

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epidyolex 100 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje cannabidiolum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje:

79 mg bezvodého ethanolu

736 mg čištěného sezamového oleje

0,0003 mg benzylalkoholu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý, bezbarvý až žlutý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Epidyolex je indikován k adjuvantní léčbě záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem (LGS) nebo syndromem Dravetové (DS) v použití společně s klobazamem u pacientů ve věku od 2 let.

Přípravek Epidyolex je indikován k adjuvantní léčbě záchvatů spojených s komplexem tuberózní sklerózy (TSC) u pacientů ve věku od 2 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Epidyolex má být zahájena a dále vedena pod dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou epilepsie.

Dávkování

U pacientů s LGS a DS

Doporučená počáteční dávka kanabidiolu je 2,5 mg/kg užívaných dvakrát denně (5 mg/kg/den) po dobu jednoho týdne. Po jednom týdnu se má dávka zvýšit na udržovací dávku 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den). V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti lze dále dávku každý týden navyšovat o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denně (5 mg/kg/den) až do maximální doporučené dávky 10 mg/kg dvakrát denně (20 mg/kg/den).

Každé zvýšení dávky nad 10 mg/kg/den až do maximální doporučené dávky 20 mg/kg/den je třeba provádět se zvážením individuálních přínosů a rizik a při dodržování plného harmonogramu monitorování (viz bod 4.4).

U pacientů s TSC

Doporučená počáteční dávka kanabidiolu je 2,5 mg/kg užívaných dvakrát denně (5 mg/kg/den) po dobu jednoho týdne. Po jednom týdnu se má dávka zvýšit na dávku 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) a je třeba vyhodnotit klinickou odpověď a snášenlivost. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti lze dále dávku každý týden navyšovat o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denně (5 mg/kg/den) až do maximální doporučené dávky 12,5 mg/kg dvakrát denně (25 mg/kg/den).

Každé zvýšení dávky nad 10 mg/kg/den až do maximální doporučené dávky 25 mg/kg/den je třeba provádět se zvážením individuálních přínosů a rizik a při dodržování plného harmonogramu monitorování (viz bod 4.4).

Doporučené dávky u pacientů s LGS, DS a TSC je uvedeno v následující tabulce:

Tabulka 1: Doporučené dávky

	LGS a DS	TSC
Počáteční dávka – první týden	2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den)	
Druhý týden	Udržovací dávka 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den)	5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den)
Další případná titrace (navyšování dávek)	Týdenní navyšování o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denně (5 mg/kg/den)	
Maximální doporučená dávka	10 mg/kg dvakrát denně (20 mg/kg/den)	12,5 mg/kg dvakrát denně (25 mg/kg/den)

Krabička přípravku Epidyolex obsahuje:

- Dvě 1ml stříkačky se stupnicí dělenou po 0,05 ml (jeden dílek 0,05 ml odpovídá 5 mg kanabidiolu)
- Dvě 5ml stříkačky se stupnicí dělenou po 0,1 ml (jeden dílek 0,1 ml odpovídá 10 mg kanabidiolu)

Je-li vypočítaná dávka 100 mg (1 ml) nebo nižší, je třeba použít menší 1ml stříkačku pro perorální podání.

Je-li vypočítaná dávka vyšší než 100 mg (1 ml), je třeba použít větší 5ml stříkačku pro perorální podání.

Vypočítanou dávku je třeba zaokrouhlit na nejbližší dílek stupnice.

Úprava dávky jiných léčivých přípravků užívaných v kombinaci s kanabidiolem

Potřebu úpravy dávky kanabidiolu a současně užívaných léčivých přípravků má posoudit lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů užívajících současně antiepileptika (AED), aby se zabránilo možným lékovým interakcím (viz body 4.4 a 4.5).

Ukončení léčby

Je-li třeba podávání kanabidiolu ukončit, dávka se má snižovat postupně. V klinických studiích bylo ukončení léčby kanabidiolem dosahováno snižováním dávky asi o 10 % denně po dobu 10 dnů. Podle klinické indikace může být nutná pomalejší nebo rychlejší titrace dávky směrem dolů, a to na základě zvážení předepisujícího lékaře.

Vynechání dávky

V případě vynechání jedné nebo více dávek se vynechané dávky nemají nahrazovat. V léčbě se má pokračovat následující plánovanou dávkou. V případě vynechání dávek po dobu delší než 7 dní je třeba provést opětovnou titraci na terapeutickou dávku.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Klinické studie s kanabidiolem při léčbě pacientů s LGS, DS a TSC nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku nad 55 let pro to, aby bylo možno stanovit, zda reagují odlišně ve srovnání s mladšími pacienty či nikoli.

Obecně je třeba u starších pacientů volit dávky s opatrností, obvykle začít na dolní hranici rozmezí dávek a brát v úvahu vyšší četnost snížení funkce jater, ledvin nebo srdečních funkcí a současného onemocnění nebo jiné souběžné léčby (viz bod 4.4, část *Hepatoocelulární poškození*, a bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Kanabidiol lze podávat pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin bez úpravy dávkování (viz bod 5.2). S léčbou pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin nejsou žádné zkušenosti. Není známo, zda je kanabidiol odstranitelný dialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) není úprava dávky kanabidiolu nutná.

Opatrnost je třeba u pacientů se středně těžkou (třídy B dle Childa a Pugh) nebo těžkou poruchou funkce jater (třídy C dle Childa a Pugh) (viz body 4.3 a 4.4). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje nižší počáteční dávka. Titraci dávky je třeba provádět podle postupu uvedeného v tabulce níže.

Tabulka 2: Úpravy dávky u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	Počáteční dávka u LGS, DS a TSC	Udržovací dávka u LGS a DS	Druhý týden u TSC	Maximální doporučená dávka u LGS a DS	Maximální doporučená dávka u TSC
Středně těžká	1,25 mg/kg dvakrát denně (2,5 mg/kg/den)	2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den)		5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den)	6,25 mg/kg dvakrát denně (12,5 mg/kg/den)
Těžká	0,5 mg/kg dvakrát denně (1 mg/kg/den)	1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den)		2 mg/kg dvakrát denně (4 mg/kg/den)*	2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den)*

*Vyšší dávky kanabidiolu lze zvažovat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, kde potenciální přínosy převáží rizika.

Pediatrická populace

S LGS a DS

Použití kanabidiolu u dětí ve věku do 6 měsíců není relevantní. Bezpečnost a účinnost kanabidiolu u dětí ve věku od 6 měsíců do 2 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

S TSC

Použití kanabidiolu u dětí ve věku do 1 měsíce není relevantní. Bezpečnost a účinnost kanabidiolu u dětí ve věku od 1 měsíce do 2 let nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje o pacientech ve věku 1 až 2 roky jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání

Hladinu kanabidiolu může zvyšovat strava, a proto má být tento přípravek užíván trvale buď s jídlem, nebo bez něj, včetně ketogenní diety. Pokud se užívá s jídlem, má se, pokud je to možné, zvážit podobné složení jídla (viz bod 5.2).

Doporučuje se perorální podání, v případě potřeby však mohou být přijatelné i metody enterálního podání, a to nazogastrická a gastrostomická sonda.

Další informace o použití výživových sond naleznete v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se zvýšenou hladinou aminotransferáz nad trojnásobek horního limitu normálních hodnot (ULN) a hladinou bilirubinu nad dvojnásobek ULN (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hepatoceulární poškození

Kanabidiol může způsobovat zvýšení hladin jaterních aminotransferáz (alaninaminotransferázy [ALT] a/nebo aspartátaminotransferázy [AST]) v závislosti na dávce (viz bod 4.8). Ke zvýšení obvykle dochází v prvních dvou měsících po zahájení léčby, avšak byly pozorovány případy, kdy ke zvýšení došlo až 18 měsíců po zahájení léčby, zejména u pacientů, kteří současně užívali valproát.

V klinických studiích se většina zvýšení hladin ALT objevila u pacientů užívajících současně valproát. Současné užívání klobazamu také způsobovalo zvýšení aminotransferáz, avšak v menší míře než u valproátu. Pokud dojde ke zvýšení hladin aminotransferáz, je třeba zvážit úpravu dávky nebo vysazení valproátu nebo úpravu dávky klobazamu.

Při vysazení nebo snížení dávky kanabidiolu a/nebo současně podávaného valproátu došlo asi ve dvou třetinách případů ke snížení zvýšených hladin aminotransferáz. Asi v jedné třetině případů zvýšené hladiny aminotransferáz ustoupily při pokračování léčby kanabidiolem bez snížení dávky.

U pacientů, kteří měli hladiny aminotransferáz vyšší než ULN ve výchozím stavu, byl výskyt zvýšení hladin aminotransferáz při užívání kanabidiolu vyšší. U některých pacientů měl synergický účinek souběžné léčby valproátem při vyšších hladinách aminotransferáz ve výchozím stavu za následek vyšší riziko zvýšení hladin aminotransferáz.

V jedné nekontrolované studii u pacientů s jinou neepileptickou indikací se u dvou starších pacientů vyskytlo zvýšení hladin alkalické fosfatázy na hodnotu dvakrát převyšující ULN v kombinaci se zvýšením hladin aminotransferáz. Po vysazení kanabidiolu se vyšší hodnoty vrátily k normálním hodnotám.

Sledování

Hladiny aminotransferáz vyšší než trojnásobek ULN v přítomnosti zvýšené hladiny bilirubinu bez jiného vysvětlení jsou obecně významným ukazatelem hrozícího závažného poškození jater. Včasná identifikace zvýšených hladin aminotransferáz může snížit riziko závažných následků. Pacienti s výchozími hladinami aminotransferáz převyšujícími trojnásobek ULN nebo hladinami bilirubinu převyšujícími dvojnásobek ULN mají být před zahájením léčby kanabidiolem vyšetřeni.

Před zahájením léčby kanabidiolem je třeba stanovit hodnoty sérových aminotransferáz (ALT a AST) a celkového bilirubinu.

Běžné sledování

Hladiny sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu se mají měřit v intervalech 1 měsíc, 3 měsíce a 6 měsíců po zahájení léčby kanabidiolem, a pak v pravidelných intervalech nebo podle klinické indikace.

Po změně dávky kanabidiolu na dávku vyšší než 10 mg/kg/den nebo po změně léčivých přípravků (změna dávky nebo přidání), o kterých je známo, že mají vliv na játra, se má příslušné sledování zopakovat.

Intenzivnější sledování

Je třeba, aby u pacientů se zjištěnými zvýšenými hladinami ALT nebo AST, a u pacientů, kteří užívají valproát, byly zjišťovány hodnoty sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu 2 týdny, 1 měsíc, 2 měsíce, 3 měsíce a 6 měsíců po zahájení léčby kanabidiolem a pak v pravidelných intervalech nebo podle klinické indikace. Po změně dávky kanabidiolu na dávku vyšší než 10 mg/kg/den nebo po změně léčivých přípravků (změna dávky nebo přidání), o kterých je známo, že mají vliv na játra, se má příslušné sledování zopakovat.

Jestliže se u pacienta objeví klinické známky nebo příznaky svědčící o poruše funkce jater, je třeba ihned změřit hladiny sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu a léčbu kanabidiolem přerušit nebo případně ukončit. Kanabidiol je nutno vysadit u všech pacientů s hladinami aminotransferáz vyššími než trojnásobek ULN a hladinami bilirubinu vyššími než dvojnásobek ULN. U pacientů s prolongovaným zvýšením hladin aminotransferáz na hodnoty vyšší než pětinašobek ULN je také třeba léčbu ukončit. U pacientů s dlouhodobým zvýšením hladin sérových aminotransferáz je třeba posoudit i jiné možné příčiny. Je třeba zvážit úpravu dávky kteréhokoli současně podávaného léčivého přípravku, o kterém je známo, že má vliv na játra (např. valproát a klobazam) (viz bod 4.5).

Somnolence a sedace

Kanabidiol může způsobovat somnolenci a sedaci, které se častěji vyskytují na začátku léčby a v průběhu léčby se mohou zmírňovat. Jejich výskyt byl vyšší u pacientů současně užívajících klobazam (viz body 4.5 a 4.8). Další látky tlumící CNS, včetně alkoholu, mohou účinky somnolence a sedace zvyšovat.

Zvýšená četnost záchvatů

Stejně jako u jiných antiepileptik může během léčby kanabidiolem dojít ke klinicky relevantnímu zvýšení četnosti záchvatů, které může vyžadovat úpravu dávky kanabidiolu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo vysazení kanabidiolu, pokud by byl poměr přínosů a rizik negativní. V klinických studiích fáze III hodnotících LGS, DS a TSC byla pozorována podobná četnost výskytu *status epilepticus* ve skupinách užívajících kanabidiol i placebo.

Sebevražedné chování a myšlenky

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedného chování a myšlenek. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedného chování a myšlenek. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u kanabidiolu.

