

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Epidyolex 100 mg/ml geriamasis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 100 mg kanabidiolio.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename tirpalo ml yra:

79 mg bevandenio etanolio,

736 mg rafinuoto sezamų aliejaus,

0,0003 mg benzilo alkoholio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis ar geltonas tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Epidyolex skirtas vartoti kartu su klobazamu kaip papildoma priemonė gydyti traukulius, susijusius su Lenokso-Gasto (*Lennox-Gastaut*) sindromu (LGS) ar *Dravet* sindromu (DS), 2 metų ir vyresniems pacientams.

Epidyolex skirtas vartoti kaip papildoma priemonė gydyti traukulius, susijusius su tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK), 2 metų ir vyresniems pacientams.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Epidyolex turi pradėti ir prižiūrėti gydytojai, turintys epilepsijos gydymo patirties.

#### Dozavimas

*LGS ir DS*

Rekomenduojama pradinė kanabidiolio dozė yra 2,5 mg/kg, vartojama du kartus per parą (5 mg/kg per parą) vieną savaitę. Praėjus vienai savaitei, dozę reikia padidinti iki palaikomosios po 5 mg/kg dozės du kartus per parą (10 mg/kg per parą). Atsižvelgiant į individualų klinikinį atsaką ir toleravimą, kiekviena dozė gali būti toliau didinama kas savaitę pridedant po 2,5 mg/kg du kartus per parą (5 mg/kg per parą) iki didžiausios rekomenduojamos po 10 mg/kg dozės du kartus per parą (20 mg/kg per parą).

Bet koks dozės didinimas, viršijantis 10 mg/kg per parą, iki didžiausios rekomenduojamos 20 mg/kg per parą dozės, turi būti vykdomas atsižvelgiant į individualią naudą ir riziką bei laikantis išsamaus stebėjimo plano (žr. 4.4 skyrių).

### TSK

Rekomenduojama pradinė kanabidiolio dozė yra 2,5 mg/kg, vartojama du kartus per parą (5 mg/kg per parą) vieną savaitę. Praėjus vienai savaitei, dozę reikia padidinti iki po 5 mg/kg dozės du kartus per parą (10 mg/kg per parą) bei įvertinti klinikinį atsaką ir toleravimą. Atsižvelgiant į individualų klinikinį atsaką ir toleravimą, kiekviena dozė gali būti toliau didinama kas savaitę pridedant po 2,5 mg/kg du kartus per parą (5 mg/kg per parą) iki didžiausios rekomenduojamos po 12,5 mg/kg du kartus per parą dozės (25 mg/kg per parą).

Bet koks dozės didinimas, viršijantis 10 mg/kg per parą, iki didžiausios rekomenduojamos 25 mg/kg per parą dozės, turi būti vykdomas atsižvelgiant į individualią naudą ir riziką bei laikantis išsamaus stebėjimo plano (žr. 4.4 skyrių).

Dozės rekomendacijos LGS, DS ir TSK sergantiems pacientams apibendrintos toliau pateiktoje lentelėje.

### 1 lentelė. Dozės rekomendacijos

	LGS ir DS	TSK
Pradinė dozė – pirmą savaitę	Po 2,5 mg/kg, vartojant du kartus per parą (5 mg/kg per parą)	
Antra savaitė	Palaikomoji dozė Po 5 mg/kg du kartus per parą (10 mg/kg per parą)	Po 5 mg/kg du kartus per parą (10 mg/kg per parą)
Tolesnis titravimas, jei reikalinga (didinimo etapai)	Didinimas kas savaitę pridedant po 2,5 mg/kg du kartus per parą (5 mg/kg per parą)	
Didžiausia rekomenduojama dozė	Po 10 mg/kg du kartus per parą (20 mg/kg per parą)	Po 12,5 mg/kg du kartus per parą (25 mg/kg per parą)

Kiekvienoje Epidyolex dėžutėje yra:

- du 1 ml švirkštai, graduoti 0,05 ml padalomis (kiekviena 0,05 ml padala atitinka 5 mg kanabidiolio);
- du 5 ml švirkštai, graduoti 0,1 ml padalomis (kiekviena 0,1 ml padala atitinka 10 mg kanabidiolio).

Jei apskaičiuota dozė yra 100 mg (1 ml) arba mažesnė, reikia naudoti mažesnę 1 ml geriamąjį švirkštą. Jei apskaičiuota dozė yra didesnė nei 100 mg (1 ml), reikia naudoti didesnę 5 ml geriamąjį švirkštą.

Apskaičiuota dozė turi būti suapvalinta iki artimiausios padalos.

### Kitų vaistinių preparatų, vartojamų kartu su kanabidioliu, dozės koregavimas

Gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, kurie vienu metu vartoja kelis vaistinius preparatus nuo epilepsijos (VNE), turi įvertinti poreikį koreguoti kanabidiolio arba kartu vartojamo (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) dozes, norint valdyti galimą vaistinių preparatų sąveiką (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### Nutraukimas

Jei kanabidiolio vartojimą reikia nutraukti, dozę reikia palaipsniui mažinti. Klinikinių tyrimų metu kanabidiolio vartojimo nutraukimas buvo pasiektas dozę mažinant maždaug po 10% per parą 10 dienų. Gydytojo nuožiūra gali prireikti lėtesnio arba greitesnio mažinimo, atsižvelgiant į klinikinį poreikį.

### Praleistos dozės

Vienos ar daugiau praleistų dozių atveju praleistos dozės neturi būti vartojamos. Dozavimas turi būti tęsiamas pagal esamą gydymo schemą. Jei praleidžiamos daugiau nei 7 dienų dozės, turi būti atliekamas pakartotinis titravimas iki terapinės dozės.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Klinikiniuose kanabidiolio tyrimuose, kurių metu buvo tiriami LGS, DS ir TSK sergantys pacientai, nebuvo pakankamo vyresnių nei 55 metų pacientų skaičiaus, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas yra skirtingas nei jaunesnių pacientų.

Apskritai, senyviems pacientams dozė turi būti parenkama atsargiai, paprastai pradedant nuo apatinės dozės intervalo ribos, atsižvelgiant į didesnę susilpnėjusios kepenų, inkstų ar širdies funkcijos, taip pat gretutinių ligų ar kitokio taikomo gydymo, dažnį (žr. 4.4 skyriaus skyrelį „Kepenų ląstelių pažeidimas“ ir 5.2 skyrių).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Kanabidiolio gali būti skiriama pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nekoreguojant dozės (žr. 5.2 skyrių). Vartojimo patirties pacientams, kuriems yra paskutinės stadijos inkstų liga, nėra. Ar kanabidiolį galima pašalinti dializės būdu, nežinoma.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* A klasės), kanabidiolio dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasės) arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* C klasės), reikia imtis atsargumo priemonių (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama mažesnė pradinė dozė. Dozės titravimas turi būti atliekamas kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.

## **2 lentelė. Dozės koregavimas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas**

<b>Kepenų funkcijos sutrikimas</b>	<b>Pradinė dozė LGS, DS ir TSK</b>	<b>Palaikomoji dozė LGS ir DS</b>	<b>Antra savaitė TSK</b>	<b>Didžiausia rekomenduojama dozė LGS ir DS</b>	<b>Didžiausia rekomenduojama dozė TSK</b>
<b>Vidutinio sunkumo</b>	Po 1,25 mg/kg du kartus per parą (2,5 mg/kg per parą)	Po 2,5 mg/kg du kartus per parą (5 mg/kg per parą)		Po 5 mg/kg du kartus per parą (10 mg/kg per parą)	Po 6,25 mg/kg du kartus per parą (12,5 mg/kg per parą)
<b>Sunkus</b>	Po 0,5 mg/kg du kartus per parą (1 mg/kg per parą)	Po 1 mg/kg du kartus per parą (2 mg/kg per parą)		Po 2 mg/kg du kartus per parą (4 mg/kg per parą)*	Po 2,5 mg/kg du kartus per parą (5 mg/kg per parą)*

\*Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gali būti svarstoma skirti didesnes kanabidiolio dozes, kai galima nauda yra didesnė už riziką.

### *Vaikų populiacija*

#### *LGS ir DS*

Kanabidiolis nėra skirtas vaikams, jaunesniems nei 6 mėnesiai. Kanabidiolio saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 6 mėnesių iki 2 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

#### *TSK*

Kanabidiolis nėra skirtas vaikams, jaunesniems nei 1 mėnuo. Kanabidiolio saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 1 mėnesio iki 2 metų dar neištirti. Turimi duomenys apie 1–2 metų pacientus pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

## Vartojimo metodas

### *Vartoti per burną.*

Maistas gali padidinti kanabidiolio koncentraciją, todėl jis turi būti vartojamas nuosekliai – arba su maistu, arba nevalgius, įskaitant ketogeninę dietą. Kai vartojamas su maistu, jei įmanoma, reikia apsvarstyti panašios sudėties maisto vartojimą (žr. 5.2 skyrių).

Rekomenduojama vartoti per burną; tačiau prireikus priimtini enterinio vartojimo būdai gali būti nazogastrinis ir gastrostominis vamzdeliai.

Daugiau informacijos apie maitinimo vamzdelių naudojimą žr. 6.6 skyriuje.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems transaminazių aktyvumo padidėjimas daugiau nei 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR), o bilirubino koncentracijos padidėjimas daugiau nei 2 kartus viršija VNR (žr. 4.4 skyrių).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Kepenų ląstelių pažeidimas

Kanabidiolis gali sukelti nuo dozės priklausomą kepenų transaminazių (alaninaminotransferazės [ALT] ir (arba) aspartataminotransferazės [AST]) aktyvumo padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Paprastai šis padidėjimas atsiranda per pirmuosius du gydymo mėnesius, tačiau buvo atvejų, kai padidėjimas pasireiškė praėjus iki 18 mėnesių po gydymo pradžios, ypač pacientams, kurie kartu vartojo valproato.

Klinikinių tyrimų metu daugeliu atvejų ALT aktyvumo padidėjimas pasireiškė pacientams, kurie kartu vartojo valproato. Kartu vartojant klobazamo taip pat padažnėjo transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejų, nors ir mažesniu mastu nei vartojant valproato. Jei pasireiškia transaminazių aktyvumo padidėjimas, reikia apsvarstyti valproato dozės koregavimą arba vartojimo nutraukimą ar klobazamo dozės koregavimą.

Transaminazių aktyvumo padidėjimas praėjo nutraukus kanabidiolio vartojimą arba sumažinus kanabidiolio ir (arba) kartu vartojamo valproato dozę maždaug dviem trečdaliais atvejų. Maždaug vienu trečdaliu atvejų transaminazių aktyvumo padidėjimas praėjo tęsiant gydymą kanabidioliu, nesumažinus dozės.

Pacientams, kuriems transaminazių aktyvumas jau gydymo pradžioje buvo didesnis nei VNR, transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejų vartojant kanabidiolio buvo dažniau. Kai kuriems pacientams dėl sinergetinio poveikio, pasireiškiančio kartu vartojant valproato, kai transaminazių aktyvumas buvo padidėjęs jau gydymo pradžioje, didėjo transaminazių aktyvumo padidėjimo rizika.

Nekontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta kitokia nei epilepsijos indikacija, 2 senyviems pacientams kartu su transaminazių aktyvumo padidėjimu pasireiškė šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas, daugiau kaip 2 kartus viršijantis VNR. Nutraukus kanabidiolio vartojimą, šis padidėjimas praėjo.

### *Stebėjimas*

Apskritai, transaminazių aktyvumo padidėjimas, daugiau kaip 3 kartus viršijantis VNR, kartu esant padidėjusiai bilirubino koncentracijai be alternatyvaus paaiškinimo, yra svarbus sunkaus kepenų pažeidimo rodiklis. Ankstyvas transaminazių aktyvumo padidėjimo nustatymas gali sumažinti rimtų pasekmių riziką. Pacientų, kurių pradinis transaminazių aktyvumas yra daugiau nei 3 kartus didesnis už VNR arba kuriems yra bilirubino koncentracijos padidėjimas, daugiau kaip 2 kartus viršijantis VNR, būklė turi būti įvertinta prieš pradėdant gydymą kanabidioliu.

Prieš pradėdant gydymą kanabidioliu, turi būti nustatyti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumas ir bendrojo bilirubino koncentracija serume.

#### *Reguliarus stebėjimas*

Transaminazių aktyvumas ir bendrojo bilirubino koncentracija serume turi būti nustatomi praėjus 1 mėnesiui, 3 mėnesiams ir 6 mėnesiams po gydymo kanabidiolio pradžios, o po to – periodiškai arba pagal kliniškes indikacijas.

Pakeitus kanabidiolio dozę, viršijančią 10 mg/kg per parą, arba pakeitus vaistinius preparatus (pakeitus jų dozes arba papildomai paskyrus kitų vaistinių preparatų), kurie žinomai veikia kepenis, reikia vėl taikyti šią stebėjimo schemą nuo pradžių.

#### *Intensyvesnis stebėjimas*

Pacientams, kuriems nustatytas pradinio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas ir kurie vartoja valproato, transaminazių aktyvumas ir bendrojo bilirubino koncentracija serume turi būti nustatomi praėjus 2 savaitėms, 1 mėnesiui, 2 mėnesiams, 3 mėnesiams ir 6 mėnesiams po gydymo kanabidiolio pradžios, o po to – periodiškai arba kai kliniškai indikuotina. Pakeitus kanabidiolio dozę, viršijančią 10 mg/kg per parą, arba pakeitus vaistinius preparatus (pakeitus jų dozes arba papildomai paskyrus kitų vaistinių preparatų), kurie žinomai veikia kepenis, reikia vėl taikyti šią stebėjimo schemą nuo pradžių.

Jei pacientui pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimą rodantys kliniškiniai požymiai ar simptomai, reikia nedelsiant nustatyti transaminazių aktyvumą ir bendrojo bilirubino koncentraciją serume, o gydymą kanabidioliu reikia laikinai ar visam laikui nutraukti, kaip tinkama. Kanabidiolio vartojimas turi būti nutrauktas bet kuriems pacientams, kurių transaminazių aktyvumo padidėjimas daugiau nei 3 kartus viršija VNR, o bilirubino koncentracijos padidėjimas daugiau nei 2 kartus viršija VNR. Pacientams, kuriems yra ilgalaikis transaminazių aktyvumo padidėjimas serume, daugiau kaip 5 kartus viršijantis VNR, gydymas turi būti taip pat nutrauktas. Pacientus, kuriems yra ilgalaikis transaminazių aktyvumo padidėjimas serume, reikia ištirti dėl kitų galimų priežasčių. Reikia apsvarstyti bet kokio kartu vartojamo vaistinio preparato, kuris žinomai veikia kepenis (pvz., valproato ir klobazamo), dozės koregavimą (žr. 4.5 skyrių).

#### Mieguistumas ir raminamasis poveikis

Kanabidiolis gali sukelti mieguistumą ir raminamąjį poveikį, kuris dažniau pasireiškia gydymo pradžioje ir gali mažėti tęsiant gydymą. Stipresnis poveikis pasireiškė tiems pacientams, kurie kartu vartojo klobazamo (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Kiti CNS slopinantys vaistiniai preparatai, įskaitant alkoholį, gali sustiprinti mieguistumą ir raminamąjį poveikį.

