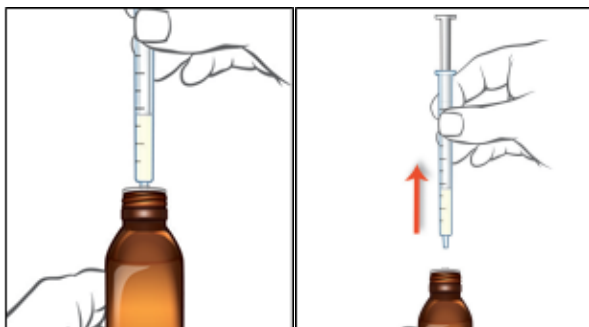


1 ml-es fecskendő



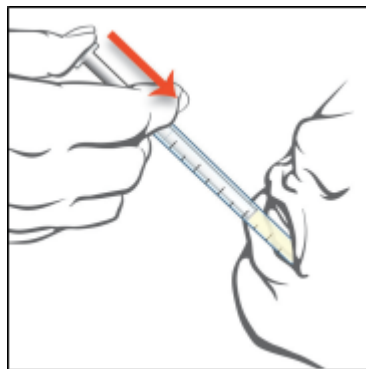
5 ml-es fecskendő

6. Fordítsa vissza az üveget fejjel felfelé, majd óvatosan húzza ki a szájfecskendőt a csatlakozó feltétből.



7. Helyezze a szájfecskendő végét a szájába, majd finoman nyomja meg a fecskendő adagoló dugattyúját a gyógyszer kijuttatásához. Ne fejtse ki nagy erőt az adagoló dugattyú megnyomásakor, és ne irányítsa a gyógyszert szájürege hátsó része, illetve a torka felé.

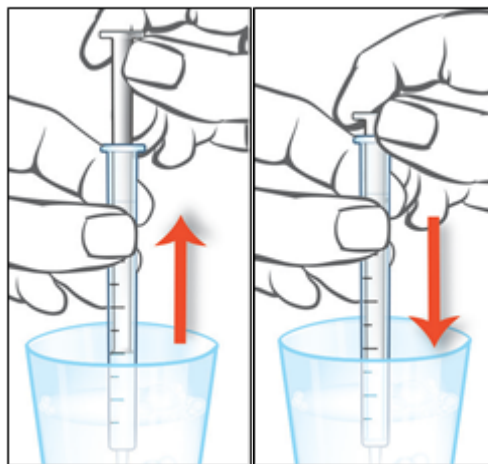
Amennyiben az adag meghaladja az 5 ml-t, ismételje meg a 4 – 7. lépéseket az 5 ml-es szájfecskendő használatával a fennmaradó adag beadásához.



8. Teljesen csavarja vissza a gyermekbiztos kupakot az üvegre, a kupakot az óramutató járásával megegyező irányban elforgatva – nem szükséges eltávolítani az üvegcsatlakozó feltétet, mert a kupak azzal együtt is ráilleszthető.



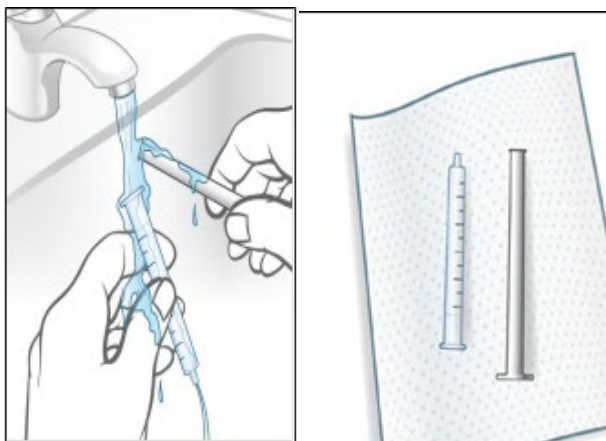
9. Töltsön egy pohárba meleg szappanos vizet, és az adagoló dugattyú segítségével tisztítsa meg a szájfecskendőt a víz felszívásával, illetve kinyomásával.