U pacientů je třeba sledovat známky sebevražedného chování a myšlenek a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti a jejich pečovatelé mají být upozorněni, aby při výskytu jakýchkoli známek sebevražedného chování a myšlenek vyhledali lékařskou pomoc.

Snížení tělesné hmotnosti

Kanabidiol může způsobit úbytek tělesné hmotnosti nebo snížení přírůstku tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Zdá se, že u pacientů s LGS, DS a TSC existuje souvislost s dávkou. V některých případech

bylo snížení tělesné hmotnosti hlášeno jako nežádoucí účinek. Následkem snížení chuti k jídlu a úbytku tělesné hmotnosti může dojít k mírnému snížení přírůstku výšky. Kontinuální úbytek tělesné hmotnosti / absenci přírůstku tělesné hmotnosti je zapotřebí pravidelně kontrolovat za účelem vyhodnocení, zda se má v léčbě kanabidiolem pokračovat.

Pomocné látky se známým účinkem

Sezamový olej

Tento léčivý přípravek obsahuje čistěný sezamový olej, který může vzácně způsobit těžké alergické reakce.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,0003 mg/ml benzylalkoholu, což odpovídá 0,0026 mg v maximální dávce přípravku Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg v jedné dávce (TSC) u dospělého s tělesnou hmotností 70 kg).

Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.

Velké objemy se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce jater nebo ledvin, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Ethanol

Jeden ml přípravku Epidyolex obsahuje 79 mg ethanolu, což odpovídá 10 % v/v bezvodého ethanolu, tj. až 691,3 mg ethanolu v maximální jednotlivé dávce přípravku Epidyolex (12,5 mg/kg) u dospělého s tělesnou hmotností 70 kg (9,9 mg ethanolu/kg). U dospělého s tělesnou hmotností 70 kg to odpovídá 17 ml piva nebo 7 ml vína v jedné dávce.

Populace nezařazené do studie

Pacienti s klinicky významnou poruchou kardiovaskulárních funkcí nebyli zahrnuti do programu klinického vývoje TSC.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Induktory CYP3A4 nebo CYP2C19

Silný induktor CYP3A4/2C19 rifampicin (600 mg podáváno jednou denně) snížil plazmatické koncentrace kanabidiolu a 7-hydroxy-kanabidiolu (7-OH-CBD, aktivního metabolitu kanabidiolu) o přibližně 30 %, respektive 60 %. Další silné induktory CYP3A4 a/nebo CYP2C19, jako jsou karbamazepin, enzalutamid, mitotan a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou v případě, že jsou podávány současně s kanabidiolem, také způsobit snížení plazmatické koncentrace kanabidiolu a 7-OH-CBD v podobném rozsahu. Tyto změny mohou vést ke snížení účinnosti kanabidiolu. Může být potřebná úprava dávky.

Inhibitory UGT

Kanabidiol je substrátem UGT1A7, UGT1A9 a UGT2B7. Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí kanabidiolu v kombinaci s inhibitory UGT, proto je třeba při současném podávání léčivých přípravků, které jsou známými inhibitory těchto enzymů UGT, postupovat s opatrností. Při podávání kanabidiolu v kombinaci s těmito inhibitory může být nutné snížení dávky kanabidiolu a/nebo inhibitoru.

Současná antiepileptická léčba

Farmakokinetika kanabidiolu je komplexní a u pacienta může dojít k interakcím se současně užívanými antiepileptiky. Proto má být v rámci pravidelného lékařského dohledu upravena léčba kanabidiolem a/nebo současná léčba antiepileptiky a pacient má být pečlivě sledován s ohledem na výskyt nežádoucích účinků léku. Navíc je třeba zvážit sledování plazmatických koncentrací.

Potenciál lékových interakcí s jinými současně užívanými antiepileptiky byl hodnocen u zdravých dobrovolníků a u pacientů s epilepsií pro klobazam, valproát, stiripentol a everolimus. Ačkoliv neproběhly žádné formální studie lékových interakcí pro další antiepileptika, u fenytoinu a lamotriginu se vychází z údajů získaných *in vitro*.

Klobazam

Při podávání kanabidiolu současně s klobazamem dochází k obousměrným FK interakcím. Podle jedné studie u zdravých dobrovolníků může docházet k (trojnásobnému až čtyřnásobnému) zvýšení hladin N-desmethylklobazamu (aktivního metabolitu klobazamu), je-li kombinován s kanabidiolem, což pravděpodobně zprostředkovává inhibice CYP2C19 nemající žádný vliv na hladiny klobazamu. Navíc byla pozorována zvýšená expozice 7-OH-CBD, jehož plocha pod křivkou (AUC) se zvýšila o 47 % (viz bod 5.2). Zvýšené systémové hladiny těchto léčivých látek mohou vést ke zvýšenému farmakologickému účinku a k nárůstu nežádoucích lékových reakcí. Současné podávání kanabidiolu a klobazamu zvyšuje výskyt somnolence a sedace ve srovnání s placebem (viz body 4.4 a 4.8). Dojde-li při současném podávání klobazamu a kanabidiolu k výskytu somnolence nebo sedace, je třeba zvážit snížení dávky klobazamu.

Valproát

Současné podávání kanabidiolu a valproátu způsobovalo zvýšení výskytu elevace aminotransferáz (viz bod 4.8). Mechanismus této interakce není znám. Pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení aminotransferáz, je třeba u všech pacientů snížit dávku kanabidiolu a/nebo současně podávaného valproátu, dokud se nevrátí zvýšené hladiny aminotransferáz do normálního rozmezí. Pro posouzení rizika současného podávání jiných hepatotoxických léčivých přípravků a kanabidiolu není k dispozici dostatek údajů (viz bod 4.4).

Současné podávání kanabidiolu a valproátu zvyšuje výskyt průjmu a případů snížené chuti k jídlu. Mechanismus této interakce není znám.

Stiripentol

Při současném podávání kanabidiolu a stiripentolu ve studii u zdravých dobrovolníků došlo u stiripentolu ke zvýšení maximální naměřené plazmatické koncentrace (C_{\max}) o 28 % a zvýšení AUC o 55 %. Avšak u pacientů byl tento vliv menší, zvýšení hladiny stiripentolu dosáhlo u C_{\max} 17 % a u AUC 30 %. Klinický význam těchto výsledků dosud nebyl hodnocen. Pacienti musí být pečlivě sledováni s ohledem na nežádoucí lékové reakce.

Fenytoin

Je-li současně s kanabidiolem podáván fenytoin, může být expozice fenytoinu vyšší, protože fenytoin je do značné míry metabolizován prostřednictvím CYP2C9, který je *in vitro* inhibován kanabidiolem. Dosud nebyly provedeny žádné klinické studie, které by tuto interakci formálně hodnotily. Fenytoin má úzký terapeutický index, proto je nutné při zahájení podávání kanabidiolu v kombinaci s fenytoinem postupovat s opatrností, a pokud se objeví potíže se snášenlivostí, je třeba zvážit snížení dávky fenytoinu.

Lamotrigin

Lamotrigin je substrátem enzymů UGT včetně UGT2B7, který je *in vitro* inhibován kanabidiolem. Dosud nebyly provedeny žádné studie, které by tuto interakci formálně hodnotily. Při současném podávání s kanabidiolem mohou být hladiny lamotriginu zvýšené.

Everolimus

Současné podávání kanabidiolu (12,5 mg/kg dvakrát denně) a substrátu P-gp a CYP3A4 everolimu (5 mg) ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo ke zvýšení expozice everolimu přibližně 2,5násobně jak u C_{\max} , tak i u AUC. Předpokládá se, že mechanismem této interakce je inhibice střevního efluxu P-gp, což vede ke zvýšení biologické dostupnosti everolimu, protože v jiné studii interakcí neměl kanabidiol na expozici midazolamu vliv. Biologický poločas everolimu nebyl ovlivněn, což potvrzuje absenci systémových inhibičních účinků kanabidiolu na aktivitu P-gp a CYP3A4. Při zahájení léčby kanabidiolem u pacientů užívajících everolimus sledujte terapeutické hladiny everolimu a podle toho

upravujte dávku. Při zahájení léčby everolimem u pacientů užívajících stabilní dávku kanabidiolu se doporučuje nižší počáteční dávka everolimu s monitorováním terapeutické hladiny léku.

Potenciální účinky kanabidiolu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 a UGT2B7

Údaje získané *in vivo* při ustáleném stavu dávkování s kanabidiolem (750 mg dvakrát denně) při současném podání jedné dávky kofeinu (200 mg), což je citlivý substrát CYP1A2, ukázaly zvýšení expozice kofeinu o 15 % u C_{max} a o 95 % u AUC v porovnání se stavem, kdy byl kofein podáván samostatně. Tyto údaje ukazují, že kanabidiol je slabým inhibítozem CYP1A2. Podobná mírná zvýšení expozice lze pozorovat i u dalších citlivých substrátů CYP1A2 (např. theofylin nebo tizanidin). Klinický význam těchto výsledků dosud nebyl hodnocen. Pacienti musí být pečlivě sledováni s ohledem na nežádoucí lékové reakce.

Údaje získané *in vitro* naznačují lékové interakce při současném podávání kanabidiolu se substráty CYP2B6 (např. bupropion, efavirenz), uridin 5'-difosfo-glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9) (např. diflunisal, propofol, fenofibrát) a UGT2B7 (např. gemfibrozil, morfin, lorazepam). Předpokládá se, že klinicky významné interakce způsobuje i současné podávání kanabidiolu se substráty CYP2C8 (repaglinid) a substráty CYP2C9 (např. warfarin).

Údaje získané *in vitro* prokázaly, že kanabidiol inhibuje CYP2C19, což může způsobovat zvýšené plazmatické koncentrace léků, které jsou tímto izoenzymem metabolizovány, např. klobazamu a omeprazolu. U souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou citlivými substráty CYP2C19 nebo které mají úzký terapeutický index, je třeba zvážit snížení dávky.

Pokud se při současném podávání s kanabidiolem vyskytnou nežádoucí účinky, je třeba z důvodu možné inhibice aktivity enzymů zvážit snížení dávky substrátů UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 a CYP2C9, pokud je to klinicky vhodné. Z důvodu možné indukce a inhibice aktivity enzymů je třeba zvážit úpravu dávky substrátů CYP1A2 a CYP2B6, pokud je to klinicky vhodné.

In vitro hodnocení lékových interakcí s enzymy UGT

Údaje získané *in vitro* naznačují, že kanabidiol je při klinicky relevantních koncentracích reverzibilním inhibítozem aktivity UGT1A9 a UGT2B7. Metabolit 7-karboxy-kanabidiol (7-COOH-CBD) je také inhibítozem činnosti zprostředkované UGT1A1, UGT1A4 a UGT1A6 *in vitro*. Při podávání kanabidiolu současně se substráty těchto UGT enzymů může být nutné snížení dávky těchto substrátů.

Citlivé substráty P-gp podávané perorálně

Současné užívání kanabidiolu a perorálně podávaného substrátu P-gp a CYP3A4 everolimu vedlo ke zvýšení biologické dostupnosti everolimu způsobené pravděpodobně inhibicí efluxu everolimu zprostředkovaného P-gp ve střevech. Při současném podávání s kanabidiolem lze pozorovat vyšší expozici jiným perorálně podávaným citlivým substrátům P-gp (např. sirolimu, takrolimu nebo digoxinu). Při perorálním podávání a současném podávání s kanabidiolem je třeba zvážit terapeutické monitorování léčiv a snížení dávky jiných substrátů P-gp.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání kanabidiolu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kanabidiol se z preventivních důvodů v těhotenství nemá používat, pokud potenciální přínos pro matku jednoznačně nepřevažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o přítomnosti kanabidiolu nebo jeho metabolitů v mateřském mléce, o účincích na kojené dítě ani o účincích na tvorbu mléka.

Studie na zvířatech prokázaly toxikologické změny u zvířat v období laktace, pokud byla matka léčena kanabidiolem (viz bod 5.3).

Nejsou k dispozici žádné studie u člověka o vylučování kanabidiolu do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že se kanabidiol silně váže na proteiny a pravděpodobně volně přechází z plazmy do mléka, má být kojení během léčby z preventivních důvodů přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku kanabidiolu na fertilitu u člověka.

Při perorálním podávání dávky kanabidiolu 150 mg/kg/den nebyl pozorován žádný účinek na reprodukční schopnosti samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kanabidiol má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože může způsobit somnolenci a sedaci (viz bod 4.4). Pacienty je třeba poučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud nebudou mít s přípravkem dostatečné zkušenosti, aby mohli posoudit, zda má na jejich schopnosti nepříznivý vliv (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u kanabidiolu v doporučeném rozmezí dávek 10 až 25 mg/kg/den.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou somnolence (23 %), snížení chuti k jídlu (21 %), průjem (20 %), pyrexie (16 %), zvracení (12 %) a únava (10 %).