#### Padidėjęs traukulių priepuolių dažnis

Kaip ir vartojant kitus VNE, gydymo kanabidioliu metu gali pasireikšti kliniškai reikšmingas traukulių priepuolių dažnio padidėjimas, dėl kurio gali prireikti koreguoti kanabidiolio ir (arba) kartu vartojamų VNE dozes arba nutraukti kanabidiolio vartojimą, jei naudos ir rizikos santykis būtų neigiamas. III fazės klinikinių tyrimų su LGS, DS ir TSK sirgusiais pacientais metu stebėtos epilepsinės būklės (*status epilepticus*) dažnis kanabidiolio vartojusiųjų ir placebo grupėse buvo panašus.

#### Savižudiškas elgesys ir mintys

Buvo pranešta apie savižudišką elgesį ir mintis apie savižudybę, atsiradusius pacientams, gydomiems VNE esant kelioms indikacijoms. Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų VNE tyrimų metaanalizė parodė šiek tiek padidėjusią savižudiško elgesio ir minčių apie savižudybę riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra žinomas, o remiantis turimais duomenimis, negalima atmesti padidėjusios rizikos vartojant kanabidiolio.

Pacientai turi būti stebimi, ar nėra savižudiško elgesio ir minčių apie savižudybę požymių, taip pat reikia apsvaistinti tinkamą gydymą. Pacientams ir jų globėjams turi būti patariama kreiptis medicininės pagalbos, jei atsiranda bet kokių savižudiško elgesio ir minčių apie savižudybę požymių.

#### Sumažėjęs kūno svoris

Kanabidiolis gali sukelti kūno svorio mažėjimą arba sumažėjusį svorio prieaugį (žr. 4.8 skyrių). LGS, DS ir TSK sergantiems pacientams svorio sumažėjimas buvo susijęs su doze. Kai kuriais atvejais sumažėjęs svoris buvo nurodytas kaip nepageidaujamas reiškinys. Dėl sumažėjusio apetito ir svorio mažėjimo gali šiek tiek sumažėti ūgio didėjimas. Turi būti periodiškai tikrinama, ar nepasireiškia tolesnis svorio mažėjimas ar svorio prieaugio nebuvimas, siekiant įvertinti, ar reikia tęsti gydymą kanabidioliu.

#### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

##### *Sezamų aliejus*

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra rafinuoto sezamų aliejaus, kuris retais atvejais gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.

##### *Benzilo alkoholis*

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 0,0003 mg/ml benzilo alkoholio, tai atitinka 0,0026 mg didžiausioje Epidyolex dozėje (12,5 mg/kg Epidyolex dozėje TSK sergančiam suaugusiajam, sveriančiam 70 kg).

Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Dėl susikaupimo ir toksinio poveikio rizikos (metabolinės acidozės) dideli kiekiai turi būti vartojami atsargiai ir tik tuo atveju, jeigu būtina, ypač asmenims, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas.

##### *Etanolis*

Kiekviename Epidyolex mililitre yra 79 mg etanolio, tai atitinka 10% V/V bevandenio etanolio, t. y. iki 691,3 mg etanolio didžiausioje vienkartinėje Epidyolex dozėje (12,5 mg/kg) suaugusiajam, sveriančiam 70 kg (9,9 mg etanolio/kg). Suaugusiajam, sveriančiam 70 kg, tai atitinka 17 ml alaus arba 7 ml vyno vienoje dozėje.

#### Populiacijos, kurios nebuvo tirtos

Pacientai, kuriems yra kliniškai reikšmingų širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nebuvo įtraukti į TSK klinikinių tyrimų programą.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

#### CYP3A4 arba CYP2C19 induktoriai

Stiprus CYP3A4/2C19 induktorius rifampicinas (600 mg, vartojamas vieną kartą per parą) sumažino kanabidiolio ir 7-hidroksi-kanabidiolio (7-OH-CBD; veikliojo kanabidiolio metabolito) koncentracijas plazmoje atitinkamai maždaug 30% ir 60%. Kiti stiprūs CYP3A4 ir (arba) CYP2C19 induktoriai, tokie kaip karbamazepinas, enzalutamidas, mitotanas, jonažolės preparatai, vartojami kartu su kanabidioliu, gali taip pat sumažinti kanabidiolio ir 7-OH-CBD koncentracijas plazmoje panašiu mastu. Šie pakitimai gali sumažinti kanabidiolio veiksmingumą. Gali prireikti koreguoti dozę.

#### UGT inhibitoriai

Kanabidiolis yra UGT1A7, UGT1A9 ir UGT2B7 substratas. Specifinių kanabidiolio sąveikos su UGT inhibitoriais tyrimų neatlikta, todėl skiriant kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie yra žinomi šių UGT inhibitoriai, reikia imtis atsargumo priemonių. Skiriant kartu, gali prireikti sumažinti kanabidiolio ir (ar) inhibitoriaus dozę.

## Kartu vartojami VNE

Kanabidiolio farmakokinetika yra sudėtinga ir gali sukelti sąveiką su paciento tuo pačiu metu vartojamais kitais VNE. Todėl reguliarios medicininės priežiūros metu reikia koreguoti gydymą kanabidioliu ir (arba) kartu vartojamais VNE, taip pat pacientą reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistinius preparatus pasireiškimo. Be to, reikia apsvarstyti vaistinių preparatų koncentracijų plazmoje stebėjimą.

Galima sąveika su kitais kartu vartojamais VNE (klobazamu, valproatu, stiripentoliu ir everolimuzu) buvo vertinta sveikiems savanoriams ir pacientams, sergantiems epilepsija. Nors specifinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su kitais VNE neatlikta, fenitoinas ir lamotriginas yra įtraukti remiantis *in vitro* duomenimis.

### *Klobazamas*

Kartu vartojant kanabidiolį ir klobazamą, pasireiškia dvipusė farmakokinetinė sąveika. Remiantis tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, vartojant kartu su kanabidioliu gali pasireikšti N-desmetilklobazamo (veikliojo klobazamo metabolito) koncentracijos padidėjimas (3–4 kartus), tikėtina dėl CYP2C19 slopinimo, be poveikio klozapamo koncentracijai. Be to, padidėjo 7-OH-CBD ekspozicija, o jo plotas po koncentracijos plazmoje kreive (AUC) padidėjo 47% (žr. 5.2 skyrių). Padidėjusi šių veikliųjų medžiagų sisteminė koncentracija gali sustiprinti farmakologinį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas į vaistinius preparatus. Kartu vartojant kanabidiolį ir klobazamą padidėja mieguistumas ir raminamasis poveikis, palyginti su placebo (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Jeigu klobazamą vartojant kartu su kanabidioliu pasireiškia mieguistumas ir raminamasis poveikis, reikia apsvarstyti klobazamo dozės sumažinimą.

### *Valproatas*

Kartu vartojant kanabidiolį ir valproatą, padažnėja transaminazių (fermentų) aktyvumo padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Šios sąveikos mechanizmas nėra žinomas. Jei pasireiškia kliniškai reikšmingas transaminazių aktyvumo padidėjimas, visiems pacientams reikia sumažinti kanabidiolio ir (arba) kartu vartojamo valproato dozes arba nutraukti jų vartojimą, kol pastebima, kad transaminazių aktyvumo padidėjimas praeina. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima įvertinti kitų toksinį poveikį kepenims turinčių vaistinių preparatų vartojimo kartu su kanabidioliu riziką (žr. 4.4 skyrių).

Kartu vartojant kanabidiolį ir valproatą padaugėja viduriavimo ir sumažėjusio apetito atvejų. Šios sąveikos mechanizmas nėra žinomas.

### *Stiripentolis*

Kai kanabidiolis buvo derinamas su stiripentoliu tyrimo su sveikais savanoriais metu, 28% padidėjo stiripentolio didžiausia išmatuota koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) ir 55% padidėjo jo AUC rodmuo. Vis dėlto pacientams šis poveikis buvo silpnesnis, stiripentolio  $C_{max}$  padidėjo 17%, o AUC – 30%. Klinikinė šių rezultatų svarba nebuvo tirta. Pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistinius preparatus.

### *Fenitoinas*

Fenitoino ekspozicija gali padidėti, kai jis skiriamas kartu su kanabidioliu, kadangi fenitoinas daugiausia metabolizuojamas per CYP2C9, kurį kanabidiolis slopina *in vitro*. Jokių klinikinių tyrimų, specifiškai tiriančių šią sąveiką, nebuvo atlikta. Fenitoinas turi siaurą terapinį indeksą, todėl kanabidiolio derinimas su fenitoinu turi būti pradėtas atsargiai ir, jei atsiranda toleravimo problemų, reikia apsvarstyti fenitoino dozės mažinimą.

### *Lamotriginas*

Lamotriginas yra UGT fermentų substratas, įskaitant UGT2B7, kurį kanabidiolis slopina *in vitro*. Jokių klinikinių tyrimų, specifiškai tiriančių šią sąveiką, nebuvo atlikta. Lamotrigino koncentracija gali padidėti, kai jis vartojamas kartu su kanabidioliu.



### *Everolimuzas*

Sveikų savanorių tyrimo metu skiriant kanabidiolio (po 12,5 mg/kg du kartus per parą) kartu su P-gp ir CYP3A4 substratu everolimuzu (5 mg), everolimuzo ekspozicija (tiek  $C_{max}$ , tiek AUC) padidėjo maždaug 2,5 karto. Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas yra P-gp vykdomo aktyvaus šalinimo žarnyne slopinimas, dėl kurio padidėja everolimuzo biologinis prieinamumas, nes kitame sąveikos tyrime kanabidiolis neturėjo įtakos midazolamo ekspozicijai. Everolimuzo pusinės eliminacijos laikas nebuvo paveiktas, o tai patvirtina, kad kanabidiolis neturi sisteminio slopinamojo poveikio P-gp ir CYP3A4 aktyvumui. Pradedant skirti kanabidiolio pacientams, vartojantiems everolimuzo, reikia stebėti terapinę everolimuzo koncentraciją ir atitinkamai koreguoti dozę. Pradedant skirti everolimuzo pacientams, vartojantiems pastovią kanabidiolio dozę, rekomenduojama skirti mažesnę pradinę everolimuzo dozę, kartu stebint terapinį vaistinio preparato poveikį.

### Galimas kanabidiolio poveikis kitiems vaistiniams preparatams

#### *CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 ir UGT2B7 substratai*

*In vivo* duomenys, gauti nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai skiriant kanabidiolio (po 750 mg du kartus per parą) kartu su vienkartinę kofeino doze (200 mg), jautriu CYP1A2 substratu, parodė padidėjusią kofeino ekspoziciją (15% didesnę  $C_{max}$  ir 95% didesnę AUC rodmenį), palyginti su tuo, kai kofeino buvo skiriama atskirai. Šie duomenys rodo, kad kanabidiolis yra silpnas CYP1A2 inhibitorius. Panašus nedidelis ekspozicijos padidėjimas gali būti stebimas ir vartojant kartu su kitais jautriais CYP1A2 substratais (pvz., teofilinu ar tizanidinu). Klinikinė šių duomenų svarba nebuvo tirta. Pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistinius preparatus.

*In vitro* duomenys rodo, kad vartojant kartu su kanabidioliu prognozuojama sąveika su CYP2B6 substratais (pvz., bupropionu, efavirenzu), uridino 5' difosfo-glukuronoziltransferazės 1A9 (UGT1A9) substratais (pvz., diflunisaliu, propofoliu, fenofibratu) ir UGT2B7 substratais (pvz., gemfibroziliu, morfinu, lorazepamu). Taip pat prognozuojama, kad vartojimas kartu su kanabidioliu gali sukelti kliniškai reikšmingą sąveiką su CYP2C8 (repaglinidu) ir CYP2C9 (pvz., varfarinu) substratais.

*In vitro* duomenys parodė, kad kanabidiolis slopina CYP2C19, todėl gali padidėti šio izofermento metabolizuojamų vaistinių preparatų, tokių kaip klobazamas ir omeprazolas, koncentracija plazmoje. Reikia apsvarstyti dozės mažinimą kartu vartojamiems vaistiniams preparatams, kurie yra jautrūs CYP2C19 substratai arba kurie turi siaurą terapinį indeksą.

Dėl galimo fermentų aktyvumo slopinimo, kaip kliniškai tinkama, reikia apsvarstyti UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 ir CYP2C9 substratų dozės sumažinimą, jeigu jų vartojant kartu su kanabidioliu pasireiškia nepageidaujamos reakcijos. Atsižvelgiant tiek į galimą fermentų aktyvumo indukciją, tiek ir į jų slopinimą, reikia apsvarstyti CYP1A2 ir CYP2B6 substratų dozės koregavimą, kaip kliniškai tinkama.

#### *Sąveikos su UGT fermentais įvertinimas in vitro*

*In vitro* duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingomis koncentracijomis kanabidiolis yra grįžtamasis UGT1A9 ir UGT2B7 aktyvumo inhibitorius. Metabolitas 7-karboksi-kanabidiolis (7-COOH-CBD) taip pat yra UGT1A1, UGT1A4 ir UGT1A6 aktyvumo inhibitorius *in vitro*. Jei kanabidiolis vartojamas kartu su šių UGT substratais, gali prireikti sumažinti substratų dozę.

#### *Jautrūs P-gp substratai, vartojami per burną*

Kanabidiolio vartojant kartu su geriamuoju everolimuzu, P-gp ir CYP3A4 substratu, padidėjo everolimuzo biologinis prieinamumas, greičiausiai dėl to, kad buvo slopinamas P-gp vykdomas aktyvus everolimuzo šalinimas žarnyne. Vartojant kartu su kanabidioliu, gali padidėti kitų per burną vartojamų jautrių P-gp substratų (pvz., sirolimuzo, takrolimuzo, digoksino) ekspozicija. Vartojant per burną ir kartu su kanabidioliu, reikia apsvarstyti kitų P-gp substratų terapinio vaistinių preparatų poveikio stebėjimą ir dozės sumažinimą.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Duomenų apie kanabidiolio vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu kanabidiolio geriau nevartoti, nebent galima nauda motinai yra didesnė už galimą riziką vaisiui.

### Žindymas

Nėra klinikinių duomenų apie kanabidiolio ar jo metabolitų išsiskyrimą į motinos pieną, poveikį žindomam kūdikiui ar poveikį pieno gamybai.

Tyrimai su gyvūnais parodė toksikologinius pokyčius laktacijos metu, kai patelei buvo skiriama kanabidiolio (žr. 5.3 skyrių).

Tyrimų su žmonėmis duomenų apie kanabidiolio išsiskyrimą į motinos pieną nėra. Atsižvelgiant į tai, kad kanabidiolis gerai jungiasi su baltymais ir greičiausiai gali laisvai patekti iš plazmos į pieną, gydymo metu žindymą geriau nutraukti.

### Vaisingumas

Duomenų apie kanabidiolio poveikį žmonių vaisingumui nėra.

Poveikio žiurkių patinų ar patelių reprodukciniams gebėjimams nepastebėta, kai geriamoji kanabidiolio dozė buvo iki 150 mg/kg per parą (žr. 5.3 skyrių).

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kanabidiolis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai, nes jis gali sukelti mieguistumą ir raminaujamąjį poveikį (žr. 4.4 skyrių). Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol jie nesukaups pakankamai patirties, kad galėtų įvertinti, ar vaistinis preparatas neigiamai veikia jų gebėjimus (žr. 4.8 skyrių).