10. Távolítsa el az adagoló dugattyút a fecskendő hengeréből, majd csapvíz alatt öblítse le mindkét részt. A szájfecskendőt ne tegye a mosogatógépbe!

Rázza le mindkét részről a vizet, majd levegőn hagyja megszáradni a következő használatig. A következő használat előtt győződjön meg róla, hogy a szájfecskendő teljesen megszáradt, mert ha víz kerül az üvegbe, az oldat zavarossá válhat.

Amennyiben az oldat az üvegben zavarossá vált, az nem befolyásolja a hatásosságát. Használja a gyógyszert a megszokottak szerint.



Ha Ön vagy betege az előírtnál több Epidyolex-et vett be

Ha az előírtnál több Epidyolex-et vett be, haladéktalanul tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy keresse fel az Önhöz legközelebb eső kórház sürgősségi osztályát, és vigye magával gyógyszerét.

A jelek között, amelyek arra utalnak, hogy az előírtnál több Epidyolex-et vett be, szerepel a hasmenés és az álomosság.

Ha Ön vagy betege elfelejtette bevenni az Epidyolex-et

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A szokásos időben vegye be a következő adagot. Ha több adagot is kihagyott, kérjük, beszélje meg kezelőorvosával, hogy mekkora adagot kell bevennie.

Ha Ön vagy betege idő előtt abbahagyja az Epidyolex szedését

Ne csökkentse az adagot, és ne hagyja abba az Epidyolex szedését anélkül, hogy azt előzetesen megbeszélné kezelőorvosával. A kezelés hirtelen abbahagyása fokozhatja a görcsrohamokat. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja róla, hogyan kell fokozatosan abbahagynia az Epidyolex szedését. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A következő mellékhatások **nagyon súlyosak** lehetnek:

Gyakori mellékhatás (100 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- A vérvizsgálatok a májenzimek emelkedett szintjét (transzaminázszint-emelkedést) mutatták ki az Epidyolex-et kapó betegeknél, ami májkárosodás jele lehet.

Mellékhatások, melyeknek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A gyógyszert szedő betegeknél önkárosító és öngyilkossági gondolatok lehetnek. Ha Önnek ezek a gondolatok bármikor jelentkeznek, forduljon kezelőorvosához.

A gyógyszer a következő mellékhatásokat okozhatja. Ha Önnél ezek közül bármelyik mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- bágyadság vagy álmoság;
- hasmenés;
- étvágycsökkenés;
- láz;
- hányás;
- fáradtság.

Gyakori mellékhatás (100 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- görcsrohamok;
- düh (ingerlékenység, agresszivitás);
- bőrkíütés;
- erőtlenység;
- köhögés;
- tüdőgyulladás;
- testtömegcsökkenés;
- rossz közérzet;
- húgyúti fertőzés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Epidyolex-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Amennyiben az üveg első felbontása után 12 hét elteltével még található oldat az üvegben, ne használja fel azt.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Epidyolex?

- A készítmény hatóanyaga a kannabidiol. A belsőleges oldat 100 mg kannabidiolt tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: finomított szezámolaj, vízmentes etanol, szukralóz és eperaroma (beleértve a benzil-alkoholt is) (lásd 2. pont).

Milyen az Epidyolex külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Epidyolex egy színtelen vagy sárga, áttetsző belsőleges oldat. A gyógyszer borostyánsárga üvegben kerül kiszerelésre, gyermekbiztos csavaros kupakkal.

Az Epidyolex 100 mg/ml belsőleges oldat a következő kiszerelésekben kerül forgalomba:

100 ml (1 × 100 ml-es üveg) két darab 5 ml-es és két darab 1 ml-es kalibrált adagoló szájfecskendővel, valamint két üvegcsatlakozó feltéttel.

300 ml (3 × 100 ml-es üveg) két darab 5 ml-es és két darab 1 ml-es kalibrált adagoló szájfecskendővel, valamint három üvegcsatlakozó feltéttel.

Az 5 ml-es fecskendők 0,1 ml-es, az 1 ml-es fecskendők 0,05 ml-es beosztással vannak ellátva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Írország
Tel.: +353 1 968 1631
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: .

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.