Nejčastější příčinou ukončení léčby byly zvýšené hodnoty aminotransferáz (2 %), somnolence (2 %) a snížení chuti k jídlu (1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v placebem kontrolovaných klinických studiích s kanabidiolem jsou uvedeny v tabulce níže podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Frekvence je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky z klinických studií
Infekce a infestace	Časté	Pneumonie ^a
		Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Snížení hemoglobinu
		Snížení hematokritu
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Podrážděnost
		Agrese
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence ^a

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky z klinických studií		
	Časté	Letargie Epileptický záchvat		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel		
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Zvracení		
	Časté	Nauzea		
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení AST Zvýšení ALT Zvýšení GGT		
		Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
		Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie Únava		
		Vyšetření	Časté	Pokles tělesné hmotnosti

^a Seskupené termíny: **Pneumonie:** pneumonie, RSV pneumonie, mykoplazmová pneumonie, pneumonie způsobená adenoviry, virová pneumonie, aspirační pneumonie; **Somnolence:** somnolence, sedace.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hepatocelulární poškození

Kanabidiol může způsobovat zvýšení hladin ALT a AST v závislosti na dávce (viz bod 4.4).

V kontrolovaných studiích s LGS, DS (u pacientů s dávkou 10 nebo 20 mg/kg/den) a s TSC (u pacientů s dávkou 25 mg/kg/den) byl výskyt zvýšených hladin ALT na více než trojnásobek ULN u 12 % pacientů léčených kanabidiolem oproti < 1 % pacientů dostávajících placebo.

Méně než 1 % pacientů léčených kanabidiolem mělo hladiny ALT nebo AST vyšší než 20násobek ULN. U pacientů užívajících kanabidiol se vyskytly případy zvýšených hodnot aminotransferáz spojené s hospitalizací.

Rizikové faktory vzniku hepatocelulárního poškození

Současné podávání valproátu a klobazamu, dávka kanabidiolu a výchozí zvýšené hladiny aminotransferáz

Současné podávání valproátu a klobazamu

Výskyt zvýšení hladin ALT na více než trojnásobek ULN u pacientů užívajících kanabidiol v dávkách 10, 20 a 25 mg/kg/den činil 23 % u pacientů užívajících současně jak valproát, tak klobazam, 19 % u pacientů užívajících současně valproát (bez klobazamu), 3 % u pacientů užívajících současně klobazam (bez valproátu) a 3 % u pacientů neužívajících žádný z těchto léčivých přípravků.

Dávka

Zvýšení hladin ALT na více než trojnásobek ULN bylo hlášeno u 15 % pacientů užívajících kanabidiol v dávce 20 nebo 25 mg/kg/den ve srovnání se 3 % pacientů užívajících kanabidiol v dávce 10 mg/kg/den.

Riziko zvýšení hladin ALT bylo vyšší u dávek vyšších než 25 mg/kg/den v kontrolované studii s TSC.

Výchozí zvýšené hladiny aminotransferáz

V kontrolovaných klinických studiích (viz bod 5.1) u pacientů užívajících kanabidiol v dávce 20 nebo 25 mg/kg/den byla frekvence zvýšení hladin ALT na více než trojnásobek ULN v důsledku léčby 29 % (z toho 80 % pacientů užívalo valproát), pokud byly hladiny ALT vyšší než ULN ve výchozím stavu, v porovnání s 12 % (z toho 89 % pacientů užívalo valproát), pokud byly hladiny ALT ve výchozím stavu v normálním rozmezí. Celkem u 5 % pacientů (všichni užívající valproát) užívajících kanabidiol v dávce 10 mg/kg/den došlo ke zvýšení hladin ALT na více než trojnásobek ULN, pokud

byly hladiny ALT vyšší než ULN ve výchozím stavu, v porovnání se 3 % pacientů (všichni užívající valproát), pokud byly hladiny ALT ve výchozím stavu v normálním rozmezí.

Somnolence a sedace

V kontrolovaných klinických studiích (viz bod 4.4) s kanabidiolem u pacientů s LGS, DS a TSC včetně 29 % pacientů léčených kanabidiolem (30 % pacientů užívajících kanabidiol v dávce 20 nebo 25 mg/kg/den a 27 % pacientů užívajících kanabidiol v dávce 10 mg/kg/den) byly pozorovány případy somnolence a sedace (včetně letargie). Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány s vyšší incidencí při dávkách nad 25 mg/kg/den v kontrolované studii s TSC. Výskyt somnolence a sedace (včetně letargie) byl vyšší u pacientů současně užívajících klobazam (43 % pacientů léčených kanabidiolem užívajících klobazam ve srovnání se 14 % pacientů léčených kanabidiolem, kteří neužívali klobazam).

Epileptické záchvaty

V kontrolované studii u pacientů s TSC byla při dávkách nad 25 mg/kg/den pozorována vyšší četnost nežádoucích účinků spojených se závažnějším průběhem záchvatů. Ačkoli nebyl stanoven jasný vzor, nežádoucí účinky odrážely vyšší četnost nebo intenzitu záchvatů nebo nové typy záchvatů. Četnost nežádoucích účinků spojených se závažnějším průběhem záchvatů byla 11 % u pacientů užívajících kanabidiol v dávce 25 mg/kg/den a 18 % u pacientů užívajících dávky kanabidiolu vyšší než 25 mg/kg/den, ve srovnání s 9 % u pacientů užívajících placebo.

Pokles tělesné hmotnosti

Kanabidiol může způsobit pokles tělesné hmotnosti nebo snížení přírůstku tělesné hmotnosti (viz bod 4.4). U pacientů s LGS, DS a TSC se ukázalo, že pokles tělesné hmotnosti je závislý na dávce, přičemž ke snížení tělesné hmotnosti o ≥ 5 % došlo u 21 % pacientů užívajících kanabidiol v dávce 20 nebo 25 mg/kg/den, oproti 7 % pacientů užívajících kanabidiol v dávce 10 mg/kg/den. V některých případech byl pokles tělesné hmotnosti hlášen jako nežádoucí účinek (viz tabulka 3 výše). Snížení chuti k jídlu a pokles tělesné hmotnosti mohou mít za následek mírně snížený přírůstek tělesné výšky.

Průjem

Kanabidiol může v závislosti na dávce způsobit průjem. V kontrolovaných studiích u LGS a DS byla četnost průjmu 13 % u pacientů užívajících kanabidiol v dávce 10 mg/kg/den a 21 % u pacientů užívajících kanabidiol v dávce 20 mg/kg/den, ve srovnání s 10 % u pacientů užívajících placebo. V kontrolované studii u TSC byla četnost průjmu 31 % u pacientů užívajících kanabidiol v dávce 25 mg/kg/den a 56 % u pacientů užívajících dávky kanabidiolu vyšší než 25 mg/kg/den ve srovnání s 25 % u pacientů užívajících placebo.

V klinických studiích se první průjem objevil obvykle v prvních 6 týdnech léčby kanabidiolem. Medián doby trvání průjmu byl 8 dní. Průjem vedl ke snížení dávky kanabidiolu u 10 % pacientů, k dočasnému přerušování užívání přípravku u 1 % pacientů a 2 % pacientů přestala přípravek užívat trvale.

Hematologické abnormality

Kanabidiol může způsobovat pokles hemoglobinu a hematokritu. U pacientů s LGS, DS a TSC užívajících kanabidiol v dávkách 10, 20 nebo 25 mg/kg/den činil průměrný pokles hemoglobinu od začátku studie do konce léčby $-0,36$ g/dl. Rovněž byl pozorován odpovídající pokles hematokritu, přičemž průměrná změna činila $-1,3$ % u pacientů užívajících kanabidiol.

U dvaceti sedmi procent (27 %) pacientů s LGS a DS užívajících kanabidiol a u 38 % pacientů s TSC užívajících kanabidiol (25 mg/kg/den) se v průběhu studie rozvinula anemie nově potvrzená laboratořmi (definovaná jako normální koncentrace hemoglobinu na začátku studie a v následném průběhu shledaná jako nižší, než je dolní hranice normálních hodnot).

Zvýšené hladiny kreatininu

Kanabidiol může způsobovat zvýšení hladiny kreatininu v séru. Mechanismus ještě nebyl zjištěn. V kontrolovaných studiích u zdravých dospělých a pacientů s LGS, DS a TSC bylo během 2 týdnů od zahájení podávání kanabidiolu pozorováno zvýšení sérového kreatininu přibližně o 10 %. U zdravých dospělých bylo toto zvýšení reverzibilní. Ve studiích LGS, DS a TSC nebyla reverzibilita hodnocena.

Pneumonie

V kontrolovaných klinických studiích s kanabidiolem u pacientů s LGS, DS nebo TSC byly pozorovány případy pneumonie, včetně 6 % pacientů léčených kanabidiolem ve srovnání s 1 % pacientů užívajících placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušenosti s dávkami vyššími, než je doporučená léčebná dávka, jsou omezené. U zdravých dospělých subjektů, kterým byla podána jednorázová dávka 6 000 mg, byly hlášeny mírný průjem a somnolence, to odpovídá dávce vyšší než 85 mg/kg u dospělého s tělesnou hmotností 70 kg. Tyto nežádoucí účinky po dokončení studie odezněly.

Léčba předávkování

V případě předávkování je třeba pacienta sledovat a podávat vhodnou symptomatickou léčbu, včetně monitorování životních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika; ATC kód: N03AX24

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus, pomocí kterého kanabidiol uplatňuje své antikonvulzivní účinky u člověka, není znám. Kanabidiol nevykazuje antikonvulzivní účinek prostřednictvím kanabinoidních receptorů. Kanabidiol snižuje hyperexcitabilitu neuronů modulací intracelulárního vápníku prostřednictvím kanálů receptoru spřaženého s G-proteinem 55 (GPR55) a vaniloidního receptoru 1 (TRPV-1) i modulací signalizace zprostředkované adenosinem prostřednictvím inhibice buněčného vychytávání adenosinu pomocí rovnovážného nukleosidového transportéru 1 (ENT-1).

Farmakodynamické účinky

U pacientů existuje potenciální aditivní antikonvulzivní účinek vzhledem k obousměrné farmakokinetické interakci mezi kanabidiolem a klobazamem, která vede ke zvýšení cirkulujících hladin jejich příslušných aktivních metabolitů, 7-OH-CBD (přibližně 1,5násobek) a N-CLB (přibližně 3násobek) (viz body 4.5, 5.1 a 5.2).

Klinická účinnost

Adjuvantní léčba u pacientů s Lennoxovým-Gastautovým syndromem (LGS)

Účinnost kanabidiolu v adjuvantní léčbě záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem (LGS) byla hodnocena ve dvou randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích s paralelními skupinami (GWPCARE3 a GWPCARE4). Každá ze studií sestávala ze 4týdenního základního období, 2týdenního období titrace a 12týdenního udržovacího období. Průměrný věk studijní populace byl 15 let a 94 % populace užívalo v průběhu klinické studie 2 nebo

více současně podávaných antiepileptik (*concomitant AED*, cAED). Nejčastěji užívanými cAED (> 25 % pacientů) v obou studiích byly valproát, klobazam, lamotrigin, levetiracetam a rufinamid. Přibližně 50 % pacientů užívalo současně klobazam. Většina pacientů, kteří klobazam neužívali, užívala klobazam v minulosti a následně jim tato léčba byla vysazena.

Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna oproti výchozí hodnotě v četnosti záchvatů s pádem během 28 dní léčebného období ve skupině užívající kanabidiol oproti skupině užívající placebo. Záchvaty s pádem byly definovány jako atonické, tonické nebo tonicko-klonické záchvaty, které vedly nebo mohly vést k pádu nebo zranění. Klíčovými sekundárními cílovými parametry byly podíl pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatů s pádem, procentuální změna celkové četnosti záchvatů oproti výchozí hodnotě a posouzení změny dle škály S/CGIC (*Subject/Caregiver Global Impression of Change*) při poslední návštěvě.

Analýzy podskupin byly provedeny u více faktorů, včetně cAED. Výsledky analýzy podskupin pacientů léčených klobazamem ve srovnání s pacienty léčenými bez klobazamu naznačily, že v současnosti existuje reziduální statistická nejistota týkající se léčebného účinku kanabidiolu u pacientů neužívajících klobazam. U této populace nebyla stanovena účinnost.

V tabulce 4 jsou shrnuty primární cílové parametry procentuálního snížení počtu záchvatů s pádem oproti výchozímu stavu a klíčový sekundární parametr podílu pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatů s pádem a také výsledky analýzy podskupin pro tyto sledované parametry u pacientů léčených současně klobazamem.