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant kanabidiolio rekomenduojamomis 10–25 mg/kg per parą dozėmis, pateiktos toliau.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra mieguistumas (23 %), sumažėjęs apetitas (21 %), viduriavimas (20 %), karščiavimas (16 %), vėmimas (12 %) ir nuovargis (10 %).

Dažniausia vartojimo nutraukimo priežastis buvo transaminazių aktyvumo padidėjimas (2 %), mieguistumas (2 %) ir sumažėjęs apetitas (1 %).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant kanabidiolio placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, išvardytos toliau esančioje lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

**3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje**

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių klinikinių tyrimų metu
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Pneumonija <sup>a</sup>
		Šlapimo takų infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija
		Sumažėjęs hematokritas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Dirglumas
		Agresija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Mieguistumas <sup>a</sup>
	Dažnas	Letargija
		Traukuliai
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas
		Vėmimas
	Dažnas	Pykinimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	AST aktyvumo padidėjimas
		ALT aktyvumo padidėjimas
		GGT aktyvumo padidėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas
		Nuovargis
Tyrimai	Dažnas	Sumažėjęs kūno svoris

<sup>a</sup> Apibendrinti terminai: **Pneumonija:** pneumonija, RSV sukelta pneumonija, mikoplazmų sukelta pneumonija, adenoviruso sukelta pneumonija, virusinė pneumonija, aspiracinė pneumonija; **Mieguistumas:** mieguistumas, ramiamasis poveikis.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Kepenų ląstelių pažeidimas*

Kanabidiolis gali sukelti nuo dozės priklausomą ALT ir AST aktyvumo padidėjimą (žr. 4.4 skyrių).

Kontroliuojamų LGS, DS (skiriant 10 mg/kg arba 20 mg/kg per parą) ir TSK (skiriant 25 mg/kg per parą) tyrimų metu ALT aktyvumo padidėjimo, daugiau nei 3 kartus viršijančio VNR, atvejų dažnis buvo 12% kanabidioliu gydytiems pacientams, palyginti su < 1% pacientams, vartojusiems placebo.

Mažiau nei 1% pacientų, gydytų kanabidioliu, ALT arba AST aktyvumas buvo daugiau kaip 20 kartų didesnis už VNR. Buvo atvejų, kai kanabidiolio vartojantys pacientai dėl transaminazių aktyvumo padidėjimo buvo hospitalizuoti.

##### *Kepenų ląstelių pažeidimo rizikos veiksniai*

*Kartu vartojamas valproatas ir klobazamas, kanabidiolio dozė ir padidėjęs transaminazių aktyvumas gydymo pradžioje*

##### *Kartu vartojamas valproatas ir klobazamas*

Kanabidioliu gydytiems pacientams, vartojusiems 10 mg/kg, 20 mg/kg ir 25 mg/kg per parą dozes, ALT aktyvumo padidėjimo, daugiau nei 3 kartus viršijančio VNR, atvejų dažnis buvo 23% pacientams, kartu vartojusiems valproato ir klobazamo, 19% pacientams, kartu vartojusiems valproato (be klobazamo), 3% pacientams, kartu vartojusiems klobazamo (be valproato), ir 3% pacientams, nevartojusiems nei vieno iš šių vaistinių preparatų.

### Dozė

Apie ALT aktyvumo padidėjimą, daugiau kaip 3 kartus viršijantį VNR, pranešta 15% pacientų, vartojusių 20 mg/kg arba 25 mg/kg per parą kanabidiolio, palyginti su 3% pacientų, vartojusių 10 mg/kg per parą kanabidiolio.

Kontroliuojamo TSK tyrimo metu ALT aktyvumo padidėjimo rizika buvo didesnė vartojant didesnes nei 25 mg/kg per parą dozes.

### Padidėjęs transaminazių aktyvumas gydymo pradžioje

Kontroliuojamų tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių) pacientams, vartojusiems 20 mg/kg arba 25 mg/kg per parą kanabidiolio dozė, gydymo metu atsiradusio ALT aktyvumo padidėjimo, daugiau nei 3 kartus viršijančio VNR, atvejų dažnis buvo 29% (80% jų vartojo valproato), kai ALT aktyvumas jau gydymo pradžioje buvo didesnis už VNR, palyginti su 12% (89% jų vartojo valproato), kai ALT aktyvumas gydymo pradžioje buvo normalus. Iš viso 5% pacientų (visi vartojo valproato), vartojusių 10 mg/kg per parą kanabidiolio, pasireiškė ALT aktyvumo padidėjimas, daugiau nei 3 kartus viršijantis VNR, kai ALT aktyvumas jau gydymo pradžioje buvo didesnis už VNR, palyginti su 3% pacientų (visi vartojo valproato), kuriems ALT aktyvumas gydymo pradžioje buvo normos ribose.

### Mieguistumas ir raminamasis poveikis

Kontroliuojamų kanabidiolio tyrimų LGS, DS ir TSK indikacijoms metu buvo pastebėti mieguistumo ir raminamojo poveikio (įskaitant letargiją) reiškiniai (žr. 4.4 skyrių), įskaitant 29% kanabidioliu gydytų pacientų (30% pacientų, vartojusių 20 mg/kg arba 25 mg/kg per parą kanabidiolio dozė, ir 27% pacientų, vartojusių 10 mg/kg per parą kanabidiolio dozė). Kontroluojamo TSK tyrimo metu šios nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos dažniau, kai dozė buvo didesnė kaip 25 mg/kg per parą. Mieguistumo ir raminamojo poveikio (įskaitant letargiją) dažnis buvo didesnis pacientams, kartu vartojantiems klobazamą (43% kanabidioliu gydytų pacientų, vartojusių klobazamą, palyginti su 14% kanabidioliu gydytų pacientų, kurie klobazamo nevartojo).

### Traukulių priepuoliai

Kontroliuojamo klinikinio tyrimo su TSK sergančiais pacientais metu, skiriant didesnes kaip 25 mg/kg per parą dozes, buvo nustatytas padidėjęs nepageidaujamų reiškinų, susijusių su traukulių priepuolių pablogėjimu, dažnis. Nors aiškaus reiškinų pobūdžio nebuvo nustatyta, nepageidaujami reiškiniai atspindėjo padidėjusį traukulių priepuolių dažnį ar intensyvumą arba naujus priepuolių tipus. Nepageidaujamų reiškinų, susijusių su traukulių priepuolių pablogėjimu, dažnis buvo 11% pacientams, vartojusiems 25 mg/kg per parą kanabidiolio, ir 18% pacientams, vartojusiems didesnę kaip 25 mg/kg per parą kanabidiolio dozė, palyginti su 9% pacientams, vartojusiems placebo.

### Sumažėjęs kūno svoris

Kanabidiolis gali sukelti kūno svorio mažėjimą arba sumažėjusį svorio prieaugį (žr. 4.4 skyrių). LGS, DS ir TSK sergantiems pacientams svorio sumažėjimas buvo susijęs su doze: 21% pacientų, vartojusių 20 mg/kg arba 25 mg/kg per parą kanabidiolio dozė, svoris sumažėjo  $\geq 5\%$ , palyginti su 7% pacientų, vartojusių 10 mg/kg per parą kanabidiolio dozė. Kai kuriais atvejais sumažėjęs svoris buvo nurodytas kaip nepageidaujamas reiškinys (žr. pirmiau pateiktą 3 lentelę). Dėl sumažėjusio apetito ir svorio mažėjimo gali siekti tiek sumažėti ūgio didėjimas.

### Viduriavimas

Kanabidiolis gali sukelti su doze susijusį viduriavimą. Kontroluojamų tyrimų LGS ir DS indikacijoms metu viduriavimo dažnis pacientams, vartojusiems 10 mg/kg per parą kanabidiolio, buvo 13%, o pacientams, vartojusiems 20 mg/kg per parą kanabidiolio, – 21%, palyginti su 10% dažniu pacientams, vartojusiems placebo. Kontroluojamo tyrimo TSK indikacijai metu viduriavimo dažnis pacientams, vartojusiems 25 mg/kg per parą kanabidiolio, buvo 31%, o pacientams, vartojusiems didesnes kaip 25 mg/kg per parą kanabidiolio dozes, – 56%, palyginti su 25% dažniu pacientams, vartojusiems placebo.

Klinikinių tyrimų metu pirmasis viduriavimas paprastai pasireiškė per pirmąsias 6 gydymo kanabidioliu savaites. Viduriavimo trukmės mediana buvo 8 dienos. Dėl viduriavimo 10% pacientų buvo sumažinta kanabidiolio dozė, 1% pacientų buvo laikinai nutrauktas kanabidiolio vartojimas, o 2% pacientų vartojimas nutrauktas visam laikui.

### *Pakitę hematologiniai rodikliai*

Kanabidiolis gali sukelti hemoglobino koncentracijos ir hematokrito sumažėjimą. LGS, DS ir TSK sergantiems ir kanabidioliu gydytiems pacientams, vartojusiems 10 mg/kg, 20 mg/kg arba 25 mg/kg per parą, vidutinis hemoglobino koncentracijos sumažėjimas nuo pradinio lygio iki gydymo pabaigos buvo -0,36 g/dl. Taip pat pastebėtas atitinkamas hematokrito sumažėjimas, esant vidutiniam -1,3% pokyčiui kanabidioliu gydytiems pacientams.

Dvidešimt septyniems procentams (27%) kanabidioliu gydytų pacientų, sergančių LGS ir DS, ir 38% kanabidioliu gydytų pacientų (25 mg/kg per parą), sergančių TSK, tyrimo metu pasireiškė nauja laboratorinių turimų rodikliais apibrėžta anemija (apibrėžta kaip normali hemoglobino koncentracija gydymo pradžioje, o vėliau nustatyta vertė, kuri buvo mažesnė už apatinę normos ribą).

### *Kreatinino koncentracijos padidėjimas*

Kanabidiolis gali sukelti kreatinino koncentracijos padidėjimą kraujo serume. Mechanizmas dar nėra nustatytas. Kontroliuojamų tyrimų metu sveikiems suaugusiesiems bei LGS, DS ir TSK sergantiems pacientams 2 savaičių laikotarpiu nuo kanabidiolio vartojimo pradžios pastebėtas maždaug 10% kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujo serume. Sveikiems suaugusiesiems šis padidėjimas buvo grįžtamas. Grįžtamumas nebuvo įvertintas tiriant sergančiuosius LGS, DS arba TSK.

### *Pneumonija*

Kontroliuojamų kanabidiolio tyrimų su LGS, DS arba TSK sergančiais pacientais metu buvo pastebėti pneumonijos reiškiniai, įskaitant 6% kanabidioliu gydytų pacientų, palyginti su 1% pacientų, kurie vartojo placebo.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

Didesnių, nei rekomenduojama terapinė, dozių vartojimo patirtis yra ribota. Sveikiems suaugusiems asmenims, vartojusiems vienkartinę 6 000 mg dozę, buvo pastebėtas lengvas viduriavimas ir mieguistumas; tai prilygsta didesnei kaip 85 mg/kg dozei, skiriamai 70 kg suaugusiajam. Šios nepageidaujamos reakcijos praėjo baigus tyrimą.

### Perdozavimo gydymas

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti ir skirti tinkamą simptominių gydymą, įskaitant gyvybinių funkcijų stebėjimą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo epilepsijos, kiti vaistiniai preparatai nuo epilepsijos, ATC kodas – N03AX24.

## Veikimo mechanizmas

Tikslus mechanizmas, kuriuo kanabidiolis sukelia traukulius slopinantį poveikį žmonėms, nežinomas. Kanabidiolis nesukelia traukulius slopinančio poveikio, sąveikaujant su kanabinoidiniais receptoriais. Kanabidiolis sumažina neuronų hiperjaudrumą, moduliudamas intraląstelinį kalciją per G baltymu sujungtų receptorių 55 (angl. *G protein-coupled receptor 55*, GPR55) ir tranzitorinių potencialių 1 tipo vaniloidinių receptorių (angl. *transient receptor potential vanilloid 1*, TRPV-1) kanalus, o taip pat jis moduliuoja nuo adenosino priklausomų signalų perdavimą, slopindamas adenosino patekimą į ląsteles per pusiausvyrinio nukleozido nešiklį 1 (angl. *equilibrative nucleoside transporter 1*, ENT-1).

## Farmakodinaminis poveikis

Pacientams gali pasireikšti adityvus traukulius slopinantis poveikis, atsirandantis dėl dviejų kryptių farmakokinetinės sąveikos tarp kanabidiolio ir klobazamo, dėl kurios padaugėja kraujyje cirkuliuojančių jų atitinkamų aktyvių metabolitų, 7-OH-CBD (maždaug 1,5 karto) ir N-CLB (apytiksliai 3 kartus) (žr. 4.5, 5.1 ir 5.2 skyrius).

## Klinikinis veiksmingumas

*Kaip papildoma priemonė gydyti pacientams, sergantiems Lenokso-Gasto (Lennox-Gastaut) sindromu (LGS)*

Kanabidiolio, kaip papildomos priemonės gydyti nuo priepuolių, susijusių su Lenokso-Gasto sindromu (LGS), veiksmingumas buvo vertinamas dviejuose atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose, lygiagrečių grupių tyrimuose (GWPCARE3 ir GWPCARE4). Kiekvieną tyrimą sudarė 4 savaičių trukmės pradinis laikotarpis, 2 savaičių trukmės titravimo laikotarpis ir 12 savaičių trukmės palaikomojo gydymo laikotarpis. Tiriamosios populiacijos amžiaus mediana buvo 15 metų, o 94% asmenų tyrimo metu kartu vartojo 2 ar daugiau VNE. Abiejuose tyrimuose dažniausiai kartu vartoti VNE (> 25% pacientų) buvo valproatas, klobazamas, lamotriginas, levetiracetamas ir rufinamidas. Maždaug 50% pacientų kartu vartojo klobazamą. Dauguma iš klobazamo nevartojusių pacientų anksčiau vartojo ir vėliau nutraukė gydymą klobazamu.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentais išreikštas kritimą sukeliančių traukulių priepuolių dažnio pokytis nuo pradinio lygio per 28 dienų gydymo laikotarpį kanabidiolio vartojusiųjų grupėje, palyginti su placebo. Kritimą sukeliantys traukuliai buvo apibrėžti kaip atoniniai, toniniai ar toniniai-kloniniai traukuliai, kurie sukėlė arba galėjo sukelti kritimą ar traumą. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems kritimą sukeliančių traukulių priepuolių dažnis sumažėjo mažiausiai 50%, dalis, visų traukulių priepuolių dažnio procentinis pokytis nuo pradinio lygio ir tiriamojo / globėjo bendrasis būklės pokyčio įvertinimas (angl. *Subject/Caregiver Global Impression of Change [S/CGIC]*) per paskutinį apsilankymą.

Pogrūpių analizės buvo atliekamos vertinant daug veiksnių, įskaitant kartu vartotus VNE. Klobazamu gydytų pacientų pogrūpio analizės rezultatai, lyginant su pacientais, gydomais be klobazamo, parodė, kad yra likęs statistinis neapibrėžtumas dėl kanabidiolio gydomojo poveikio pacientams, kurie nevartoja klobazamo. Veiksmingumas šioje populiacijoje neiširtas.

4 lentelėje apibendrinti pagrindinės vertinamosios baigties (procentinis kritimą sukeliančių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimas) ir svarbiausios antrinės vertinamosios baigties (pacientų, kuriems kritimą sukeliančių traukulių priepuolių dažnis sumažėjo mažiausiai 50%, dalis) rodikliai, taip pat šių rodiklių pogrūpių analizės rezultatai pacientams, kartu vartojusiems klobazamą.

**4 lentelė. LGS tyrimų pagrindinės ir svarbiausios antrinės (patyrusiųjų ≥ 50% atsaką) vertinamųjų baigčių rodikliai ir pograpių analizė**

		Bendrai	N	Pogrupis su klobazamu	N
<b>KRITIMĄ SUKELIANTYS TRAUKULIAI PER 28 DIENAS</b>					
<b>Procentinis sumažėjimas nuo pradinio lygio<sup>a</sup></b>					
GWPCARE3	Placebas	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg per parą	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg per parą	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebas	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg per parą	43,9%	86	62,4%	42
<b>Skirtumas arba procentinis sumažėjimas, lyginant su placebo (95% PI), p-reikšmė<sup>b</sup></b>					
GWPCARE3	10 mg/kg per parą	19,2 (7,7; 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%; 49,2%) p = 0,0355 <sup>c</sup>	
	20 mg/kg per parą	21,6 (6,7; 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%; 66,8%) p < 0,0001 <sup>c</sup>	
GWPCARE4	20 mg/kg per parą	17,2 (4,1; 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%; 59,6%) p < 0,0001 <sup>c</sup>	
<b>KRITIMĄ SUKELIANČIŲ TRAUKULIŲ PRIEPUOLIŲ DAŽNIO SUMAŽĖJIMAS ≥ 50% (PATYRUSIŲJŲ ATSAKĄ ANALIZĖ)</b>					
<b>Patyrusiųjų ≥ 50% atsaką dalis, išreikšta procentais, p-reikšmė<sup>d</sup></b>					
GWPCARE3	Placebas	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg per parą	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 <sup>c</sup>	37
	20 mg/kg per parą	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 <sup>c</sup>	36
GWPCARE4	Placebas	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg per parą	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 <sup>c</sup>	42

PI = 95% pasikliautinis intervalas.

<sup>a</sup> Duomenys apie visą populiaciją pateikiami kaip procentinio sumažėjimo nuo pradinio lygio mediana. Pogrupio su klobazamu duomenys pateikiami kaip procentinis sumažėjimas nuo pradinio lygio, apskaičiuotas naudojant neigiamos dvinarės regresinės analizės modelį.

<sup>b</sup> Bendri duomenys pateikiami kaip skirtumo mediana ir p-reikšmė, apskaičiuota naudojant *Wilcoxon* rangų sumavimo testą. Pogrupio su klobazamu duomenys yra apskaičiuoti naudojant neigiamos dvinarės regresinės analizės modelį.

<sup>c</sup> Nominali p-reikšmė.

<sup>d</sup> Bendroji p-reikšmė yra pagrįsta *Cochran-Mantel-Haenszel* testu; nominalios p-reikšmės pogrupiams su klobazamu yra pagrįstos logistine regresine analize.

*Papildomų antrinių vertinamųjų baigčių rodikliai pacientų, gydytų kartu su klobazamu, pogrupyje* Kanabidiolis buvo susietas su tiriamųjų, kuriems kiekvieno klinikinio tyrimo gydymo laikotarpiu traukulių priepuolių dažnio sumažėjimas buvo didesnis arba lygus 75%, procentinės dalies padidėjimu (11%, vartojant 10 mg/kg per parą kanabidiolio, 31–36%, vartojant 20 mg/kg per parą kanabidiolio, 3–7%, vartojant placebo).

Kiekviename klinikiniam tyrime kanabidiolio vartojusiems pacientams visų traukulių priepuolių procentinio sumažėjimo mediana buvo didesnė, palyginti su placebo (53%, vartojant 10 mg/kg per parą, 64–66%, vartojant 20 mg/kg per parą, 25% kiekvienoje placebo grupėje; p = 0,0025 10 mg/kg

per parą grupėje ir  $p < 0,0001$  kiekvienoje 20 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo).

Globėjai ir pacientai, vartojantys abi kanabidiolio dozes, pranešė apie didesnę bendrosios būklės pagerėjimą, vertinant pagal bendrąją būklės pokyčio įvertinimą (angl. *Global Impression of Change*) per paskutinį apsilankymą (76% 10 mg/kg per parą grupėje, 80% kiekvienoje 20 mg/kg per parą grupėje, 31–46% placebo grupėje;  $p = 0,0005$  10 mg/kg per parą grupėje ir  $p < 0,0001$  ir  $0,0003$  abiejų tyrimų 20 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo).

Palyginti su placebo, kanabidiolio vartojimas buvo susietas su kiekvieno klinikinio tyrimo gydymo laikotarpiu pasireiškusių dienų be kritimą sukeliančių traukulių skaičiaus padidėjimu, atitinkančiu 3,3 dienos per 28 dienų laikotarpį (10 mg/kg per parą grupėje) ir 5,5–7,6 dienos per 28 dienų laikotarpį (20 mg/kg per parą grupėje).

#### *Kaip papildoma priemonė gydyti pacientams, sergantiems Dravet sindromu*

Kanabidiolio veiksmingumas vartojant papildomam traukulių, susijusių su *Dravet* sindromu (DS), gydymui buvo vertinamas dviejuose atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose, lygiagrečių grupių tyrimuose (GWPCARE2 ir GWPCARE1). Kiekvieną tyrimą sudarė 4 savaičių trukmės pradinis laikotarpis, 2 savaičių trukmės titravimo laikotarpis ir 12 savaičių trukmės palaikomojo gydymo laikotarpis. Tiriamosios populiacijos amžiaus mediana buvo 9 metai, o 94% asmenų tyrimo metu kartu vartojo 2 ar daugiau VNE. Abiejuose tyrimuose dažniausiai kartu vartoti VNE ( $> 25\%$  pacientų) buvo valproatas, klobazamas, stiripentolis ir levetiracetamas. Maždaug 65% pacientų kartu vartojo klobazamą. Dauguma iš klobazamo nevartojusių pacientų anksčiau vartojo ir vėliau nutraukė gydymą klobazamu.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo konvulsinių traukulių priepuolių dažnio pokytis gydymo laikotarpiu (nuo 1-os dienos iki vertinamojo laikotarpio pabaigos), palyginti su pradiniu lygiu (GWPCARE2 tyrime), ir konvulsinių traukulių priepuolių dažnio procentinis pokytis per 28 dienų gydymo laikotarpį (GWPCARE1 tyrime) kanabidiolio vartojusiųjų grupėse, palyginti su placebo. Konvulsiniai traukuliai buvo apibrėžti kaip atoniniai, toniniai, kloniniai ir toniniai-kloniniai traukuliai. Svarbiausios antrinės GWPCARE2 tyrimo vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems konvulsinių traukulių priepuolių dažnis sumažėjo mažiausiai 50%, dalis, visų traukulių priepuolių dažnio pokytis ir globėjo bendrasis būklės pokyčio įvertinimas per paskutinį apsilankymą. Svarbiausia antrinė GWPCARE1 tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems mažiausiai 50% sumažėjo konvulsinių traukulių priepuolių dažnis, dalis.

Pogrūpių analizės buvo atliekamos vertinant daug veiksnių, įskaitant kartu vartotus VNE. Klobazamu gydytų pacientų pogrūpio analizės rezultatai, lyginant su pacientais, gydomais be klobazamo, parodė, kad yra likęs statistinis neapibrėžtumas dėl kanabidiolio gydomojo poveikio pacientams, kurie nevartoja klobazamo. Veiksmingumas šioje populiacijoje neištirtas.

5 lentelėje apibendrinti pagrindinės vertinamosios baigties (procentinis konvulsinių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimas nuo pradinio lygio) ir svarbiausios antrinės vertinamosios baigties (pacientų, kuriems konvulsinių traukulių priepuolių dažnis sumažėjo mažiausiai 50%, dalis) rodikliai, taip pat šių rodiklių pogrūpių analizės rezultatai pacientams, kartu vartojusiems klobazamą.

#### **5 lentelė. DS tyrimų pagrindinės ir svarbiausios antrinės (patyrusiųjų $\geq 50\%$ atsaką) vertinamųjų baigčių rodikliai ir pogrūpių analizė**

		Bendrai	N	Pogrūpis su klobazamu	N
<b>KONVULSINIAI TRAUKULIAI PER 28 DIENAS</b>					
<b>Procentinis sumažėjimas nuo pradinio lygio<sup>a</sup></b>					
GWPCARE2	Placebas	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg per parą	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg per parą	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebas	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg per parą	38,9%	61	53,6%	40



<b>Skirtumas arba procentinis sumažėjimas, palyginti su placebo (95% PI), p-reikšmė<sup>b</sup></b>					
GWPCARE2	10 mg/kg per parą	29,8% (8,4%; 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%; 54,5%) p = 0,0042 <sup>c</sup>	
	20 mg/kg per parą	25,7% (2,9%; 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%; 50,4%) p = 0,0297 <sup>c</sup>	
GWPCARE1	20 mg/kg per parą	22,8 (5,4; 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%; 60,4%) p = 0,0032 <sup>c</sup>	
<b>KONVULSINIŲ TRAUKULIŲ PRIEPUOLIŲ DAŽNIO SUMAŽĖJIMAS ≥ 50% (PATYRUSIŲJŲ ATSAKĄ ANALIZĖ)</b>					
<b>Patyrusiųjų ≥ 50% atsaką dalis, išreikšta procentais, p-reikšmė<sup>d</sup></b>					
GWPCARE2	Placebas	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg per parą	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 <sup>c</sup>	45
	20 mg/kg per parą	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 <sup>c</sup>	40
GWPCARE1	Placebas	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg per parą	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 <sup>c</sup>	40

PI = 95% pasikliautinasis intervalas.

<sup>a</sup> GWPCARE1 tyrimui bendri duomenys pateikiami kaip procentinio sumažėjimo nuo pradinio lygio mediana. Duomenys GWPCARE2 tyrimui bei pogrupio su klobazamu duomenys pateikiami kaip procentinis sumažėjimas nuo pradinio lygio, apskaičiuotas naudojant neigiamos dvinarės regresinės analizės modelį.

<sup>b</sup> GWPCARE1 tyrimui bendri duomenys pateikiami kaip skirtumo mediana ir p-reikšmė, apskaičiuota naudojant *Wilcoxon* rangų sumavimo testą. Duomenys GWPCARE2 tyrimui bei pogrupio su klobazamu duomenys yra apskaičiuoti naudojant neigiamos dvinarės regresinės analizės modelį.

<sup>c</sup> Nominali p-reikšmė.

<sup>d</sup> Bendroji p-reikšmė yra pagrįsta *Cochran-Mantel-Haenszel* testu; nominalios p-reikšmės pogrupiams su klobazamu yra pagrįstos logistine regresine analize.

*Papildomų antrinių vertinamųjų baigčių rodikliai pacientų, gydytų kartu su klobazamu, pogrupyje* Kanabidiolis buvo susietas su tiriamųjų, kuriems kiekvieno klinikinio tyrimo gydymo laikotarpiu konvulsinių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimas buvo didesnis arba lygus 75%, procentinės dalies padidėjimu (36% 10 mg/kg per parą kanabidiolio grupėje, 25% kiekvienoje 20 mg/kg per parą kanabidiolio grupėje, 10-13% placebo grupėje).

Kiekviename klinikiniam tyrime kanabidiolio vartojusiems pacientams visų traukulių priepuolių procentinis sumažėjimas buvo didesnis, palyginti su placebo (66%, vartojant 10 mg/kg per parą, 54-58%, vartojant 20 mg/kg per parą, 27-41%, vartojant placebo; p = 0,0003 10 mg/kg per parą grupėje ir p < 0,0341 ir 0,0211 20 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo).

Globėjai ir pacientai, vartojantys abi kanabidiolio dozes, pranešė apie didesnę bendrosios būklės pagerėjimą, vertinant pagal bendrąją būklės pokyčio įvertinimą (angl. *Global Impression of Change*) per paskutinį apsilankymą (73%, vartojant 10 mg/kg per parą, 62-77%, vartojant 20 mg/kg per parą, 30-41% vartojant placebo; p = 0,0009 10 mg/kg per parą grupėje ir p < 0,0018 ir 0,0136 20 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo).

Palyginti su placebo, kanabidiolio vartojimas buvo susietas su kiekvieno klinikinio tyrimo gydymo laikotarpiu pasireikšusiu dienų be konvulsinių traukulių skaičiaus padidėjimu, atitinkančiu 2,7 dienos per 28 dienų laikotarpį (10 mg/kg per parą grupėje) ir 1,3-2,2 dienos per 28 dienų laikotarpį (20 mg/kg per parą grupėje).

### *Suaugusiųjų populiacija*

GWPCARE2 ir GWPCARE1 tyrimuose DS populiaciją sudarė daugiausia vaikai, tik 5 pacientai buvo suaugusieji, kurie buvo 18 metų amžiaus (1,6%), todėl gauti veiksmingumo ir saugumo suaugusiųjų DS populiacijai duomenys yra riboti.

### *Atsakas į dozę*

Atsižvelgiant į tai, kad LGS ir DS tyrimų metu, skiriant 10 mg/kg per parą ir 20 mg/kg per parą dozes, nuoseklaus atsako į dozę nenustatyta, kanabidiolio dozė pradžioje turi būti titruojama iki rekomenduojamos palaikomosios 10 mg/kg per parą dozės (žr. 4.2 skyrių). Atskiriems pacientams galimas titravimas iki didžiausios 20 mg/kg per parą dozės, atsižvelgiant į naudos ir rizikos santykį (žr. 4.2 skyrių).

### Atvirojo tyrimo duomenys

Abiejuose atsitiktinių imčių LGS tyrimuose 99,5% tyrimą užbaigusiu pacientų (N = 366) buvo įtraukti į ilgalaikį atvirąjį tęstinį (angl. *open-label extension*, OLE) tyrimą (GWPCARE5). LGS sergančių pacientų, kurie buvo gydomi kartu su klobazamu nuo 37 iki 48 savaičių (N = 168), pogrupyje procentinio kritimą sukeliančių traukulių priepuolių sumažėjimo nuo pradinio lygio mediana 1–12-ą savaitę buvo 71% (N = 168), kuri išliko iki 37–48 savaitės, kai procentinio kritimą sukeliančių traukulių priepuolių sumažėjimo nuo pradinio lygio mediana buvo 62%.

Abiejuose atsitiktinių imčių DS tyrimuose 97,7% tyrimą užbaigusiu pacientų (N = 315) buvo įtraukti į GWPCARE5 tyrimą. DS sergančių pacientų, kurie buvo gydomi kartu su klobazamu nuo 37 iki 48 savaičių (N = 148), pogrupyje procentinio konvulsinių traukulių priepuolių sumažėjimo nuo pradinio lygio mediana 1–12-ą savaitę buvo 64% (N = 148), kuri išliko iki 37–48 savaitės, kai procentinio konvulsinių traukulių priepuolių sumažėjimo nuo pradinio lygio mediana buvo 58%.