Tabulka 4: Primární a klíčové sekundární parametry u pacientů s $\geq 50\%$ odpovědí a analýza podskupin ve studiích LGS

		Celkem	n	Podskupina s klobazamem	n
ZÁCHVATY S PÁDEM ZA 28 DNŮ					
Procentuální snížení oproti výchozímu stavu ^a					
GWPCARE3	placebo	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/den	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/den	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	placebo	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/den	43,9 %	86	62,4 %	42
Rozdíl nebo procentuální snížení ve srovnání s placebem (95% CI), p-hodnota^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/den	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %, 49,2 %) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/den	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %, 66,8 %) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/den	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %, 59,6 %) p < 0,0001 ^c	
$\geq 50\%$ SNÍŽENÍ POČTU ZÁCHVATŮ S PÁDEM (ANALÝZA PACIENTŮ S ODPOVĚDÍ)					
Procento pacientů s $\geq 50\%$ odpovědí, p-hodnota ^d					
GWPCARE3	placebo	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/den	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/den	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	placebo	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/den	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140 ^c	42

CI = 95% interval spolehlivosti

^a Údaje pro celkovou populaci jsou uvedeny jako medián procentuálního snížení oproti výchozímu stavu. Údaje pro podskupinu s klobazamem jsou uvedeny jako procentuální snížení oproti výchozímu stavu odhadované z negativní binomické regresní analýzy.

^b Celkové údaje jsou uvedeny jako odhadovaný rozdíl mediánu a p-hodnota z dvouvýběrového Wilcoxonova testu. Údaje z podskupin s klobazamem a bez klobazamu jsou odhadovány z negativní binomické regresní analýzy.

^c Nominální p-hodnota.

^d Celková p-hodnota vychází z Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu; nominální p-hodnoty pro podskupinu s klobazamem vycházejí z logistické regresní analýzy.

Dodatečné sekundární sledované parametry u podskupiny pacientů léčených současně klobazamem

Kanabidiol byl spojován se zvýšením procenta subjektů, u nichž došlo k 75% a většímu snížení četnosti záchvatů s pádem během léčebného období v každém z klinických hodnocení (11 % u pacientů užívajících 10 mg/kg/den kanabidiolu, 31 % až 36 % u pacientů užívajících 20 mg/kg/den kanabidiolu, 3 % až 7 % u pacientů užívajících placebo).

V každém z klinických hodnocení se u pacientů užívajících kanabidiol projevil větší medián procentuálního snížení celkového počtu záchvatů ve srovnání s placebem (53 % pro dávku 10 mg/kg/den, 64 % až 66 % pro dávku 20 mg/kg/den, 25 % pro každou skupinu s placebem; p = 0,0025 pro dávku 10 mg/kg/den a p < 0,0001 pro každou skupinu s dávkou 20 mg/kg/den oproti placebo).

Větší zlepšení celkového stavu, posuzováno dle škály GIC (*Global Impression of Change*) při poslední návštěvě, byla hlášena pečovateli a pacienty u obou dávek kanabidiolu (76 % při dávce 10 mg/kg/den, 80 % pro každou skupinu s dávkou 20 mg/kg/den, 31 % až 46 % u placebo; $p = 0,0005$ pro dávku 10 mg/kg/den a $p < 0,0001$ a $0,0003$ pro dávku 20 mg/kg/den oproti placebo).

Ve srovnání s placebem byl v každém klinickém hodnocení kanabidiol spojován se zvýšením počtu dní bez záchvatů s pádem během období léčby, což odpovídá 3,3 dne za 28 dnů (10 mg/kg/den) a 5,5 až 7,6 dne za 28 dní (20 mg/kg/den).

Adjuvantní léčba u pacientů se syndromem Dravetové

Účinnost kanabidiolu v adjuvantní léčbě záchvatů spojených se syndromem Dravetové (DS) byla hodnocena ve dvou randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích s paralelními skupinami (GWPCARE2 a GWPCARE1). Každá ze studií sestávala ze 4týdenního základního období, 2týdenního titračního období a 12týdenního udržovacího období. Průměrný věk studované populace byl 9 let a 94 % populace užívalo v průběhu studie 2 nebo více cAED. Nejčastěji užívanými cAED (> 25 % pacientů) v obou studiích byly valproát, klobazam, stiripentol a levetiracetam. Přibližně 65 % pacientů užívalo současně klobazam. Většina pacientů, kteří neužívali klobazam, užívala klobazam v minulosti a následně jim tato léčba byla vysazena.

Primárním cílovým parametrem byla změna v četnosti záchvatů během léčebného období (od 1. dne do konce posuzovaného období) oproti výchozí hodnotě (GWPCARE2) a průměrná procentuální změna oproti výchozí hodnotě v četnosti záchvatů během 28 dní léčebného období (GWPCARE1) ve skupinách užívajících kanabidiol oproti skupině užívající placebo. Záchvaty byly definovány jako atonické, tonické nebo tonicko-klonické záchvaty. Klíčovými sekundárními cílovými parametry studie GWPCARE2 byly podíl pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatů, změna celkové četnosti záchvatů a posouzení změny dle škály CGIC (*Caregiver Global Impression of Change*) při poslední návštěvě. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem studie GWPCARE1 byly podíl pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatů.

Analýza podskupin byla provedena u více faktorů, včetně cAED. Výsledky analýzy podskupin pacientů léčených klobazamem ve srovnání s pacienty léčenými bez klobazamu naznačily, že v současnosti existuje reziduální statistická nejistota týkající se léčebného účinku kanabidiolu u pacientů neužívajících klobazam. U této populace nebyla stanovena účinnost.

V tabulce 5 jsou shrnuty primární cílové parametry procentuálního snížení počtu záchvatů oproti výchozímu stavu a klíčový sekundární parametr podílu pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatů a také výsledky analýzy podskupin pro tyto sledované parametry u pacientů léčených současně klobazamem.

Tabulka 5: Primární a klíčové sekundární parametry u pacientů s $\geq 50\%$ odpovědí a analýza podskupin ve studiích DS

		Celkem	n	Podskupina s klobazamem	n
KONVULZIVNÍ ZÁCHVATY ZA 28 DNŮ					
Procentuální snížení od výchozího stavu ^a					
GWPCARE2	placebo	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/den	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/den	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	placebo	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/den	38,9 %	61	53,6 %	40
Rozdíl nebo procentuální snížení ve srovnání s placebem (95% CI), p-hodnota ^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/den	29,8 % (8,4 %, 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %, 54,5 %) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/den	25,7 % (2,9 %, 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %, 50,4 %) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/den	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %, 60,4 %) p = 0,0032 ^c	
$\geq 50\%$ SNÍŽENÍ POČTU KONVULZIVNÍCH ZÁCHVATŮ (ANALÝZA PACIENTŮ S ODPOVĚDÍ)					
Procento pacientů s $\geq 50\%$ odpovědí, p-hodnota ^d					
GWPCARE2	placebo	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/den	43,9 % p = 0,0332	66	55,6 % p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/den	49,3 % p = 0,0069	67	62,5 % p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	placebo	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/den	42,6 % p = 0,0784	61	47,5 % p = 0,0382 ^c	40

CI = 95% interval spolehlivosti

^a Pro studii GWPCARE1 jsou celkové údaje uvedeny jako medián procentuálního snížení oproti výchozímu stavu. Údaje pro studii GWPCARE2 a pro podskupinu s klobazamem jsou uvedeny jako procentuální snížení oproti výchozímu stavu odhadované z negativní binomické regresní analýzy.

^b Pro studii GWPCARE1 jsou celkové údaje uvedeny jako odhadovaný rozdíl mediánu a p-hodnota z dvouvýběrového Wilcoxonova testu. Údaje pro studii GWPCARE2 a pro podskupinu s klobazamem jsou odhadovány z negativní binomické regresní analýzy.

^c Nominální p-hodnota.

^d Celková p-hodnota vychází z Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu; nominální p-hodnota pro podskupinu s klobazamem vychází z logistické regresní analýzy.

Dodatečné sekundární sledované parametry u podskupiny pacientů léčených současně klobazamem

Kanabidiol byl spojován se zvýšením procenta subjektů, u nichž došlo k 75% a většímu snížení četnosti záchvatů během léčebného období v každém z klinických hodnocení (36 % u pacientů užívajících kanabidiol v dávce 10 mg/kg/den, 25 % pro každou skupinu užívající kanabidiol v dávce 20 mg/kg/den, 10 % až 13 % pro placebo).

Ve všech klinických hodnoceních se u pacientů užívajících kanabidiol projevilo větší procentuální snížení celkového počtu záchvatů ve srovnání s placebem (66 % pro dávku 10 mg/kg/den, 54 % až

58 % pro dávku 20 mg/kg/den, 27 % až 41 % pro placebo; $p = 0,0003$ pro dávku 10 mg/kg/den a $p = 0,0341$ a $0,0211$ pro dávku 20 mg/kg/den oproti placebo).

Větší zlepšení celkového stavu, posuzováno dle škály GIC (*Global Impression of Change*) při poslední návštěvě, byla hlášena pečovateli a pacienty u obou dávek kanabidiolu (73 % při dávce 10 mg/kg/den, 62 % až 77 % při dávce 20 mg/kg/den, 30 % až 41 % u placebo; $p = 0,0009$ pro dávku 10 mg/kg/den a $p = 0,0018$ a $0,0136$ pro dávku 20 mg/kg/den oproti placebo).

Ve srovnání s placebem byl v každém klinickém hodnocení kanabidiol spojován se zvýšením počtu dní bez záchvatů během období léčby; což odpovídá 2,7 dne za 28 dnů (10 mg/kg/den) a 1,3 až 2,2 dne za 28 dnů (20 mg/kg/den).

Dospělá populace

Populace s DS ve studiích GWPCARE2 a GWPCARE1 představovala převážně pediatrické pacienty a zahrnovala pouze 5 dospělých pacientů ve věku 18 let (1,6 %), proto u dospělé populace s DS bylo získáno pouze omezené množství údajů o účinnosti a bezpečnosti.

Odpověď na dávku

Vzhledem k tomu, že ve studiích hodnotících LGS a DS nebyla v dávkách od 10 mg/kg/den do 20 mg/kg/den pozorována konzistentní odpověď na dávku, má být kanabidiol zpočátku titrován na doporučenou udržovací dávku 10 mg/kg/den (viz bod 4.2). U jednotlivých pacientů lze na základě poměru přínosů a rizik zvážit titraci do maximální dávky 20 mg/kg/den (viz bod 4.2).

Data z otevřených studií

V obou randomizovaných studiích LGS bylo 99,5 % ($n = 366$) pacientů, kteří dokončili studii, zařazeno do dlouhodobého otevřeného prodloužení studie (OLE) (GWPCARE5). V podskupině pacientů s LGS léčených současně klobazamem po dobu 37 až 48 týdnů ($n = 168$) byl medián procentuálního snížení četnosti záchvatů s pádem oproti výchozímu stavu 71 % během 1. až 12. týdne ($n = 168$), což zůstalo zachováno až do 37. až 48. týdne s mediánem procentuálního snížení četnosti záchvatů s pádem oproti výchozímu stavu 62 %.

V obou randomizovaných studiích DS bylo 97,7 % ($n = 315$) pacientů, kteří dokončili studii, zařazeno do studie GWPCARE5. V podskupině pacientů s DS léčených současně klobazamem po dobu 37 až 48 týdnů ($n = 148$) byl medián procentuálního snížení četnosti záchvatů oproti výchozímu stavu 64 % během 1. až 12. týdne ($n = 148$), což zůstalo zachováno až do 37. až 48. týdne s mediánem procentuálního snížení četnosti záchvatů oproti výchozímu stavu 58 %.

Adjuvantní léčba u pacientů s komplexem tuberózní sklerózy (TSC)

Účinnost kanabidiolu (v dávkách 25 a 50 mg/kg/den) v adjuvantní léčbě záchvatů spojených s TSC byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami (GWPCARE6). Studie sestávala ze 4týdenního výchozího období, 4týdenního období titrace a 12týdenního udržovacího období (16týdenní období léčby a období primárního hodnocení).

Průměrný věk studované populace byl 14 let a všichni pacienti kromě jednoho užívali během studie jeden nebo více současně užívaných AED (cAED). Nejčastěji používanými cAED (> 25 % pacientů) byly valproát (45 %), vigabatrin (33 %), levetiracetam (29 %) a klobazam (27 %).

Primárním cílovým parametrem byla změna počtu záchvatů souvisejících s TSC během období léčby (udržovací a titrační) ve srovnání s výchozí hodnotou u skupiny užívající kanabidiol ve srovnání s placebem. Záchvaty spojené s TSC byly definovány jako fokální motorické záchvaty bez poruchy vědomí nebo uvědomění, fokální záchvaty s poruchou vědomí nebo uvědomění a fokální záchvaty, které se vyvinuly v bilaterální generalizované konvulzivní záchvaty a generalizované záchvaty (tonicko-klonické, tonické, klonické nebo atonické). Klíčovými sekundárními cílovými parametry byly podíl pacientů s alespoň 50% snížením četnosti záchvatů souvisejících s TSC a S/CGIC (*Subject/Caregiver Global Impression of Change*) při poslední návštěvě a procentuální změna celkové četnosti záchvatů oproti výchozí hodnotě.

Bylo prokázáno, že kanabidiol v dávce 50 mg/kg/den má podobnou úroveň snížení záchvatů jako při dávce 25 mg/kg/den. Tato dávka však byla spojena se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků ve srovnání s dávkou 25 mg/kg/den, a proto je maximální doporučená dávka 25 mg/kg/den.

Tabulka 6 shrnuje primární cílový parametr procentuálního snížení záchvatů souvisejících s TSC oproti výchozí hodnotě a klíčové sekundární měřítko podílu pacientů s alespoň 50% snížením četnosti záchvatů souvisejících s TSC pro maximální doporučenou dávku 25 mg/kg/den.

Tabulka 6: Primární a klíčové sekundární hodnoty výsledků $\geq 50\%$ respondérů ve studii TSC (celková populace pacientů)

	<i>Studie GWPCARE6</i>	
	Kanabidiol 25 mg/kg/den (n = 75)	Placebo (n = 76)
<i>Primární cílový parametr – procentuální snížení četnosti záchvatů souvisejících s TSC ^a</i>		
<i>Záchvaty spojené s TSC</i>	48,6 %	26,5 %
<i>% snížení oproti výchozímu stavu</i>		
<i>Procentuální snížení ve srovnání s placebem</i>	30,1 %	
95% CI	13,9 %, 43,3 %	
p-hodnota	0,0009	
<i>Klíčový sekundární cílový parametr – $\geq 50\%$ SNÍŽENÍ záchvatů souvisejících s TSC (ANALÝZA PACIENTŮ S ODPOVĚDÍ)</i>		
<i>Procento pacientů se snížením $\geq 50\%$</i>	36 %	22,4 %
p-hodnota ^b	0,0692	

CI = 95% interval spolehlivosti

^a Data pro studii GWPCARE6 jsou prezentována jako procentuální snížení oproti výchozí hodnotě odhadnuté z negativní binomické regresní analýzy

^b Celková p-hodnota je založena na Cochranově-Mantelově-Haenszelově testu

Analýzy podskupin s léčbou nebo bez léčby klobazamem

Ve studii GWPCARE6 užívalo souběžně klobazam 22,7 % pacientů s TSC ve skupině s dávkou 25 mg/kg/den a 32,9 % ve skupině s placebem. Výsledky analýzy podskupin léčených klobazamem ukázaly aditivní antikonvulzivní účinky kanabidiolu v přítomnosti klobazamu.

Na základě negativní binomické regresní analýzy došlo v podskupině pacientů léčených současně klobazamem u pacientů užívajících kanabidiol v dávce 25 mg/kg/den k 61,1% snížení četnosti záchvatů souvisejících s TSC ve srovnání s 27,1% snížením ve skupině s placebem. Ve srovnání s placebem bylo užívání kanabidiolu spojeno s 46,6% snížením (nominální p-hodnota = 0,0025) záchvatů souvisejících s TSC (95% CI: 20,0 %, 64,4 %).

Na základě negativní binomické regresní analýzy došlo v podskupině pacientů léčených bez současného užívání klobazamu u pacientů užívajících kanabidiol v dávce 25 mg/kg/den k 44,4% snížení četnosti záchvatů souvisejících s TSC ve srovnání s 26,2% snížením záchvatů ve skupině s placebem. Ve srovnání s placebem bylo užívání kanabidiolu spojeno s 24,7% snížením (nominální p-hodnota = 0,0242) záchvatů souvisejících s TSC (95% CI: 3,7 %, 41,1 %).

Další sekundární hodnoty výsledků výzkumu kanabidiolu v dávce 25 mg/kg/den (celková populace pacientů)

Kanabidiol byl spojen se zvýšením procenta pacientů (16,0 %), u nichž došlo k 75% nebo většímu snížení četnosti záchvatů souvisejících s TSC během období léčby ve srovnání se skupinou s placebem (0 %).

Pacienti užívající kanabidiol zaznamenali větší procentuální snížení celkového počtu záchvatů (48,1 %) ve srovnání s placebem (26,9 %).

Pečovatelé a pacienti hlásili při poslední návštěvě skóre GIC (*Global Impression of Change*). Ve skupině s kanabidiolem došlo u 68,6 % pacientů ke zlepšení ve srovnání s 39,5 % pacientů ve skupině s placebem.

Ve srovnání s placebem byl kanabidiol spojen se zvýšením počtu dní bez záchvatů souvisejících s TSC během období léčby, což odpovídá 2,82 dne za 28 dní.

Účinek kanabidiolu na infantilní/epileptické spasmy spojené s TSC nebyl plně hodnocen.

Údaje z otevřené studie

Z 201 pacientů, kteří dokončili studii GWPCARE6, bylo do studie OLE zařazeno 99,0 % (199 pacientů). Medián modální dávky byl 25 mg/kg/den a medián období léčby 90 týdnů (rozmezí: 2,6 až 209 týdnů). Ve studii OLE byl medián procentuálního snížení četnosti záchvatů souvisejících s TSC od výchozí hodnoty 54 % během 1. až 12. týdne (n = 199), přičemž tato hodnota přetrvávala do 85. až 96. týdne (n = 98), a medián procentuálního snížení oproti výchozí hodnotě četnosti záchvatů byl na hodnotě 75 %.

Zneužívání

V jedné studii potenciálu zneužívání u člověka vyvolalo akutní podání kanabidiolu dospělým rekreačním uživatelům drog bez závislosti v terapeutických a supratherapeutických dávkách malé reakce na pozitivní subjektivní kritéria, jako je obliba léku a opětovné užití léku. Ve srovnání s dronabinolem (syntetickým THC) a alprazolamem je potenciál zneužívání kanabidiolu nízký.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kanabidiolem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě záchvatů spojených s LGS, DS a TSC (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Studie GWPCARE6 prováděná u pacientů s TSC zahrnovala 8 dětí ve věku od 1 do 2 let ve všech léčebných skupinách. Ačkoli jsou údaje omezené, pozorovaný léčebný účinek a snášenlivost byly podobné jako u pacientů ve věku od 2 let, účinnost, bezpečnost a farmakokinetika u dětí < 2 let však nebyly stanoveny (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kanabidiol se rychle objevuje v plazmě a doba dosažení maximální plazmatické koncentrace činí 2,5-5 hodin v ustáleném stavu.

Plazmatických koncentrací v ustáleném stavu je dosaženo během 2-4 dnů při podávání dvakrát denně na základě koncentrací před podáním dávky (C_{trough}). Rychlé dosažení ustáleného stavu souvisí s vícefázovým eliminačním profilem léku, jehož terminální eliminační poločas představuje pouze malý zlomek clearance léku.

Ve studiích u zdravých dobrovolníků současné podávání kanabidiolu (750 nebo 1 500 mg) s jídlem s vysokým obsahem tuku/kalorií zvyšovalo rychlost a rozsah absorpce (5násobné zvýšení C_{max} a 4násobné zvýšení AUC) a snižovalo celkovou variabilitu expozice oproti stavu nalačno. Ačkoliv je u nízkotučného/nízkokalorického jídla vliv o něco menší, zvýšení expozice je i tak výrazné (C_{max} až 4násobně, AUC až 3násobně). Kromě toho užívání kanabidiolu s kravským mlékem zvýšilo expozici u C_{max} přibližně 3krát a u AUC přibližně 2,5krát. Užívání kanabidiolu s alkoholem rovněž způsobilo zvýšení expozice kanabidiolu, hodnota AUC se zvýšila o 63 %.

V randomizovaných kontrolovaných studiích nebylo načasování dávky kanabidiolu s ohledem na dobu příjmu jídla omezeno. U pacientů bylo také prokázáno, že jídlo s vysokým obsahem tuku zvyšuje biologickou dostupnost kanabidiolu (trojnásobně). Pokud nebyl prandiální stav zcela znám, bylo toto zvýšení mírné, tj. došlo k 2,2násobnému zvýšení relativní biologické dostupnosti.

Aby se minimalizovala variabilita v biologické dostupnosti kanabidiolu u jednotlivých pacientů, je třeba standardizovat podávání kanabidiolu v souvislosti s příjmem potravy, včetně ketogenní diety (strava s vysokým obsahem tuku) tj. přípravek Epidyolex má být užíván konzistentně s jídlem nebo bez jídla. Pokud se užívá s jídlem, má se, pokud je to možné, zvážit podobné složení jídla.

Distribuce

V testech *in vitro* se > 94 % kanabidiolu a jeho metabolitů fáze I vázalo na plazmatické proteiny s preferenční vazbou na lidský sérový albumin.

Zdánlivý distribuční objem byl u zdravých dobrovolníků po perorální dávce vysoký, 20 963 l až 42 849 l, a vyšší, než je celkový objem vody v organismu, což svědčí o široké distribuci kanabidiolu.

Biotransformace a eliminace

Poločas kanabidiolu v plazmě činil u zdravých dobrovolníků po podávání dvakrát denně po dobu 7 dní 56–61 hodin.

Metabolismus

Kanabidiol se extenzivně metabolizuje v játrech prostřednictvím enzymů CYP450 a enzymů UGT. Hlavní izoformy CYP450 odpovědné za metabolismus kanabidiolu fáze I jsou CYP2C19 a CYP3A4. Isoformy UGT odpovědné za konjugaci kanabidiolu fáze II jsou UGT1A7, UGT1A9 a UGT2B7.

Studie u zdravých subjektů ukázaly, že v plazmatických expozicích kanabidiolu nejsou velké rozdíly mezi středně rychlými a ultrarychlými metabolizátory v porovnání s extenzivními metabolizátory CYP2C19.

Metabolity fáze I zjištěné ve standardních testech *in vitro* byly 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD a 6-OH-CBD (méně významný cirkulující metabolit).

Po opakovaném podání dávky kanabidiolu cirkuluje metabolit 7-OH-CBD (aktivní v předklinickém modelu záchvatu) v lidské plazmě při nižších koncentracích než výchozí léčivá látka kanabidiol (~ 40 % expozice CBD) na základě AUC.

Eliminace

Plazmatická clearance kanabidiolu po podání jednorázové dávky 1 500 mg kanabidiolu je přibližně 1 111 l/h. Kanabidiol je metabolizován převážně v játrech a ve střevě a vylučován stolicí, přičemž renální clearance výchozí léčivé látky představuje méně důležitou cestu.

Kanabidiol vzájemně nereaguje s hlavními renálními a hepatálními transportéry způsobem, který by pravděpodobně vedl k příslušným lékovým interakcím.

Linearita

C_{max} a AUC kanabidiolu jsou v rozmezí léčebných dávek téměř úměrné dávce v rozmezí (10 až 25 mg/kg/den). Po podání jednorázové dávky se expozice převyšující rozmezí 750-6 000 mg zvyšuje méně než úměrně k dávce, což naznačuje, že absorpce kanabidiolu může být saturabilní. Opakované dávky u pacientů s TSC také ukázaly, že absorpce je při dávkách nad 25 mg/kg/den saturabilní.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Vliv věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, rasy

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že při expozici kanabidiolu se neprojeví žádné klinicky významné účinky věku, tělesné hmotnosti, pohlaví ani rasy.

Starší subjekty

Farmakokinetika kanabidiolu nebyla hodnocena u subjektů > 74 let.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika kanabidiolu nebyla hodnocena u pediatrických pacientů < 2 let.

Malému počtu pacientů < 2 let s epilepsií rezistentní vůči léčbě (včetně TSC, LGS a DS) byl podáván kanabidiol v klinických studiích a v rámci rozšířených přístupových programů.

Porucha funkce ledvin

U subjektů s lehkou (Cl_{cr} 50 až 80 ml/min), středně těžkou (Cl_{cr} 30 až < 50 ml/min) nebo těžkou (Cl_{cr} < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin nebyly po podání jedné dávky kanabidiolu 200 mg pozorovány žádné účinky na C_{max} nebo AUC kanabidiolu ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (Cl_{cr} > 80 ml/min). Pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin nebyli hodnoceni.

Porucha funkce jater

U subjektů s lehkou poruchou funkce jater nebyly po podání jedné dávky kanabidiolu 200 mg pozorovány žádné účinky na expozici kanabidiolu nebo metabolitům.