### *Kaip papildoma priemonė gydyti pacientams, sergantiems tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK)*

Kanabidiolio veiksmingumas (25 mg/kg ir 50 mg/kg per parą) vartojant papildomam traukulių, susijusių su TSK, gydymui buvo vertinamas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame, lygiagrečių grupių tyrime (GWPCARE6). Tyrimą sudarė 4 savaičių trukmės pradinis laikotarpis, 4 savaičių trukmės titravimo laikotarpis ir 12 savaičių trukmės palaikomojo gydymo laikotarpis (16 savaičių trukmės gydymo ir pirminio įvertinimo laikotarpis).

Tiriamosios populiacijos amžiaus mediana buvo 14 metų, ir visi pacientai, išskyrus vieną, tyrimo metu kartu vartojo vieną ar daugiau VNE. Dažniausiai kartu vartoti VNE (> 25% pacientų) buvo valproatas (45%), vigabatrinas (33%), levetiracetamas (29%) ir klobazamas (27%).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo su TSK susijusių traukulių priepuolių skaičiaus pokytis gydymo laikotarpiu (palaikomojo gydymo ir titravimo) nuo pradinių reikšmių kanabidiolio vartojusioje grupėje, palyginti su placebo. Su TSK susiję priepuoliai buvo apibrėžti kaip židiniai motoriniai priepuoliai be sąmonės ar suvokimo sutrikimo; židiniai priepuoliai su sąmonės ar suvokimo sutrikimu; židiniai priepuoliai, pereinantys į abipusius generalizuotus traukulius ir generalizuotus priepuolius (toninius-kloninius, toninius, kloninius ar atoninius priepuolius). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnis sumažėjo mažiausiai 50%, dalis, tiriamojo / globėjo bendrasis būklės pokyčio įvertinimas per paskutinį apsilankymą ir bendro traukulių priepuolių dažnio procentinis pokytis, palyginti su pradiniu.

Įrodyta, kad vartojant 50 mg/kg per parą kanabidiolio priepuoliai sumažėjo panašiai kaip ir vartojant 25 mg/kg per parą. Vis dėlto ši dozė buvo susijusi su padidėjusiu nepageidaujamų reakcijų dažniu, palyginti su 25 mg/kg per parą doze, ir todėl didžiausia rekomenduojama dozė yra 25 mg/kg per parą.

6 lentelėje apibendrinti pagrindinės vertinamosios baigties (procentinio su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimo nuo pradinių reikšmių) ir svarbiausios antrinės vertinamosios baigties (pacientų, kuriems su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnis sumažėjo mažiausiai 50%, dalies) rodikliai, vartojant didžiausią rekomenduojamą 25 mg/kg per parą dozę.

**6 lentelė. TSK tyrimo pagrindinės ir svarbiausios antrinės (patyrusiųjų ≥ 50% atsaką) vertinamųjų baigčių rodikliai (visa pacientų populiacija)**

	<i>Tyrimas GWPCARE6</i>	
	<b>Kanabidiolis 25 mg/kg per parą</b> (n = 75)	<b>Placebas</b> (n = 76)
<b><i>Pagrindinė vertinamoji baigtis – Procentinis su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimas<sup>a</sup></i></b>		
<b><i>su TSK susijusių traukulių priepuoliai</i></b>	48,6%	26,5%
<b><i>% Sumažėjimas nuo pradinių reikšmių</i></b>		
<b><i>Procentinis sumažėjimas, palyginti su placebo</i></b>	30,1%	
95% PI	13,9%; 43,3%	
p reikšmė	0,0009	
<b><i>Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis – Su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimas ≥ 50% (PATYRUSIŪJŲ ATSAKĄ ANALIZĖ)</i></b>		
Pacientų, pasiekusių ≥ 50% sumažėjimą, dalis, išreikšta procentais	36%	22,4%
p reikšmė <sup>b</sup>	0,0692	

PI = 95% pasikliautinis intervalas.

<sup>a</sup> Tyrimo GWPCARE6 duomenys pateikiami kaip procentinis sumažėjimas nuo pradinių reikšmių, apskaičiuotas naudojant neigiamos dvinarės regresinės analizės modelį.

<sup>b</sup> Bendroji p reikšmė yra pagrįsta *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.

#### *Pogrūpių analizės su ir be gydymo klobazamu*

GWPCARE6 tyrimo metu 22,7% TSK sergančių pacientų, vartojusių 25 mg/kg per parą dozę, ir 32,9% placebo grupės pacientų kartu vartojo klobazamo. Pogrūpio analizės pagal klobazamo vartojimą rezultatai parodė adityvų kanabidiolio traukulių slopinantį poveikį kartu vartojant klobazamo.

Pacientų, gydytų kartu klobazamu, pogrūpyje pacientams, vartojusiems 25 mg/kg per parą kanabidiolio doze, su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 61,1%, palyginti su 27,1% placebo grupėje, remiantis neigiamos dvinarės regresinės analizės modeliu. Palyginti su placebo, kanabidiolis buvo susietas su 46,6% su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimu (nominali  $p = 0,0025$ ) (95% PI: 20,0%; 64,4%).

Pacientų, gydytų be klobazamo, pogrūpyje pacientams, vartojusiems 25 mg/kg kūno svorio per parą kanabidiolio doze, su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 44,4%, palyginti su 26,2% placebo grupėje; remiantis neigiamos dvinarės regresinės analizės modeliu. Palyginti su placebo, kanabidiolis buvo susietas su 24,7% su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimu (nominali  $p = 0,0242$ ) (95% PI: 3,7%; 41,1%).

#### *Papildomos antrinės vertinamosios baigtys, vartojant 25 mg/kg per parą kanabidiolio (visa pacientų populiacija)*

Kanabidiolis buvo susietas su tiriamųjų, kuriems gydymo laikotarpiu su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnio sumažėjimas buvo didesnis arba lygus 75%, procentinės dalies padidėjimu (16,0%), palyginti su placebo grupe (0%).

Kanabidiolio vartojusiems pacientams visų traukulių priepuolių procentinis sumažėjimas buvo didesnis (48,1%), palyginti su placebo (26,9%).

Globėjai ir pacientai pranešė bendrąjį būklės pokyčio įvertinimą (angl. *Global Impression of Change*) per paskutinį apsilankymą. Pagerėjimą patyrė 68,6% pacientų kanabidiolio grupėje, palyginti su 39,5% placebo grupėje.

Palyginti su placebo, kanabidiolis buvo susietas su gydymo laikotarpiu pasireiškusių dienų be su TSK susijusių traukulių skaičiaus padidėjimu, atitinkančiu 2,82 dienos per 28 dienų laikotarpį.

Kanabidiolio poveikis infantiliniams / epilepsijos spazmams, susijusiems su TSK, išsamiai neįvertintas.

#### Atvirojo tyrimo duomenys

Iš 201 tyrimą GWPCARE6 užbaigusio paciento 99,0% (199 pacientai) buvo įtraukti į OLE tyrimą. Modalinės dozės mediana buvo 25 mg/kg per parą, o gydymo laikotarpio mediana – 90 savaičių (intervalas: 2,6-209 savaičių). OLE tyrimo metu su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnio procentinio sumažėjimo nuo pradinių reikšmių mediana 1–12-ą savaitę buvo 54 % (N = 199), kuri išliko iki 85–96 savaitės (N = 98), kai su TSK susijusių traukulių priepuolių dažnio procentinio sumažėjimo nuo pradinių reikšmių mediana buvo 75%.

#### Piktnaudžiavimas

Galimo piktnaudžiavimo tyrimo su žmonėmis metu, priklausomybės neturintiems suaugusiems rekreacinių narkotikų vartotojams staiga skyrus vartoti terapines ir supraterapines kanabidiolio dozes, pasireiškė silpnas atsakas teigiamo subjektyvaus vertinimo kategorijoje, pvz., kad vaistinis preparatas patiko ir kad vartotų vaistinio preparato dar kartą. Palyginti su dronabinoliu (sintetiniu THC) ir alprazolamu, kanabidiolis turi mažą piktnaudžiavimo potencialą.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kanabidiolio tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis, gydant traukulius, susijusius su LGS, DS ir TSK (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

GWPCARE6 tyrime, atliktame su TSK sergančiais pacientais, dalyvavo 8 vaikai nuo 1 iki 2 metų (visose gydymo grupėse). Nors duomenų yra nedaug, pastebėtas gydymo poveikis ir toleravimas buvo panašūs į nustatytus 2 metų ir vyresniems pacientams, tačiau veiksmingumas, saugumas ir farmakokinetika < 2 metų vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Absorbcija

Kanabidiolio greitai atsiranda plazmoje, o nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai laikas iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo yra 2,5–5 val.

Pusiausvyrinės apykaitos koncentracija plazmoje pasiekama per 2–4 dienas, vaistinio preparato vartojant du kartus per parą, remiantis koncentracijomis iki dozės vartojimo ( $C_{trough}$ ). Spartus pusiausvyrinės apykaitos pasiekimas yra susijęs su tuo, kad vaistiniam preparatui būdinga daugiafazė eliminacija, kai galutinė eliminacija sudaro tik nedidelę vaistinio preparato klirensą dalį.

Tyrimų su sveikais savanoriais metu sveikiems savanoriams kanabidiolio (750 mg arba 1 500 mg) vartojant kartu su labai riebiu ir kaloringu maistu, padidėjo absorbcijos greitis ir mastas (5 kartus padidėjo  $C_{max}$  ir 4 kartus padidėjo AUC) bei sumažėjo bendrasis ekspozicijos svyravimas, palyginti su vartojimu nevalgius. Nors neriebaus ar mažesnio kaloringumo maisto poveikis yra šiek tiek mažesnis, ekspozicijos padidėjimas vis dar yra reikšmingas ( $C_{max}$  padidėjo 4 kartus, AUC – 3 kartus). Be to, kanabidiolio vartojimas su galvijų pienu padidino ekspoziciją maždaug 3 kartus ( $C_{max}$ ) ir 2,5 karto

(AUC). Kanabidiolio vartojimas kartu su alkoholiu taip pat padidino kanabidiolio ekspoziciją, jo AUC buvo 63% didesnis.

Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu kanabidiolio dozės vartojimo laikas maisto vartojimo laiko atžvilgiu nebuvo ribojamas. Taip pat nustatyta, kad labai riebus maistas padidino kanabidiolio biologinį prieinamumą (3 kartus). Šis padidėjimas buvo nedidelis, kai informacija apie maisto vartojimą nebuvo iki galo žinoma, t. y. santykinis biologinis prieinamumas padidėjo 2,2 karto.

Siekiant sumažinti kanabidiolio biologinio prieinamumo svyravimus individualiam pacientui, kanabidiolio vartojimas turi būti standartizuotas pagal maitinimąsi, įskaitant ketogeninę dietą (daug riebalų turintį maistą), t. y. Epidyolex turi būti vartojamas nuosekliai su maistu arba be jo. Jei įmanoma, reikia apsvarstyti panašios sudėties maisto vartojimą.

### Pasiskirstymas

*In vitro* > 94% kanabidiolio ir jo I fazės metabolitų prisijungia prie plazmos baltymų. Daugiausia jungiamasi prie žmogaus serumo albumino.

Tiriamas pasiskirstymo tūris, vaistinio preparato vartojus per burną, sveikiems savanoriams buvo didelis (nuo 20 963 l iki 42 849 l) ir didesnis už bendrąjį organizmo vandens tūrį, o tai rodo, kad kanabidiolis pasiskirsto plačiai.

### Biotransformacija ir eliminacija

Kanabidiolio pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo 56–61 valandos, sveikiems savanoriams dozę vartojus 2 kartus per parą 7 dienas.

#### *Metabolizmas*

Kanabidiolis yra ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse CYP450 fermentų ir UGT fermentų. Pagrindinės CYP450 izoformos, atsakingos už kanabidiolio I fazės metabolizmą, yra CYP2C19 ir CYP3A4. UGT izoformos, atsakingos už II fazės konjugaciją, yra UGT1A7, UGT1A9 ir UGT2B7.

Tyrimų su sveikais asmenimis duomenimis, didelių kanabidiolio ekspozicijos plazmoje skirtumų, lyginant asmenis, kurių organizmuose vyksta vidutinis ir ypač spartus CYP2C19 metabolizmas, ir asmenis, kurių organizmuose vyksta ekstensyvus metabolizmas, nėra.

I fazės metabolitai, nustatyti standartiniuose *in vitro* tyrimuose, buvo 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD ir 6-OH-CBD (nesvarbus kraujyje cirkuliuojantis metabolitas).

Po kartotinių kanabidiolio dozių vartojimo 7-OH-CBD metabolitas (veiklus traukulių ikiklinikiniame modelyje) cirkuliuoja žmogaus kraujo plazmoje mažesnėmis koncentracijomis nei pradinis vaistinis preparatas kanabidiolis (~ 40% CBD ekspozicijos), remiantis AUC rodmenimis.

#### *Šalinimas*

Plazmos klirensas, vartojus vienkartinę 1 500 mg kanabidiolio dozę, yra maždaug 1 111 l/val.

Kanabidiolis daugiausia pašalinamas metabolizuojant kepenyse ir žarnyne bei išsiskiria su išmatomis, o nedidelė dalis pirminio junginio pašalinama per inkstus.

Kanabidiolis nesąveikauja su pagrindiniais inkstų ir kepenų nešikliais taip, kad galėtų sukelti svarbią vaistinių preparatų sąveiką.

### Tiesinis pobūdis

Terapinės dozės ribose (10–25 mg/kg per parą) kanabidiolio  $C_{max}$  ir AUC rodmenys yra beveik proporcingi dozei. Po vienkartinės dozės vartojimo ekspozicija 750–6 000 mg dozių intervale didėja mažiau nei būtų proporcinga dozei, o tai rodo, kad kanabidiolio absorbcija gali būti prisotinama. Kartotinių dozių skyrimas TSK sergantiems pacientams taip pat parodė, kad absorbcija yra prisotinama vartojant didesnes kaip 25 mg/kg per parą dozes.

## Farmakokinetika specialių grupių pacientams

### *Amžiaus, svorio, lyties, rasės įtaka*

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad kliniškai reikšmingos amžiaus, kūno svorio, lyties ar rasės įtakos kanabidiolio ekspozicijai nebuvo.

### *Senyvi pacientai*

Kanabidiolio farmakokinetikos tyrimų vyresniems nei 74 metų tiriamiesiems neatlikta.

### *Vaikai*

Kanabidiolio farmakokinetikos tyrimų jaunesniems nei 2 metų vaikams neatlikta.

Nedidelis skaičius < 2 metų pacientų, sergančių gydymui atsparia epilepsija (įskaitant TSK, LGS ir DS), kanabidiolio vartojimo vykstant klinikiniams tyrimams ir išplėstinės prieigos programai.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Vartojus vienkartinę 200 mg kanabidiolio dozę pacientams, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas nuo 50 iki 80 ml/min.), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas nuo 30 iki < 50 ml/min.) ar sunkus (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, jokie poveikio kanabidiolio  $C_{max}$  arba AUC rodmenims nepastebėta, palyginus su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min.). Pacientai, sergantys paskutinės stadijos inkstų liga, netirti.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Vartojus vienkartinę 200 mg kanabidiolio dozę asmenims, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, nepastebėta jokio poveikio kanabidiolio ar jo metabolitų ekspozicijai.

Asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nustatytos didesnės kanabidiolio koncentracijos plazmoje (apytiksliai 2,5–5,2 karto didesnis AUC rodmuo, palyginti su sveikų asmenų, kurių kepenų funkcija normali). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kanabidiolio reikia vartoti atsargiai. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama mažesnė pradinė dozė. Dozės titravimą reikia atlikti taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje.

## Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

### LGS

Pacientams, sergantiems LGS, populiacijos farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK/FD) modeliavimas parodė, kad yra ryšys tarp ekspozicijos ir veiksmingumo, kai tikėtinas  $\geq 50\%$  kritimą sukeliančių traukulių dažnio sumažėjimas tiriamųjų kanabidiolio dozių ribose (0 [placebas], 10 ir 20 mg/kg per parą). Pastebėta reikšminga teigiama koreliacija tarp gauto kanabidiolio AUC rodmenis ir  $\geq 50\%$  atsako tikimybės. Patyrusiųjų atsaką dažnio analizė taip pat parodė koreliaciją tarp ekspozicijos ir atsako veikliajam kanabidiolio metabolitui (7-OH-CBD). FK/FD analizė taip pat parodė, kad sisteminė kanabidiolio ekspozicija koreliavo su kai kuriais nepageidaujamais reiškiniais, būtent su ALT ir AST aktyvumo padidėjimu, viduriavimu, nuovargiu, GGT aktyvumo padidėjimu, apetito praradimu, išbėrimu ir mieguistumu (žr. 4.8 skyrių). Klobazamas (atskira analizė) buvo reikšmingas kovariantas, kuris sukėlė tikimybę padidėti GGT aktyvumui, mažiau pasireikšti apetito praradimui ir padidėti mieguistumui.

### TSK

TSK sergantiems pacientams ryšio tarp ekspozicijos ir atsako nėra, remiantis veiksmingumo vertinamosiomis baigtimis, kadangi vertinamos dozės yra ties viršutine ryšio tarp ekspozicijos ir atsako riba. Vis dėlto, ryšys tarp ekspozicijos ir atsako buvo nustatytas 7-OH-CBD metabolitui AST aktyvumo padidėjimo atžvilgiu. Kitokio FK/FD santykio, vertinant saugumo vertinamąsias baigtis, CBD ar jo metabolitams nenustatyta.

## Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

### *Vaistinių preparatų sąveikos įvertinimas in vitro*

Kanabidiolis yra CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 ir UGT2B7 substratas.

*In vitro* duomenys rodo, kad klinikiniu požiūriu reikšmingomis koncentracijomis kanabidiolis yra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 ir UGT2B7 aktyvumo inhibitorius. Metabolitas 7-karboksi-kanabidiolis (7-COOH-CBD) klinikiniu požiūriu reikšmingomis koncentracijomis *in vitro* yra UGT1A1, UGT1A4 ir UGT1A6 aktyvumo inhibitorius (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Klinikiniu požiūriu reikšmingomis koncentracijomis kanabidiolis *in vitro* indukuoja CYP1A2 ir CYP2B6 mRNA ekspresiją. *In vivo* tyrimas su kofeinu parodė, kad kanabidiolis *in vivo* neindukavo CYP1A2.

Kanabidiolis ir metabolitas 7-OH-CBD nesąveikauja su pagrindiniais inkstų ar kepenų vaistinių preparatų įsiurbimo nešikliais (angl. *uptake transporters*), todėl mažai tikėtina, kad pasireikštų atitinkamų vaistinių preparatų sąveika, dalyvaujant OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 ir OATP1B3. Kanabidiolis nėra AATP1A2 ir OATP2B1 galvos smegenų vaistinių preparatų įsiurbimo nešiklių substratas arba inhibitorius. Kanabidiolis ir 7-OH-CBD nėra vaistų šalinimo nešiklių P-gp/MDR1, BCRP ar BSEP substratai arba inhibitoriai *in vitro*. Everolimuzo savybių *in vivo* duomenys rodo, kad kanabidiolis gali paveikti P-gp vykdomo P-gp substrato aktyvų šalinimą žarnyne (žr. 4.5 skyrių), tačiau, remiantis *in vivo* midazolamo tyrimu, kanabidiolis CYP3A4 neslopino ir neindukavo. Metabolitas 7-COOH-CBD yra P-gp/MDR1 substratas ir gali slopinti BCRP, OATP1B3 ir OAT3.

### *Vaistinių preparatų sąveikos įvertinimas in vivo*

#### *Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai su VNE*

Galima kanabidiolio sąveika (sveikiems savanoriams vartojant po 750 mg du kartus per parą ir pacientams – po 20 mg/kg per parą) su kitais VNE buvo tiriama vaistinių preparatų sąveikos tyrimuose su sveikais savanoriais ir pacientais bei analizuojant populiacijos farmakokinetikos duomenis (vaistinio preparato koncentracijas plazmoje), gautus iš placebo kontroliuojamų tyrimų, kurių metu buvo gydomi LGS sergantys pacientai.

Kanabidiolio vartojant kartu su klobazamu padidėjo veikliojo jo metabolito N-desmetilklobazamo ekspozicija be poveikio klobazamo koncentracijai. Nors dėl klobazamo vartojimo kanabidiolio ekspozicija nebuvo pastebimai paveikta, veikliojo jo metabolito, 7-OH-CBD, koncentracija padidėjo dėl šio derinio vartojimo. Todėl gali prireikti koreguoti kanabidiolio arba klobazamo dozę.

Kartu vartojant kanabidiolio ir everolimuzo, padidėjo everolimuzo ekspozicija. Todėl, kai everolimuzo ir kanabidiolio vartojama kartu, gali prireikti koreguoti everolimuzo dozę ir stebėti terapinį vaistinio preparato poveikį.

*In vivo* sąveika su klobazamu, everolimuzu ir kitais kartu vartojamais VNE yra apibendrinta toliau pateiktoje lentelėje.

**7 lentelė. Kanabidiolio ir kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos sąveika**

Kartu vartojamas VNE	VNE poveikis kanabidioliui	Kanabidiolio poveikis VNE
Klobazamas	Jokio poveikio kanabidiolio koncentracijai. Tyrimų su SS* metu nustatyta sąveika, dėl kurios padidėjo veikliojo metabolito 7-OH-CBD ekspozicija. <sup>a</sup>	Jokio poveikio klobazamo koncentracijai. Nustatyta sąveika, dėl kurios maždaug 3 kartus padidėjo metabolito N-desmetilklobazamo ekspozicija. <sup>b</sup>
Valproatas	Jokio poveikio CBD ar jo metabolitams	Jokio poveikio valpro rūgšties ekspozicijai arba tariamo hepatotoksinio metabolito 2-propil-4-penteno rūgšties (4-ene-VPA) ekspozicijai.
Stiripentolis	Jokio poveikio kanabidiolio koncentracijai. Tyrimų, atliktų su SS* ir epilepsija sergančiais pacientais, metu nustatyta sąveika, dėl kurios sumažėjo (maždaug 30%) veikliojo metabolito 7-OH-CBD C <sub>max</sub> ir AUC.	Nustatyta sąveika, dėl kurios tyrimo su SS* metu maždaug 28% padidėjo C <sub>max</sub> ir 55% – AUC, o pacientams 17% padidėjo C <sub>max</sub> ir 30% – AUC.
Everolimuzas	Everolimuzo poveikis kanabidioliui nebuvo įvertintas.	Tyrimų su SS* metu nustatyta, kad kanabidiolio (po 12,5 mg/kg du kartus per parą) vartojant kartu su everolimuzu (5 mg), everolimuzo ekspozicija (tiek C <sub>max</sub> , tiek AUC) padidėjo maždaug 2,5 karto.

<sup>a</sup> AUC padidėjo vidutiniškai 47%, o C<sub>max</sub> – 73%.

<sup>b</sup> remiantis C<sub>max</sub> ir AUC rodikliais.

\* SS = Sveiki savanoriai.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

#### Mutageniškumas ir kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimo su pelėmis metu, skyrus geriamąsias Epidyolex (0 [vanduo], 0 [nešiklis], 30, 100 arba 300 mg/kg per parą) dozes 2 metus, pelių patinams, vartojant visas tirtas dozes, o pelių patelėms, vartojant didžiausią tirtą dozę, padidėjo gerybinių kepenų ląstelių adenomų dažnis. Vartojant didžiausią įvertintą dozę, ekspozicija plazmoje (AUC) pelėms buvo maždaug 7 kartus didesnė už numatomą ekspoziciją žmonėms, vartojantiems 25 mg/kg per parą dozę.

Kanabidiolio kancerogeninio potencialo tyrimas su žiurkėmis nebuvo atliktas.

Genotoksiškumo tyrimais mutageninio ar klastogeninio poveikio nenustatyta.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozes (maždaug 34-kartus viršijančias didžiausią rekomenduojamą dozę žmonėms (angl. *maximum recommended human dose*, MRHD), kuri yra 25 mg/kg per parą), nepageidaujamo poveikio patinų ar patelių vaisingumui ar reprodukciniams gebėjimams nenustatyta.

Poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi (angl. *embryo-foetal development*, EFD) tyrimo, atlikto su triušiais, metu buvo vertinamos 50, 80 arba 125 mg/kg per parą dozės. 125 mg/kg per parą dozės sukėlė vaisiaus kūno svorio sumažėjimą ir vaisiaus struktūrinių apsigimimų padidėjimą, susijusius su toksiniu poveikiu patelei. Kanabidiolio ekspozicija patelių plazmoje, esant neigiamo poveikio (toksinio poveikio triušių embrionų ir vaisių vystymuisi) nesukeliančiai dozei (angl.



*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL), buvo mažesnė nei žmonėms, vartojantiems po 25 mg/kg kūno svorio per parą dozę.

EFD tyrimo su žiurkėmis metu buvo vertinamos 75, 150 arba 250 mg/kg per parą dozės. Didelės dozės vartojimo atveju buvo stebimas embriono ir vaisiaus mirtingumas, o mažos ar vidutinės dozės grupėse jokio poveikio žuvimui po implantacijos nebuvo. NOAEL rodmuo nustatytas, kai ekspozicija patelės plazmoje (AUC rodmuo) buvo maždaug 9 kartus didesnė už numatomą ekspoziciją žmonėms, vartojantiems po 25 mg/kg per parą dozę.

Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimas buvo atliktas su žiurkėmis, skiriant 75, 150 arba 250 mg/kg per parą dozes. Sulėtėjęs palikuonių augimas, vėluojantis jų lytinis brendimas, elgesio pokyčiai (sumažėjęs aktyvumas) ir neigiamas poveikis patinų reprodukcinų organų vystymuisi (nedidelės suaugusių palikuonių sėklidės) ir vaisingumui nustatyti skiriant  $\geq 150$  mg/kg per parą dozes. NOAEL rodmuo nustatytas, kai kanabidiolio ekspozicija patelių plazmoje buvo maždaug 5 kartus didesnė nei žmonėms, vartojantiems po 25 mg/kg per parą dozę.

### Toksinis poveikis jaunikliams

Žiurkių jaunikliams kanabidiolio skyrus 10 savaitių (pirma suleidus po oda 0 arba 15 mg/kg dozes 4-6 dienomis po gimimo, o po to skyrus geriamąsias 0, 100, 150 arba 250 mg/kg dozes 7–77 dienomis po gimimo), nustatytas padidėjęs kūno svoris, sulėtėjęs patinų lytinis brendimas, neurologinės kilmės elgsenos pokyčiai, padidėjęs kaulų mineralų tankis ir kepenų hepatocitų vakuolizacija. Poveikio nesukelianti dozė nenustatyta. Mažiausia dozė, sukėlusį toksinį poveikį žiurkių jauniklių vystymuisi (15 mg/kg leidžiama po oda / 100 mg/kg geriamoji), lėmė kanabidiolio ekspozicijos (AUC) rodmenį, kuris buvo maždaug 8 kartus didesnis nei susidarantis žmonėms, vartojantiems 25 mg/kg dozę.

Kitame tyrime kanabidiolio dozės buvo skirtos žiurkių jaunikliams 4–21 dienomis po gimimo (leidžiant po oda) ir 22–50 dienomis po gimimo (leidžiant į veną). Nustatytas NOAEL rodmuo, kuris buvo 15 mg/kg per parą.

### Piktnaudžiavimas

Su piktnaudžiavimu susiję tyrimai su gyvūnais rodo, kad kanabidiolis nesukelia kanabinoidams būdingo elgsenos atsako, įskaitant generalizaciją į delta-9-tetrahidrokanabinolį (THC) vaistinių preparatų atskyrimo tyrime (angl. *drug discrimination study*). Kanabidiolis taip pat nesukelia gyvūnų savarankiško vartojimo, o tai rodo, kad jis nesukelia pasitenkinimo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Rafinuotas sezamų aliejus  
Bevandenis etanolis  
Sukralozė (E 955)  
Braškių aromatinė medžiaga (sudėtyje yra benzilo alkoholio)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

Pirmą kartą atidarius buteliuką, suvartoti per 12 savaitių.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos stiklo buteliukas (III tipo) su vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu (polipropileno), turinčiu pirmojo atidarymo kontrolės elementą.

Tiekiamos toliau nurodytų dydžių Epidyolex 100 mg/ml geriamojo tirpalo pakuotės.

100 ml (1 × 100 ml buteliukas), kurioje yra 2 × 5 ml ir 2 × 1 ml kalibruoti geriamieji dozavimo švirkštai (su DTPE stūmokliu ir polipropileno korpusu) ir du buteliuko adapteriai (MTPE).

300 ml (3 × 100 ml buteliukai), kurioje yra 2 × 5 ml ir 2 × 1 ml kalibruoti geriamieji dozavimo švirkštai (su DTPE stūmokliu ir polipropileno korpusu) ir trys buteliuko adapteriai (MTPE).

5 ml švirkštai yra sugraduoti 0,1 ml padalomis, o 1 ml švirkštai – 0,05 ml padalomis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Gali būti naudojami iš silikono pagaminti nazogastriniai vamzdeliai, kurių ilgis didesnis kaip 50 cm, bet ne daugiau kaip 125 cm, o skersmuo didesnis nei 5 FR, bet ne daugiau kaip 12 FR. Reikia vengti iš silikono pagamintų nazogastrinių vamzdelių, kurių ilgis yra 50 cm arba mažesnis, o skersmuo – 5 FR arba mažesnis. Gali būti naudojami iš silikono pagaminti skrandžio vamzdeliai, kurių ilgis yra nuo 0,8 iki 4 cm, skersmuo – nuo 12 FR iki 24 FR. Vamzdeliai, pagaminti iš polivinilchlorido ir poliuretano, neturėtų būti naudojami.

Po vartojimo enterinio maitinimo vamzdelį reikia bent kartą praplauti kambario temperatūros vandeniu. Jei vartojamas daugiau nei vienas vaistinis preparatas, vamzdelį reikia praplauti po kiekvieno vaistinio preparato. Rekomenduojama, kad praplovimo tūris būtų maždaug 5 kartus didesnis už vamzdelio pradinį tūrį (mažiausiai 3 ml trumpiausiams / siauriausiems vamzdeliams ir ne daugiau kaip 20 ml ilgiausiems / plačiausiems vamzdeliams). Pacientams, kuriems reikia riboti skysčių suvartojimą, gali tekti keisti praplovimo tūrį.