Subjekty se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater vykazovaly vyšší plazmatické koncentrace kanabidiolu (přibližně 2,5-5,2krát vyšší AUC než zdravé subjekty s normální funkcí jater). Kanabidiol se má podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje nižší počáteční dávka. Titraci dávky je třeba provádět podle postupu uvedeného v bodě 4.2.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

U pacientů s LGS

U pacientů s LGS ukázalo populační farmakokineticko-farmakodynamické (FK/FD) modelování přítomnost vztahu mezi expozicí a účinností, pokud jde o pravděpodobnost dosažení $\geq 50\%$ snížení četnosti záchvatů s pádem v celém rozmezí hodnocených dávek kanabidiolu (0 [placebo], 10 a 20 mg/kg/den). Projevila se významná pozitivní korelace mezi odvozenou hodnotou AUC kanabidiolu a pravděpodobností $\geq 50\%$ odpovědi. Analýza míry pozitivních odpovědí také ukázala korelaci ve vztahu mezi expozicí a odpovědí u aktivního metabolitu kanabidiolu (7-OH-CBD). FK/FD analýza také ukázala, že systémové expozice kanabidiolu korelovaly s některými nežádoucími účinky, konkrétně se zvýšenou hladinou ALT, AST, průjmem, únavou, zvýšenou hladinou GGT, ztrátou chuti k jídlu, vyrážkou a somnolencí (viz bod 4.8). Klobazam (samostatná analýza) byl významnou kovariantou, která způsobovala pravděpodobnost zvýšení hladiny GGT, poklesu ztráty chuti k jídlu a nárůstu somnolence.

U pacientů s TSC

U pacientů s TSC není vztah mezi expozicí a odpovědí založen na cílových parametrech účinnosti, protože hodnocené dávky jsou prioritně hodnoceny ve vztahu mezi dávkou a odpovědí. Byl však

stanoven vztah expozice a odpovědi pro metabolit 7-OH-CBD ve vztahu ke zvýšení AST. U CBD nebo jeho metabolitů nebyly zjištěny žádné další vztahy mezi FK a FD s ohledem na bezpečnostní cílové parametry.

Studie lékových interakcí

Hodnocení lékových interakcí in vitro

Kanabidiol je substrátem CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 a UGT2B7.

Údaje získané *in vitro* naznačují, že kanabidiol je při klinicky relevantních koncentracích inhibítorem aktivity CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 a UGT2B7. Metabolit 7-karboxy-kanabidiol (7-COOH-CBD) je při klinicky relevantních koncentracích inhibítorem aktivity zprostředkované UGT1A1, UGT1A4 a UGT1A6 *in vitro* (viz bod 4.5).

Při klinicky relevantních koncentracích kanabidiol *in vitro* indukuje expresi mRNA CYP1A2 a CYP2B6. Ve studii *in vivo* s kofeinem bylo prokázáno, že kanabidiol neindukuje CYP1A2 *in vivo*.

Kanabidiol a metabolit 7-OH-CBD vzájemně nereagují s hlavními transportéry ledvinového či jaterního vychytávání a není tedy pravděpodobné, že by způsobovaly příslušné lékové interakce: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 a OATP1B3. Kanabidiol není substrátem ani inhibítorem transportérů OATP1A2 a OATP2B1 v mozku. Kanabidiol a 7-OH-CBD nejsou *in vitro* substráty ani inhibitory efluxních transportérů P-gp/MDR1, BCRP nebo BSEP. Údaje o everolimu *in vivo* ukazují, že kanabidiol může ovlivnit eflux substrátu P-gp zprostředkovaný P-gp ve střevě (viz bod 4.5), ale ve studii s midazolamem *in vivo* kanabidiol inhibici ani indukci CYP3A4 nevyvolával. Metabolit 7-COOH-CBD je substrátem P-gp/MDR1 a má potenciál inhibovat BCRP, OATP1B3 a OAT3.

Hodnocení lékových interakcí in vivo

Studie lékových interakcí s antiepileptiky

Potenciální interakce mezi kanabidiolem (750 mg dvakrát denně u zdravých dobrovolníků a 20 mg/kg/den u pacientů) a jinými antiepileptiky byly zkoumány ve studiích lékových interakcí u zdravých dobrovolníků a u pacientů a v populační farmakokinetické analýze plazmatických koncentrací přípravku z placebem kontrolovaných studií léčby pacientů s LGS.

Kombinace kanabidiolu s klobazamem způsobovala zvýšení expozice aktivnímu metabolitu N-desmethylklobazamu bez vlivu na hladiny klobazamu. Ačkoli užívání klobazamu nemělo na expozici kanabidiolu výrazný vliv, hladiny aktivního metabolitu, 7-OH-CBD, byly touto kombinací zvýšeny. Proto může být nutná úprava dávky kanabidiolu nebo klobazamu.

Současné podávání kanabidiolu a everolimu vedlo ke zvýšené expozici účinkům everolimu. Z tohoto důvodu mohou být při souběžném užívání everolimu a kanabidiolu vyžadovány úpravy dávek a monitorování terapeutické hladiny everolimu.

In vivo interakce u klobazamu, everolimu a dalších souběžně podávaných AED jsou shrnuty v tabulce níže.

Tabulka 7: Lékové interakce mezi kanabidiolem a současně podávanými antiepileptiky

Současně podávané AED	Vliv AED na kanabidiol	Vliv kanabidiolu na AED
Klobazam	Žádný účinek na hladiny kanabidiolu. Interakce vedoucí ke zvýšení expozice aktivnímu metabolitu 7-OH-CBD ve studiích u zdravých dobrovolníků. ^a	Žádný účinek na hladiny klobazamu. Interakce vedoucí k přibližně trojnásobnému zvýšení expozice metabolitu N-desmethyloklobazamu. ^b
Valproát	Žádný účinek na CBD nebo jeho metabolity	Žádný účinek na expozici kyselině valproové nebo expozici putativnímu hepatotoxickému metabolitu 2-propyl-4-pentanové kyseliny (4-en-VPA).
Stiripentol	Žádný účinek na hladiny kanabidiolu. Interakce vedoucí ke snížení (přibližně 30%) C_{max} a AUC aktivního metabolitu 7-OH-CBD ve studiích provedených u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií.	Interakce vedoucí k přibližně 28% zvýšení C_{max} a 55% zvýšení AUC ve studii u zdravých dobrovolníků a 17% zvýšení C_{max} a 30% zvýšení AUC u pacientů.
Everolimus	Účinek everolimu na kanabidiol nebyl hodnocen.	Současné podávání kanabidiolu (12,5 mg/kg dvakrát denně) s everolimem (5 mg) mělo za následek přibližně 2,5násobné zvýšení expozice everolimu jak u C_{max} , tak i u AUC ve studii se zdravými dobrovolníky.

^a průměrné zvýšení o 47 % v případě AUC a o 73 % v případě C_{max}

^b na základě C_{max} a AUC

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita a kancerogenita

Ve studii kancerogenity na myších zvýšilo perorální podávání přípravku Epidyolex (0 [voda], 0 [vehikulum], 30, 100 nebo 300 mg/kg/den) po dobu 2 let výskyt benigních hepatocelulárních adenomů u samic myši při všech testovaných dávkách a u samic myši při nejvyšší testované dávce. Při nejvyšší hodnocené dávce byla plazmatická expozice (AUC) u myši přibližně 7krát vyšší než předpokládaná expozice u člověka při dávce 25 mg/kg/den.

Studie kancerogenního potenciálu kanabidiolu u potkanů nebyla provedena.

Genotoxické studie neodhalily žádnou mutagenní ani klastogenní aktivitu.

Reprodukční toxicita

Až do dávky 250 mg/kg/den (přibližně 34krát vyšší, než je maximální doporučená dávka u člověka (MRHD) při dávce 25 mg/kg/den) nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu ani na reprodukční schopnost potkanů.

Studie embryofetálního vývoje (EFD) provedená u králíků hodnotila dávky 50, 80 nebo 125 mg/kg/den. Úroveň dávky 125 mg/kg/den vyvolávala nižší tělesnou hmotnost plodu a vyšší variace v tělesné struktuře plodu spojované s maternální toxicitou. Maternální plazmatické expozice kanabidiolu při hodnotě dávky bez pozorovaného nepříznivého účinku (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) na embryofetální vývojovou toxicitu u králíků byly nižší než u člověka při dávce 25 mg/kg/den.

Studie embryofetálního vývoje (EFD) u potkanů hodnotila dávky 75, 150 nebo 250 mg/kg/den. Při vysokých dávkách byla pozorována embryofetální mortalita a při nízkých nebo středních dávkách se neprojevovaly žádné účinky související s léčbou na implantační ztráty. Hodnota NOAEL byla spojována s maternálními plazmatickými expozicemi (AUC) přibližně 9krát vyššími, než je předpokládaná expozice u člověka při dávce 25 mg/kg/den.

U potkanů byla provedena studie prenatálního a postnatálního vývoje při dávkách 75, 150 nebo 250 mg/kg/den. Při dávkách ≥ 150 mg/kg/den byl u potomstva pozorován snížený růst, opožděné pohlavní zrání, změny chování (snížená aktivita) a nežádoucí účinky na vývoj samčích pohlavních orgánů (malá varlata u dospělých potomků) a na fertilitu. Hodnota NOAEL byla spojována s plazmatickými expozicemi kanabidiolu u matek přibližně 5krát vyššími než u člověka při dávce 25 mg/kg/den.

Toxicita u mláďat

U mláďat potkanů vedlo podávání kanabidiolu po dobu 10 týdnů (subkutánní dávky 0 nebo 15 mg/kg ve 4-6. postnatální den [PND] následované perorálním podáváním dávky 0, 100, 150 nebo 250 mg/kg v 7-77. PND) ke zvýšení tělesné hmotnosti, opožděnému pohlavnímu zrání u samců, neurobehaviorálním účinkům, zvýšené minerální denzitě kostí a vakuolizaci hepatocytů. Dávka, při které nebyl zaznamenán žádný škodlivý účinek, nebyla stanovena. Nejnížší dávka způsobující vývojovou toxicitu u mláďat potkanů (15 mg/kg subkutánně/100 mg/kg perorálně) byla spojována s expozicemi kanabidiolu (AUC) přibližně 8krát vyššími než u člověka při dávce 25 mg/kg/den.

V jiné studii byl kanabidiol podáván mláďatům potkanů od PND 4-21 (jako subkutánní injekce) a od PND 22-50 (jako intravenózní injekce). NOAEL ve výši 15 mg/kg/den byla stanovena.

Zneužívání

Studie hodnotící zneužívání léků na zvířatech ukazují, že kanabidiol nevyvolává odpovědi v chování podobné kanabinoidům, včetně generalizace na delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) v jedné lékové diskriminační studii. Kanabidiol také nevede k auto-aplikaci u zvířat, což naznačuje, že nevyvolává odměňující účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Čištěný sezamový olej
Bezvodý ethanol
Sukralóza (E 955)
Jahodové aroma (obsahuje benzylalkohol)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Spotřebujte do 12 týdnů od prvního otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla (třídy III) s dětským bezpečnostním a šroubovacím uzávěrem (polypropylenovým) garantujícím neporušenost obalu.

Pro Epidyolex 100 mg/ml perorální roztok jsou dostupné následující velikosti balení:

100 ml (1 × 100ml lahvička) s 2 × 5ml a 2 × 1ml kalibrovanou stříkačkou pro perorální podání (HDPE píst a polypropylenový válec) a dvěma adaptéry na lahvičku (LDPE).

300 ml (3 × 100ml lahvička) s 2 × 5ml a 2 × 1ml kalibrovanou stříkačkou pro perorální podání (HDPE píst a polypropylenový válec) a třemi adaptéry na lahvičku (LDPE).

5ml stříkačky mají stupnici dělenou po 0,1 ml a 1ml stříkačky mají stupnici dělenou po 0,05 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Lze používat nazogastrické sondy ze silikonu o délce větší než 50 cm a maximálně 125 cm a o průměru větším než 5 Fr a maximálně 12 Fr. Je třeba se vyhnout použití nazogastrických sond ze silikonu o délce 50 cm nebo kratších a o průměru menším než 5 Fr. Lze používat gastrické sondy ze silikonu o délce 0,8 až 4 cm a o průměru 12 až 24 Fr. Nemají se používat sondy z polyvinylchloridu a polyuretanu.

Po podání je třeba sondu pro enterální výživu nejméně jednou propláchnout vodou o pokojové teplotě. Je-li podáváno více léčivých přípravků než jeden, je třeba sondu propláchnout mezi podáním jednotlivých léčivých přípravků. Doporučuje se, aby proplachovací objem odpovídal přibližně 5násobku plnicího objemu sondy (minimálně 3 ml u nejkratších/nejužších sond až po maximálně 20 ml u nejdelších/nejširších sond). U pacientů s omezením příjmu tekutin může být nutné proplachovací objem upravit.

Enterální sondy s konektory ENFit® vyžadují použití stříkaček a adaptérů na lahvičku kompatibilních s konektory ENFit. Pro dosažení maximální přesnosti dávky se mají u dávek ≤ 1 ml používat 1ml stříkačky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1389/001
EU/1/19/1389/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 26. července 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Smallepad 32, 3811MG, Amersfoort
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Perorální roztok – Krabička obsahující 100 ml (1 x 100ml lahvička) perorálního roztoku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Epidyolex 100 mg/ml perorální roztok
cannabidiolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje cannabidiolum 100 mg.

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje čištěný sezamový olej, ethanol a jahodové aroma (obsahuje benzylalkohol).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

Jedna 100ml lahvička

Dvě 1ml stříkačky pro perorální podání s adaptérem na lahvičku

Dvě 5ml stříkačky pro perorální podání s adaptérem na lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Nepoužité množství přípravku zlikvidujte za 12 týdnů po prvním otevření.

Datum prvního otevření:

___ / ___ / ___

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1389/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

epidyolex

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Perorální roztok – Krabička obsahující 300 ml (3 x 100ml lahvička) perorálního roztoku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Epidyolex 100 mg/ml perorální roztok
cannabidiolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje cannabidiolum 100 mg.

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje čištěný sezamový olej, ethanol a jahodové aroma (obsahuje benzylalkohol).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

3 × 100ml lahvička

Dvě 1ml stříkačky pro perorální podání s adaptérem na lahvičku

Dvě 5ml stříkačky pro perorální podání se 2 adaptéry na lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Nepoužité množství přípravku zlikvidujte za 12 týdnů po prvním otevření.

Datum prvního otevření:

___ / ___ / ___

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1389/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

epidyolex

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Epidyolex 100 mg/ml perorální roztok
cannabidiolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje cannabidiolum 100 mg.

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje čištěný sezamový olej, ethanol a jahodové aroma (obsahuje benzylalkohol).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Nepoužité množství přípravku zlikvidujte za 12 týdnů po prvním otevření.

Datum prvního otevření:

___/___/___

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1389/001 (balení s 1 × 100ml lahvičkou)
EU/1/19/1389/002 (balení s 3 × 100ml lahvičkou)

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Epidyolex 100 mg/ml perorální roztok cannabidiolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Epidyolex a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Epidyolex užívat
3. Jak se přípravek Epidyolex užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Epidyolex uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Epidyolex a k čemu se používá

Epidyolex obsahuje kanabidiol, lék, který se používá k léčbě epilepsie, což je onemocnění projevující se epileptickými záchvaty nebo záchvaty křečí.

Epidyolex se používá v kombinaci s klobazamem nebo bez klobazamu a s jinými antiepileptiky k léčbě záchvatů, ke kterým dochází při dvou vzácně se vyskytujících onemocněních nazývaných syndrom Dravetové a Lennoxův-Gastautův syndrom. Přípravek se používá u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let.

Epidyolex se také používá v kombinaci s jinými antiepileptiky k léčbě záchvatů, ke kterým dochází při genetické poruše zvané komplex tuberózní sklerózy (TSC). Lze jej použít u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Epidyolex užívat

Neužívejte přípravek Epidyolex

- jestliže jste alergický(á) na kanabidiol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže lékař určí, že máte abnormální jaterní krevní testy.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Epidyolex se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) jaterní potíže, protože může být nutné, aby Vám lékař dávku přípravku Epidyolex změnil, nebo může lékař rozhodnout, že přípravek Epidyolex pro Vás není vhodný.
Lékař Vám může před zahájením užívání tohoto přípravku provést krevní testy pro kontrolu funkce jater, protože Epidyolex může způsobovat jaterní problémy. Jestliže játra nefungují správně, bude možná nutná léčbu ukončit.

- jestliže zaznamenáte neobvyklé změny nálady nebo chování nebo se u Vás objeví myšlenky na sebeopoškození nebo sebevraždu, **kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice** (viz bod 4).
- Epidyolex může způsobovat ospalost. Neřid'te dopravní prostředky, neobsluhujte stroje ani neprovádějte činnosti, které vyžadují Vaši pozornost a plnou kontrolu, jako např. jízda na kole, dokud nebudete vědět, jak na Vás přípravek Epidyolex působí.
- jestliže jste náhle přestal(a) přípravek Epidyolex užívat (viz bod 3).
- jestliže se Vaše záchvaty vyskytují častěji nebo jestliže u Vás dojde během užívání přípravku Epidyolex k těžkému záchvatu, **kontaktujte svého lékaře nebo jděte rovnou do nemocnice.**
- jestliže zaznamenáte úbytek tělesné hmotnosti nebo nejste schopni/schopna přibrat. Váš lékař bude sledovat vaši tělesnou hmotnost a vyhodnotí, zda máte v léčbě přípravkem Epidyolex pokračovat.

Děti a dospívající

Epidyolex se nedoporučuje podávat dětem mladším 2 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Epidyolex

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Užívání přípravku Epidyolex s určitými dalšími léčivými přípravky může způsobovat nežádoucí účinky, ovlivňovat působení dalších léčivých přípravků nebo ovlivňovat působení přípravku Epidyolex. Nezačínějte nebo nepřestávejte užívat další léčivé přípravky, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Uvědomte svého lékaře, jestliže užíváte některé z následujících léků, protože může být nutné jejich dávku upravit:

- další přípravky k léčbě epilepsie, např. karbamazepin, klobazam, lamotrigin, lorazepam, fenytoin, stiripentol a valproát, které se používají k léčbě záchvatů
- další přípravky k léčbě TSC, včetně everolimu nebo takrolimu
- přípravky k léčbě gastroezofageálního refluxu (pálení žáhy nebo návrat kyselého žaludečního obsahu), např. omeprazol
- mitotan (přípravek používaný k léčbě nádorů nadledvin)
- morfium nebo diflunisal (přípravky používané k léčbě bolesti)
- efavirenz (přípravek používaný k léčbě HIV/AIDS)
- theofylin (přípravek používaný k léčbě astmatu)
- kofein (přípravek používaný u dětí, které mají potíže s dýcháním)
- propofol (anestetikum používané u pacientů podstupujících chirurgický výkon)
- simvastatin, fenofibrát, gemfibrozil (přípravky používané ke snížení hladiny cholesterolu/tuků)
- enzalutamid (přípravek k léčbě karcinomu prostaty)
- bupropion (přípravek, který pomáhá s odvykáním kouření nebo při léčbě obezity)
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné úzkosti)
- přípravky určené k léčbě bakteriálních infekcí, např. rifampin, klarithromycin a erythromycin.

Přípravek Epidyolex s jídlem

Vždy užívejte přípravek Epidyolex podle pokynů svého lékaře a důsledně, buď stále s jídlem nebo bez jídla, včetně pokrmů s vysokým obsahem tuku (např. ketogenní dieta). Pokud užíváte přípravek Epidyolex s jídlem, je potřeba ho, pokud je to možné, užívat s podobným typem jídla (např. s podobným obsahem tuku). (Viz také bod 3. Jak se přípravek Epidyolex užívá).

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Během těhotenství nemáte přípravek Epidyolex užívat, pokud lékař neusoudí, že jeho přínos převáží nad jeho potenciálními riziky.

Během užívání přípravku Epidyolex nekojte, protože přípravek Epidyolex pravděpodobně přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Poradte se se svým lékařem o řízení dopravních prostředků a obsluze strojů nebo o dětských aktivitách, jako je jízda na kole nebo jiné sporty, protože po užití tohoto přípravku se můžete cítit ospalý(á).

Neřídte dopravní prostředky, neobsluhujte stroje, ani neprovádějte činnosti, které vyžadují Vaši pozornost a plnou kontrolu, dokud nezjistíte, zda Vaše schopnost provádět tyto činnosti není narušena.

Přípravek Epidyolex obsahuje sezamový olej, alkohol (ethanol), jahodové aroma (obsahuje benzylalkohol).

Epidyolex obsahuje čištěný sezamový olej, který může vzácně způsobovat závažné alergické reakce.

Jeden ml přípravku Epidyolex obsahuje 79 mg ethanolu, což odpovídá 10 % v/v bezvodého ethanolu, tj. až 691,3 mg ethanolu v maximální jednotlivé dávce přípravku Epidyolex (12,5 mg/kg) u dospělého s tělesnou hmotností 70 kg (9,9 mg ethanolu/kg). U dospělého s tělesnou hmotností 70 kg to odpovídá 17 ml piva nebo 7 ml vína v jedné dávce. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Tento přípravek obsahuje 0,0003 mg/ml benzylalkoholu, což odpovídá 0,0026 mg v maximální dávce přípravku Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg v jedné dávce u dospělého s tělesnou hmotností 70 kg). Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez porady s lékařem nebo lékárníkem.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud máte onemocnění ledvin nebo jater, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Epidyolex užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Epidyolex je perorální roztok (tekutina určená k podání ústy). Lékař a lékárník Vám sdělí, kolik (počet ml) přípravku Epidyolex máte denně užívat, kolikrát denně ho máte užívat a kterou stříkačku máte pro svou dávku použít (1ml nebo 5ml).

Lékař Vám dávku vypočítá podle Vaší tělesné hmotnosti. Je možné, že začnete s nízkou dávkou, kterou Vám lékař bude postupně časem zvyšovat. Pokud si nejste jistý(á) svou dávkou nebo pokud se domníváte, že je třeba dávku změnit, obraťte se na svého lékaře.

Užívání přípravku Epidyolex s jídlem může zvýšit množství léku, které Vaše tělo přijímá. Pokud je to možné, pokuste se užívat přípravek Epidyolex stále stejně buď s jídlem nebo bez něj, a v souladu se svým denním režimem, abyste pokaždé docílil(a) stejného účinku. Pokud užíváte přípravek Epidyolex s jídlem, je třeba ho, pokud je to možné, užívat s podobným typem jídla (např. s podobným obsahem tuku).

V případě potřeby lze přípravek Epidyolex podávat nazogastrickou sondou (zavedenou nosem do žaludku) nebo gastrostomickou sondou (zavedenou skrz břišní stěnu do žaludku). Váš lékař Vám vysvětlí, jak při tom postupovat. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže máte potíže s játry, sdělte to svému lékaři, protože může být nutné, aby Vám lékař dávku upravil.

Nesnižujte dávku přípravku ani nepřestávejte tento přípravek užívat, pokud Vám to nenařídí lékař.

Návod k perorálnímu podání (podání ústy) přípravku Epidyolex

Balení s 1 lahvičkou obsahuje následující součásti:

- lahvičku s perorálním roztokem přípravku Epidyolex
- plastový sáček obsahující dvě 1ml stříkačky pro perorální podání a adaptér na lahvičku
- plastový sáček obsahující dvě 5ml stříkačky pro perorální podání a adaptér na lahvičku

Balení s 3 lahvičkami obsahuje následující součásti:

- tři lahvičky s perorálním roztokem přípravku Epidyolex
- plastový sáček obsahující dvě 1ml stříkačky pro perorální podání a adaptér na lahvičku
- plastový sáček obsahující dvě 5ml stříkačky pro perorální podání a 2 adaptéry na lahvičku

Do balení je přiložena jedna náhradní stříkačka od každé velikosti pro případ, že se první stříkačka poškodí nebo ztratí. U balení se 3 lahvičkami jsou potřeba všechny tři adaptéry z obou balení stříkaček.



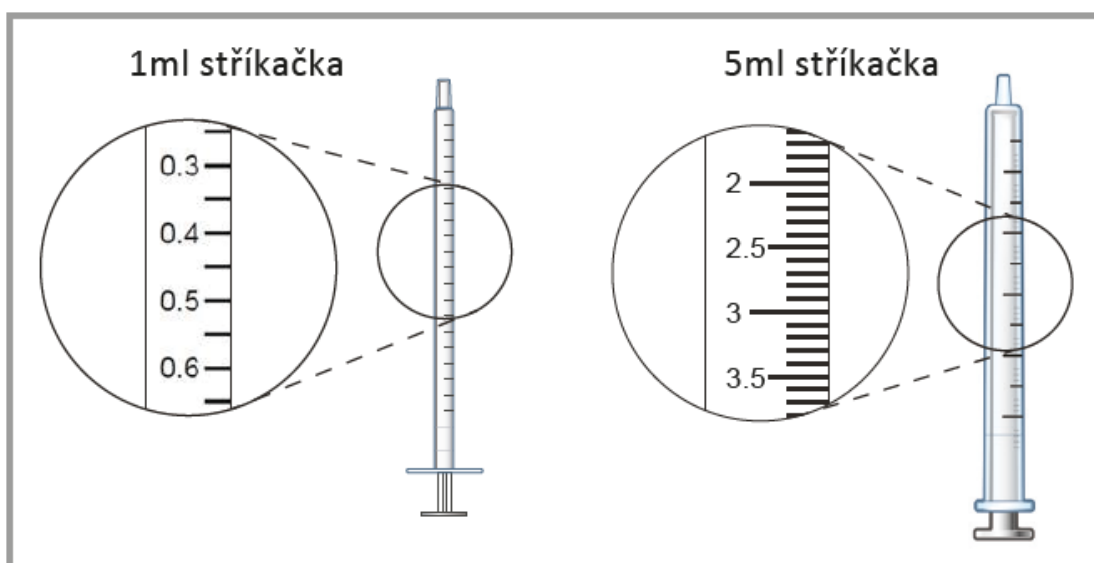
Výše uvedený obrázek slouží pouze pro ilustrační účely.