Enteriniams vamzdeliams su ENFit® jungtimis reikia naudoti su ENFit suderinamus švirkštus ir buteliukų adapterius. Kad dozė būtų kuo tikslesnė, ≤ 1 ml dozėms reikia naudoti 1 ml švirkštus.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

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

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1389/001

EU/1/19/1389/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2019 m. rugsėjo 19 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. liepos 26 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Geriamasis tirpalas – dėžutėje yra 100 ml (1 x 100 ml buteliukas) geriamojo tirpalo

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Epidyolex 100 mg/ml geriamasis tirpalas  
kanabidiolis

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 100 mg kanabidiolio.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra rafinuoto sezamų aliejaus, etanolio ir braškių aromatines medžiagos komponentų (įskaitant benzilo alkoholį).

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

Vienas 100 ml buteliukas

Du 1 ml geriamieji švirkštai su buteliuko adapteriu

Du 5 ml geriamieji švirkštai su buteliuko adapteriu

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Nesuvartotą dalį išmeskite praėjus 12 savaičių po pirmojo atidarymo.

Pirmojo atidarymo data:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/19/1389/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

epidyolex

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Geriamasis tirpalas – dėžutėje yra 300 ml (3 x 100 ml buteliukai) geriamojo tirpalo**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Epidyolex 100 mg/ml geriamasis tirpalas  
kanabidiolis

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 100 mg kanabidiolio.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra rafinuoto sezamų aliejaus, etanolio ir braškių aromatines medžiagos komponentų (įskaitant benzilo alkoholį).

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Geriamasis tirpalas  
3 × 100 ml buteliukai  
Du 1 ml geriamieji švirkštai su buteliuko adapteriu  
Du 5 ml geriamieji švirkštai su dviem buteliuko adapteriais

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Nesuvartotą dalį išmeskite praėjus 12 savaičių po pirmojo atidarymo.  
Pirmojo atidarymo data:

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/19/1389/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

epidyolex

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Epidyolex 100 mg/ml geriamasis tirpalas  
kanabidiolis

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 100 mg kanabidiolio.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra rafinuoto sezamų aliejaus, etanolio ir braškių aromatinės medžiagos komponentų (įskaitant benzilo alkoholį).

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 ml

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Nesuvartotą dalį išmeskite praėjus 12 savaičių po pirmojo atidarymo.

Pirmojo atidarymo data:

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/19/1389/001 (1 × 100 ml buteliuko pakuotė)  
EU/1/19/1389/002 (3 × 100 ml buteliukų pakuotė)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Epidyolex 100 mg/ml geriamasis tirpalas kanabidiolis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums arba pacientui svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Epidyolex ir kam jis vartojamas
2. Kas Jums ar pacientui žinotina prieš Jums ar pacientui vartojant Epidyolex
3. Kaip Jums ar pacientui vartoti Epidyolex
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Epidyolex
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Epidyolex ir kam jis vartojamas

Epidyolex sudėtyje yra kanabidiolio – vaisto, kuris gali būti vartojamas epilepsijai – būklei, kai kažkam pasireiškia traukulių ar priepuolių, gydyti.

Epidyolex vartojamas kartu su klobazamu arba su klobazamu ir kitais vaistais nuo epilepsijos gydyti traukulius, kurie pasireiškia esant dviem retoms būklėms, vadinamoms *Dravet* sindromu ir Lenokso-Gasto (*Lennox-Gastaut*) sindromu. Jis gali būti vartojamas suaugusiesiems, paaugliams ir ne jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Epidyolex taip pat vartojamas kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos gydyti traukulius, kurie pasireiškia esant genetiniam sutrikimui, vadinamam tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK). Jis gali būti vartojamas suaugusiesiems, paaugliams ir ne jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

#### 2. Kas Jums ar pacientui žinotina prieš Jums ar pacientui vartojant Epidyolex

##### Epidyolex vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija kanabidioliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu gydytojas nustato, kad yra tam tikrų kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rezultatų nukrypimų nuo normos.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Epidyolex, jeigu:

- Jums yra ar buvo kepenų sutrikimų, nes gydytojui gali reikėti keisti Epidyolex dozę arba jis gali nuspręsti, kad Epidyolex Jums netinka.  
Prieš Jums pradėdant vartoti šį vaistą ir gydymo metu gydytojas Jums gali atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų kepenų veiklą, nes Epidyolex vartojimas gali sukelti kepenų sutrikimų. Jei Jūsų kepenys neveikia tinkamai, gali prireikti nutraukti gydymą;
- pastebite neįprastus nuotaikos ar elgesio pasikeitimus arba turite minčių apie savęs žalojimą ar savižudybę. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę** (žr. 4 skyrių);

- dėl Epidyolex galite jaustis mieguisti. Nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir nedalyvaukite veikloje, kuri reikalauja budrumo ir geros kontrolės, pvz., važiuojimas dviračiu, kol sužinosite, kaip Jus veikia Epidyolex;
- staiga nutraukiate Epidyolex vartojimą (žr. 3 skyrių);
- Jūsų traukuliai pasireiškia dažniau arba jei vartojant Epidyolex pasireiškia sunkus traukulių priepuolis. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę;**
- Jums mažėja kūno svoris arba negalite priaugti svorio. Gydytojas stebės Jūsų svorį ir įvertins, ar reikia tęsti gydymą Epidyolex.

### **Vaikams ir paaugliams**

Epidyolex nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

### **Kiti vaistai ir Epidyolex**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Epidyolex vartojimas kartu su tam tikrais kitais vaistais gali sukelti šalutinį poveikį, paveikti kitų vaistų veikimą arba paveikti Epidyolex veikimą. Negalima pradėti ar nutraukti kitų vaistų vartojimo, nepasitarus su gydytoju arba vaistininku.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų, nes gali reikėti pakoreguoti Jūsų dozę:

- kiti vaistai nuo epilepsijos, tokie kaip karbamazepinas, klobazamas, lamotriginas, lorazepamas, fenitoinas, stiripentolis ir valproatas, kurie vartojami traukuliams gydyti;
- kiti vaistai, vartojami TSK gydyti, įskaitant everolimuzą ar takrolimuzą;
- vaistai, vartojami reflukso ligai (rėmeniui ar rūgšties atpylimui) gydyti, pvz., omeprazolas;
- mitotanas (vaistas, vartojamas antinksčių navikams gydyti);
- morfinas arba diflunisalis (vaistai, vartojami skausmui gydyti);
- efavirezas (vaistas, vartojamas ŽIV ar AIDS gydyti);
- teofilinas (vaistas, vartojamas astmai gydyti);
- kofeinas (vaistas kūdikiams, kuriems reikia pagalbos kvėpuojant);
- propofolis (anestetikas, vartojamas operuojamiems žmonėms);
- simvastatinas, fenofibratas, gemfibrozilas (vaistai, vartojami cholesterolio ar lipidų kiekiui mažinti);
- enzalutamidas (vaistas prostatos vėžiui gydyti);
- bupropionas (vaistas, kuris padeda mesti rūkyti arba gydo nutukimą);
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai (augalinis vaistas, vartojamas lengvam nerimui gydyti);
- vaistai, skirti bakterinėms infekcijoms gydyti, pvz., rifampinas, klaritromicinas ir eritromicinas.

### **Epidyolex vartojimas su maistu**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas ir nuosekliai – arba su maistu, arba nevalgius, įskaitant daug riebalų turinčius maisto produktus (pvz., laikantis ketogeninės dietos). Jei Epidyolex vartojate su maistu, jei įmanoma, reikia vartoti panašaus tipo maistą (pvz., su panašiu riebalų kiekiu). (Taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Epidyolex“).

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu neturėtumėte vartoti Epidyolex, nebent gydytojas nuspręstų, kad nauda yra didesnė už galimą pavojų.

Epidyolex vartojimo metu negalima žindyti, nes tikėtina, kad Epidyolex pateks į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Pasitarkite su gydytoju dėl vairavimo, mechanizmų valdymo arba situacijų, kai vaikai vykdo tokią veiklą kaip dviračių ar kitoks sportas, nes po šio vaisto vartojimo Jūs arba pacientas galite jausti mieguistumą.

Jums nereikia vairuoti, valdyti mechanizmų ar dalyvauti veikloje, kuri reikalauja budrumo ir geros kontrolės, kol nebus nustatyta, kad nėra poveikio Jūsų gebėjimui atlikti tokią veiklą.



**Epidyolex sudėtyje yra sezamų aliejaus, alkoholio (etanolio), braškių aromatinės medžiagos komponentų (įskaitant benzilo alkoholį).**

Epidyolex sudėtyje yra rafinuoto sezamų aliejaus, kuris retais atvejais gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.

Kiekviename Epidyolex mililitre yra 79 mg etanolio, tai atitinka 10% V/V bevandenio etanolio, t. y. iki 691,3 mg etanolio didžiausioje vienkartinėje Epidyolex dozėje (12,5 mg/kg) suaugusiajam, sveriančiam 70 kg (9,9 mg etanolio/kg). Suaugusiajam, sveriančiam 70 kg, tai atitinka 17 mililitrų (ml) alaus arba 7 ml vyno vienoje dozėje. Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio.

Šio vaisto sudėtyje yra 0,0003 mg/ml benzilo alkoholio, tai atitinka 0,0026 mg didžiausioje Epidyolex dozėje (12,5 mg/kg Epidyolex dozėje suaugusiajam, sveriančiam 70 kg). Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąją metabolinę acidozę).

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąją metabolinę acidozę).

### **3. Kaip Jums ar pacientui vartoti Epidyolex**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Epidyolex yra geriamasis tirpalas (skystis, kurį reikia nuryti). Jūsų gydytojas ir vaistininkas pasakys, kiek (mililitrų skaičių) Epidyolex vartoti kiekvieną dieną, kiek kartų per dieną reikia vartoti ir kokį švirkštą (1 ml arba 5 ml) reikia naudoti pagal Jūsų dozę.

Gydytojas apskaičiuos dozę pagal Jūsų kūno svorį. Jūs galite pradėti gydymą nuo mažos dozės, kurią gydytojas palaipsniui didins. Pasitarkite su gydytoju, jei nesate tikri dėl dozės arba manote, kad gali tekti keisti dozę.

Epidyolex vartojimas su maistu gali padidinti vaisto kiekį, kurį pasisavina Jūsų organizmas. Turite kiek įmanoma stengtis Epidyolex vartoti nuosekliai – arba su maistu, arba nevalgius ir atsižvelgdami į savo kasdienę veiklą, kad kiekvieną kartą gautumėte tą patį poveikį. Jei Epidyolex vartojate su maistu, jei įmanoma, reikia vartoti panašaus tipo maistą (pvz., su panašiu riebalų kiekiu).

Jei reikia, Epidyolex galima vartoti per nazogastrinę arba gastrostominę vamzdelį. Jūsų gydytojas nurodys, kaip tai padaryti. Jei abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pasakykite gydytojui, jei sergate kepenų liga, nes gydytojui gali reikėti koreguoti dozę.

Negalima sumažinti dozės ar nutraukti šio vaisto vartojimo, nebent tai padaryti nurodytų gydytojas.

#### Epidyolex geriamojo tirpalo vartojimo instrukcijos

Vieno buteliuko pakuotėje yra šios priemonės:

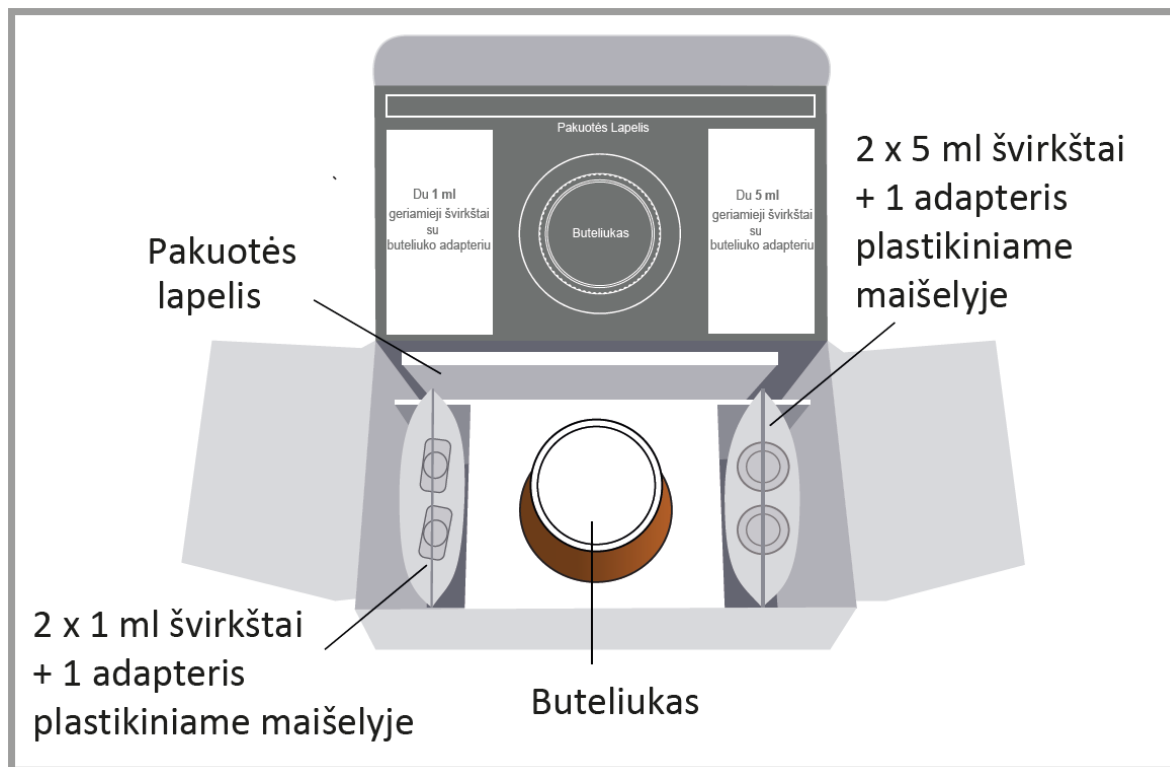
- Epidyolex geriamojo tirpalo buteliukas;
- plastikinis maišelis, kuriame yra du 1 ml geriamieji švirkštai ir buteliuko adapteris;

- plastikinis maišelis, kuriame yra du 5 ml geriamieji švirkštai ir buteliuko adapteris.

Trijų buteliukų pakuotėje yra šios priemonės:

- trys Epidyolex geriamojo tirpalo buteliukai;
- plastikinis maišelis, kuriame yra du 1 ml geriamieji švirkštai ir buteliuko adapteris;
- plastikinis maišelis, kuriame yra du 5 ml geriamieji švirkštai ir du buteliuko adapteriai.

Pakuotėje yra kiekvieno dydžio atsarginis švirkštas tam atvejui, jei pirmasis būtų pažeistas ar pamestas. Trijų buteliukų pakuotei reikia visų trijų adapterių iš abiejų švirkštų pakuočių.



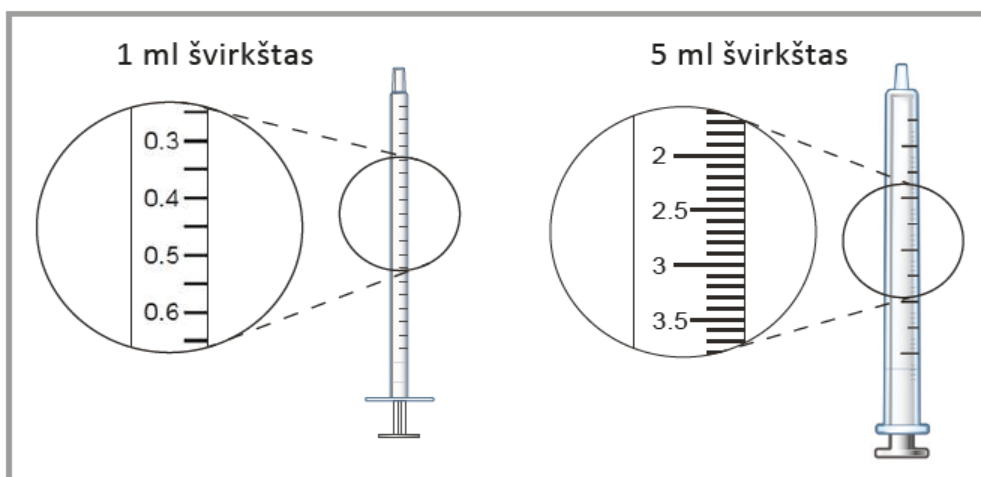
Šis paveikslėlis pateikiamas tik kaip pavyzdys.

1. Atidarykite maišelį, kuriame yra tinkamas geriamasis švirkštas, skirtas pamatuoti Jūsų dozei.

- Jei Jūsų dozė yra **1 ml (100 mg) arba mažesnė**, turite naudoti mažesnę 1 ml švirkštą.
- Jei Jūsų dozė yra **didesnė nei 1 ml (100 mg)**, turite naudoti didesnę 5 ml švirkštą.
- Jei Jūsų dozė yra **didesnė nei 5 ml (500 mg)**, didesnę 5 ml švirkštą turėsite naudoti daugiau nei vieną kartą. Tokiu atveju atidžiai stebėkite, kiek kartų užpildėte švirkštą (pvz., atitinkamai pažymėdami kiekvieną 5 ml dozę), kad suvartotumėte tinkamą dozę.

Svarbu, kad dozę pamatuotumėte naudodami tinkamą geriamąjį švirkštą. Jūsų gydytojas arba vaistininkas informuos, kokį švirkštą naudoti, atsižvelgiant į paskirtą dozę.

Laikantis gydytojo ar vaistininko nurodymų, maišelį, kuriame yra kiti švirkštai ir adapteris, reikia išmesti iš pakuotės, nebent gydytojas ar vaistininkas pasakytų, kad abu švirkštai turi būti laikomi iki paskutinės dozės suvartojimo. Jei Jums paskirta 3 buteliukų pakuotė, reikia pasilikti visus tris adapterius.



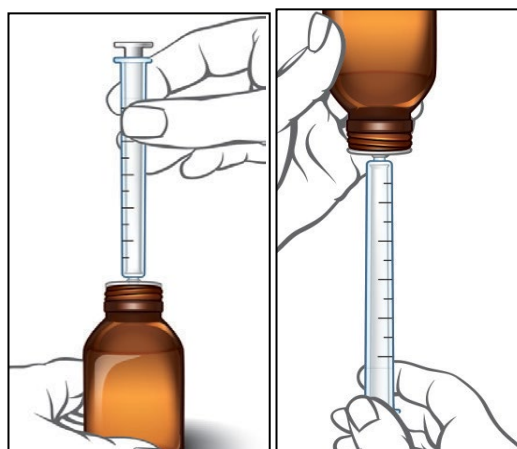
2. Nuimkite vaikų sunkiai atidaromą dangtelį nuo buteliuko, nuspausdami dangtelį žemyn ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę.



3. Tvirtai įstumkite buteliuko adapterį į buteliuko kaklelį ir įsitikinkite, kad jis visiškai įstumtas. Adapteris gali iššokti ir užblokuoti vaisto traukimą, jei nėra visiškai įstumtas.

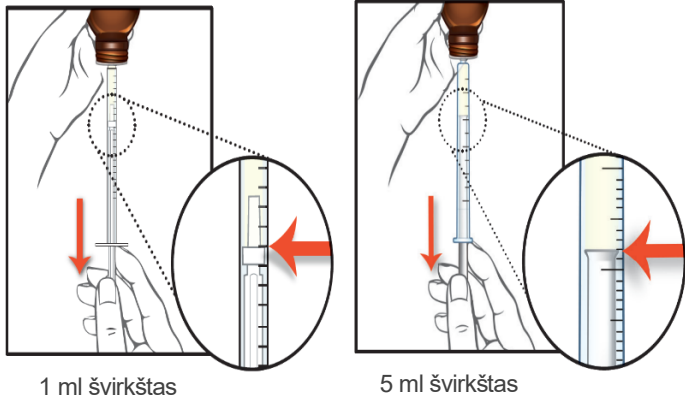


4. Į buteliuko adapterį įstatykite reikiamo geriamojo švirkšto galiuką ir su įstatytu švirkštu apverskite buteliuką.

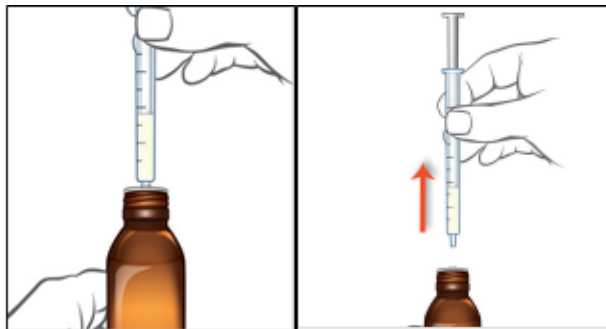


5. Lėtai traukite švirkšto stūmoklį atgal, kad į švirkštą būtų įtrauktas reikiamas tirpalo tūris (ml skaičius). Stūmoklio galą sulygiuokite su reikiamo paskirto tūrio padala, kaip parodyta paveikslėlyje.

Jei švirkšte yra oro burbuliukas, stumkite skystį atgal į buteliuką, laikydami buteliuką apverstą, ir pakartokite 5 žingsnį, kol burbuliukas išnyks.

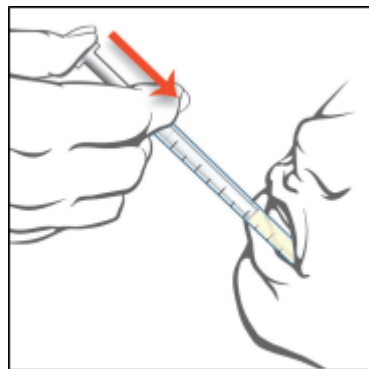


6. Atverskite buteliuką atgal ir atsargiai atjunkite geriamąjį švirkštą nuo adapterio.



7. Švirkšto galą įstatykite į žando vidinę pusę ir švelniai spauskite stūmoklį išstumdami vaistą. Negalima stipriai spausti stūmoklio arba nukreipti vaisto į burnos ar gerklės galą.

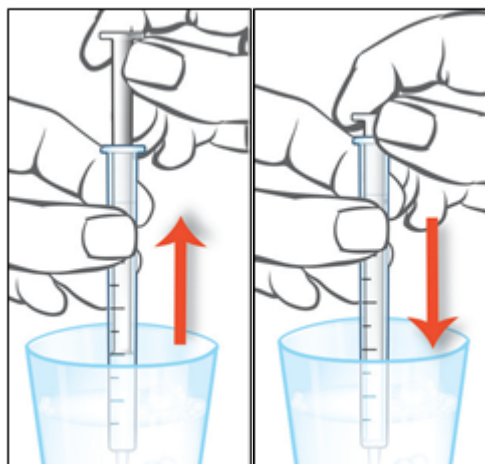
Jei dozė yra didesnė nei 5 ml, kartokite 4–7 žingsnius, kad gautumėte likusią dozę, naudodami 5 ml geriamąjį švirkštą.



8. Tvirtai užsukite vaikų sunkai atidaromą dangtelį ant buteliuko, sukdami dangtelį pagal laikrodžio rodyklę – Jums nereikia išimti buteliuko adapterio, nes dangtelis bus ant jo.



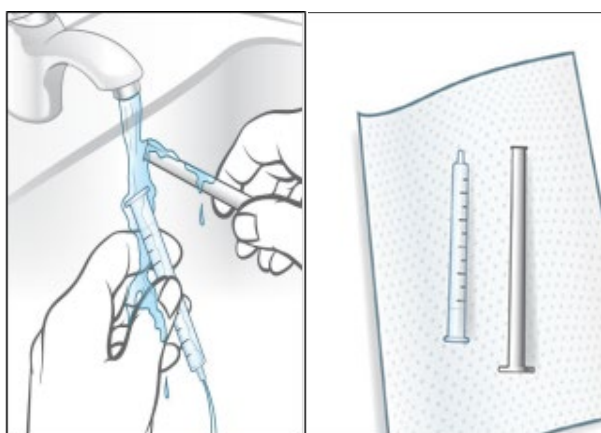
9. Užpildykite puodelį šiltu muiluotu vandeniu ir išplaukite švirkštą, įtraukdami ir išstumdami vandenį stūmokliu.



10. Ištraukite stūmoklį iš švirkšto cilindro ir abi dalis nuplaukite po tekančiu vandeniu. Nedėkite švirkšto į indaplovę.

Nukratykite vandens likučius nuo abiejų dalių ir leiskite joms išdžiūti ore iki kito vartojimo. Įsitikinkite, kad geriamasis švirkštas yra visiškai sausas prieš kitą vartojimą, nes jei vanduo patektų į buteliuką, tirpalas gali tapti drumstas.

Jei buteliuke esantis tirpalas tapo drumstas, tai neturi įtakos jo veikimui. Toliau vartokite vaistą kaip įprasta.



#### **Ką daryti Jums ar Jūsų pacientui pavartojus per didelę Epidyolex dozę?**

Jei galimai pavartojote daugiau Epidyolex nei reikia, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, arba vykite į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių ir paimkite su savimi vaistą. Tarp simptomų, kurie atsiranda pavartojus per didelę Epidyolex dozę, yra viduriavimas ir mieguistumas.

#### **Jums ar pacientui pamiršus pavartoti Epidyolex**

Pamiršus pavartoti dozę, nevartokite dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Gerkite kitą dozę įprastu laiku. Jei praleidote daug dozių, pasitarkite su gydytoju dėl tinkamos dozės.

#### **Jums ar pacientui nustojus vartoti Epidyolex**

Negalima sumažinti dozės ar nustoti vartoti Epidyolex, prieš tai nepasitarus su gydytoju. Šį gydymą staiga nutraukus gali sustiprėti traukuliai. Gydytojas paaiškins, kaip palaipsniui nutraukti Epidyolex vartojimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau išvardytas šalutinis poveikis gali būti **labai sunkus**.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- pacientams, vartojantiems Epidyolex, kraujo tyrimuose buvo nustatytas kepenų fermentų (transaminazių) aktyvumo padidėjimas, kuris gali būti kepenų pažeidimo požymis.

**Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- žmonės, vartojantys šį vaistą, gali turėti minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę. Jeigu Jums kyla tokių minčių, kreipkitės į gydytoją.

Vartojant šio vaisto, Jums gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų reiškinijų.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- apsnūdimas ar mieguistumas,
- viduriavimas,
- sumažėjęs apetitas,
- karščiavimas,
- vėmimas,
- nuovargis.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- traukuliai,
- bloga nuotaika (dirglumas, agresyvumas),
- išbėrimas,
- energijos trūkumas,
- kosulys,
- plaučių uždegimas,
- kūno svorio sumažėjimas,
- pykinimas,
- šlapimo takų infekcija.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Epidyolex**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei buteliuke vis dar yra likę vaisto praėjus daugiau nei 12 savaičių po to, kai jis buvo pirmą kartą atidarytas, jo nevartokite.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Epidyolex sudėtis

- Veiklioji (-sios) medžiaga (-os) yra kanabidiolis. Kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 100 mg kanabidiolio.
- Pagalbinės medžiagos yra rafinuotas sezamų aliejus, bevandenis etanolis, sukralozė ir braškių aromatinė medžiaga (sudėtyje yra benzilo alkoholio) (žr. 2 skyrių).

### Epidyolex išvaizda ir kiekis pakuotėje

Epidyolex yra skaidrus, bespalvis ar geltonas geriamasis tirpalas. Jis tiekiamas gintaro spalvos stiklo buteliuke, turinčiame vaikų sunkiai atidaromą užsukamąjį dangtelį.

Tiekiamos toliau nurodytų dydžių Epidyolex 100 mg/ml geriamojo tirpalo pakuotės.

100 ml (1 × 100 ml buteliukas), kurioje yra 2 × 5 ml ir 2 × 1 ml kalibruoti geriamieji dozavimo švirkštai ir du buteliuko adapteriai.

300 ml (3 × 100 ml buteliukai), kurioje yra 2 × 5 ml ir 2 × 1 ml kalibruoti geriamieji dozavimo švirkštai ir trys buteliuko adapteriai.

5 ml švirkštai yra sugraduoti 0,1 ml padalomis, o 1 ml – 0,05 ml padalomis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
5th Floor  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublín 4  
D04 E5W7  
Airija  
El. paštas [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.com)

### Gamintojas

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,  
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort  
Nyderlandai  
El. paštas [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.com)

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Tél/Tel: +31 207176898	<b>Lietuva</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>България</b> Тел.: +353 1 968 1631	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Tél/Tel: +31 207176898
<b>Česká republika</b> Tel: +353 1 968 1631	<b>Magyarország</b> Tel.: +353 1 968 1631
<b>Danmark</b> Tlf: +45 69918419	<b>Malta</b> Tel: +353 1 968 1631

<b>Deutschland</b> Tel: +49(0)3022957821	<b>Nederland</b> Tel: +31 207176898
<b>Eesti</b> Tel: +353 1 968 1631	<b>Norge</b> Tlf: +353 1 968 1631
<b>Ελλάδα</b> Τηλ: +353 1 968 1631	<b>Österreich</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>España</b> Jazz Pharmaceuticals Iberia, S.L. Tel: +34 914142493	<b>Polska</b> Tel.: +353 1 968 1631
<b>France</b> Exploitant : Jazz Pharmaceuticals France SAS Tél: +33 176728925	<b>Portugal</b> Tel: +351 308805626
<b>Hrvatska</b> Tel: +353 1 968 1631	<b>România</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>Ireland</b> Tel: +353 1 968 1631	<b>Slovenija</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>Ísland</b> Sími: +353 1 968 1631	<b>Slovenská republika</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>Italia</b> Jazz Healthcare Italy S.r.l. Tel: +39 (0)800959164	<b>Suomi/Finland</b> Puh/Tel: +353 1 968 1631
<b>Κύπρος</b> Τηλ: +353 1 968 1631	<b>Sverige</b> Tel: +46 406688521
<b>Latvija</b> Tel: +353 1 968 1631	

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.