1. Otevřete sáček se správnou stříkačkou pro perorální podání k odměření Vaší dávky.

- Pokud je Vaše dávka **1 ml (100 mg) nebo nižší**, použijte menší 1ml stříkačku.
- Pokud je Vaše dávka **vyšší než 1 ml (100 mg)**, použijte větší 5ml stříkačku.
- Pokud je Vaše dávka **vyšší než 5 ml (500 mg)**, musíte použít větší 5ml stříkačku více než jednou. V tom případě dávejte pečlivý pozor na to, kolikrát jste stříkačku naplnil(a) (např. označením každé jednotlivé 5ml dávky), abyste užil(a) správnou dávku.

Je důležité, abyste pro odměření své dávky použil(a) správnou stříkačku pro perorální podání. Lékař nebo lékárník Vám podle předepsané dávky sdělí, kterou stříkačku máte použít.

Podle pokynů lékaře či lékárníka je třeba zlikvidovat sáček s dalšími stříkačkami a adaptérem, jestliže Vám lékař nebo lékárník neřekne, abyste si ponechal(a) obě stříkačky, dokud nebude dosaženo Vaší konečné dávky. Pokud Vám bylo předepsáno balení se 3 lahvičkami, ponechte si všechny tři adaptéry.



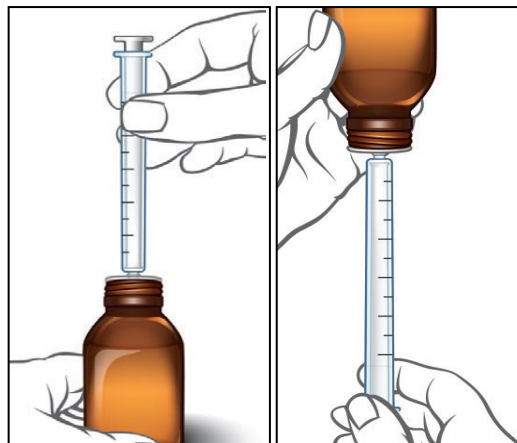
2. Sejměte dětský bezpečnostní uzávěr na lahvičce stlačením uzávěru dolů a současným otáčením proti směru hodinových ručiček.



3. Do hrdla lahvičky pevně zatačte adaptér na lahvičku a ujistěte se, že je úplně zasunutý. Pokud není adaptér úplně zasunutý, může se uvolnit a způsobit udušení.

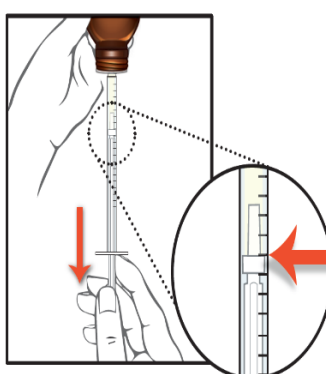


4. Zasuňte hrot správné stříkačky pro perorální podání do adaptéru na lahvičce a lahvičku s takto umístěnou stříkačkou pro perorální podání otočte dnem vzhůru.

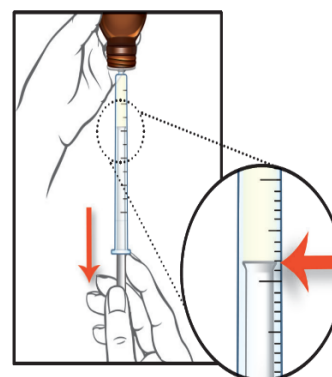


5. Pomalým vytahováním pístu stříkačky natáhněte potřebný objem (počet ml) roztoku do stříkačky. Vyrovnajte konec pístu se značkou požadovaného objemu, jak je znázorněno na obrázku vedle.

Jestliže je ve stříkačce vzduchová bublina, vytlačte tekutinu zpět do lahvičky, kterou stále držte dnem vzhůru, a opakujte krok 5, dokud vzduchová bublina nezmizí.

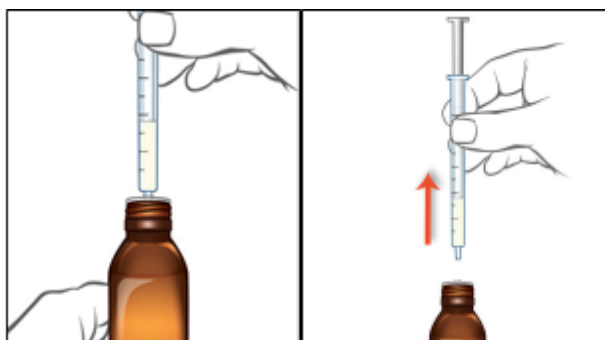


1ml stříkačka



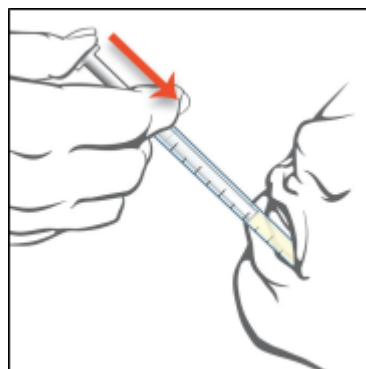
5ml stříkačka

6. Otočte lahvičku dnem dolů a opatrně vyjměte stříkačku pro perorální podání z adaptéru.



7. Vložte hrot stříkačky pro perorální podání do úst směrem k tváři a jemným stlačením pístu lék aplikujte. Nestlačujte píst silou ani nesměřujte lék do zadní části úst nebo do krku.

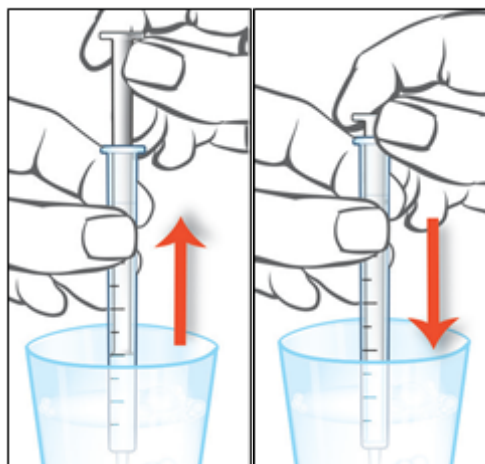
Je-li dávka vyšší než 5 ml, podejte zbývající dávku pomocí 5ml stříkačky pro perorální podání opakováním kroků 4 až 7.



8. Pevně našroubujte dětský bezpečnostní uzávěr otáčením ve směru hodinových ručiček zpět na lahvičku – adaptér z lahvičky nemusíte vyjímat, uzávěr lze zavřít i s ním.



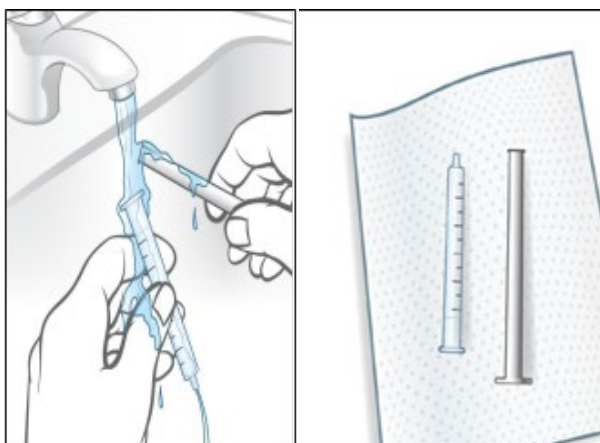
9. Napusťte do skleničky teplou mýdlovou vodu a umyjte v ní stříkačku pro perorální podání tak, že budete vodu natahovat a vytlačovat pomocí pístu.



10. Vyjměte píst z válce stříkačky a obě části opláchněte pod tekoucí vodou. Stříkačku pro perorální podání nedávejte do myčky nádobí.

Z obou částí oklepejte zbývající vodu a nechte je uschnout na vzduchu do příštího použití. Před dalším použitím se ujistěte, že je stříkačka pro perorální podání úplně suchá, protože pokud by se voda dostala do lahvičky, roztok by se mohl zakalít.

Jestliže se roztok v lahvičce zakalí, nezmění to jeho účinnost. Pokračujte v obvyklém užívání přípravku.



Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě užili více přípravku Epidyolex, než jste měli

Jestliže jste mohl(a) užít více přípravku Epidyolex, než jste měl(a), sdělte to ihned svému lékaři nebo lékárníkovi nebo kontaktujte pohotovost nejbližší nemocnice a přípravek si vezměte s sebou.

K známkám užití většího množství přípravku Epidyolex, než bylo stanoveno, patří průjem a ospalost.

Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě zapomněli užít přípravek Epidyolex

Jestliže jste zapomněl(a) dávku přípravku užít, nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Další dávku užíjte v obvyklou dobu. Jestliže jste vynechal(a) více dávek, porad'te se prosím se svým lékařem, jakou správnou dávku užít.

Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě přestali užívat přípravek Epidyolex

Nesnižujte dávku přípravku ani nepřestávejte přípravek Epidyolex užívat, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem. Náhlé ukončení této léčby by mohlo zvýšit počet Vašich záchvatů. Lékař Vám vysvětlí, jak přípravek Epidyolex postupně vysazovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky mohou být **velmi závažné**:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 ze 100 osob):

- Vysoké hladiny jaterní enzymů (zvýšení aminotransferáz) zjištěné v krevních testech u pacientů užívajících přípravek Epidyolex, které mohou být známkou poškození jater.

Nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“ (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- U pacientů užívajících tento přípravek se mohou objevovat myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Jestliže se u Vás tyto myšlenky objeví, kontaktujte svého lékaře.

Při užívání tohoto přípravku se u Vás mohou objevit následující nežádoucí účinky. Pokud zaznamenáte kterékoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pocit ospalosti
- průjem
- snížení chuti k jídlu
- horečka
- zvracení
- pocit únavy

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 ze 100 osob):

- epileptické záchvaty
- špatná nálada (podrážděnost, agresivita)
- vyrážka
- nedostatek energie
- kašel
- zápal plic
- úbytek tělesné hmotnosti
- nevolnost
- infekce močových cest

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Epidyolex uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Jestliže máte v lahvičce zbývající roztok déle než 12 týdnů po prvním otevření, nepoužívejte jej.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Epidyolex obsahuje

- Léčivou látkou je cannabidiolum. Jeden ml perorálního roztoku obsahuje cannabidiolum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou čištěný sezamový olej, bezvodý ethanol, sukralóza a jahodové aroma (obsahuje benzylalkohol) (viz bod 2).

Jak přípravek Epidyolex vypadá a co obsahuje toto balení

Epidyolex je čirý, bezbarvý až žlutý perorální roztok. Je dodáván v lahvičce z hnědého skla s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem.

Pro přípravek Epidyolex jsou dostupné následující velikosti balení:

100 ml (1 × 100ml lahvička) s 2 × 5ml a 2 × 1ml kalibrovanou stříkačkou pro perorální podání a dvěma adaptéry na lahvičku.

300 ml (3 × 100ml lahvička) s 2 × 5ml a 2 × 1ml kalibrovanou stříkačkou pro perorální podání a třemi adaptéry na lahvičku.

5ml stříkačky mají stupnici s dílky po 0,1 ml a 1ml stříkačky stupnici s dílky po 0,05 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irsko
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Výrobce

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Smallepad 32, 3811MG, Amersfoort
Nizozemsko
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +31 207176898	Lietuva Tel: +353 1 968 1631
България Тел.: +353 1 968 1631	Luxembourg/Luxemburg Tél/Tel: +31 207176898
Česká republika Tel: +353 1 968 1631	Magyarország Tel.: +353 1 968 1631
Danmark Tlf: +45 69918419	Malta Tel: +353 1 968 1631
Deutschland Tel: +49(0)3022957821	Nederland Tel: +31 207176898
Eesti Tel: +353 1 968 1631	Norge Tlf: +353 1 968 1631
Ελλάδα Τηλ: +353 1 968 1631	Österreich Tel: +353 1 968 1631
España Jazz Pharmaceuticals Iberia, S.L. Tel: +34 914142493	Polska Tel.: +353 1 968 1631

France Exploitant : Jazz Pharmaceuticals France SAS Tél: +33 176728925	Portugal Tel: +351 308805626
Hrvatska Tel: +353 1 968 1631	România Tel: +353 1 968 1631
Ireland Tel: +353 1 968 1631	Slovenija Tel: +353 1 968 1631
Ísland Sími: +353 1 968 1631	Slovenská republika Tel: +353 1 968 1631
Italia Jazz Healthcare Italy S.r.l. Tel: +39 (0)800959164	Suomi/Finland Puh/Tel: +353 1 968 1631
Κύπρος Τηλ: +353 1 968 1631	Sverige Tel: +46 406688521
Latvija Tel: +353 1 968 1631	

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.