

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epidyolex 100 mg/ml, drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml drank bevat 100 mg cannabidiol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml drank bevat:

79 mg watervrije ethanol

736 mg geraffineerde sesamololie

0,0003 mg benzylalcohol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, kleurloze tot gele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epidyolex is geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut-syndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS) in combinatie met clobazam bij patiënten van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Epidyolex moet worden opgestart en opgevolgd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van epilepsie.

Dosering

De aanbevolen startdosis cannabidiol is 2,5 mg/kg tweemaal daags (5 mg/kg/dag) gedurende één week. Na één week moet de dosis worden verhoogd tot een onderhoudsdosis van 5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag). Op basis van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid kan elke dosis wekelijks met 2,5 mg/kg tweemaal daags (5 mg/kg/dag) worden verhoogd tot een maximaal aanbevolen dosis van 10 mg/kg tweemaal daags (20 mg/kg/dag).

Bij een hogere dosis dan 10 mg/kg/dag (tot aan de maximaal aanbevolen dosis van 20 mg/kg/dag) moet rekening worden gehouden met de individuele voordelen en risico's en moet het volledige monitoringsschema gevolgd worden (zie rubriek 4.4).

Elke doos Epidyolex bevat:

- twee doseerspuiten van 1 ml met schaalverdeling in stappen van 0,05 ml (elke stap van 0,05 ml komt overeen met 5 mg cannabidiol)
- twee doseerspuiten van 5 ml met schaalverdeling in stappen van 0,1 ml (elke stap van 0,1 ml komt overeen met 10 mg cannabidiol)

Als de berekende dosis 100 mg (1 ml) of minder bedraagt, moet de kleinste doseerspuit voor orale toediening van 1 ml worden gebruikt.

Als de berekende dosis meer bedraagt dan 100 mg (1 ml), moet de grootste doseerspuit voor orale toediening van 5 ml worden gebruikt.

De berekende dosis moet worden afgerond op de dichtstbij gelegen stap.

Stopzetting

Als cannabidiol moet worden gestaakt, moet de dosis geleidelijk worden verminderd. In klinische onderzoeken werd cannabidiol gestaakt door de dosis gedurende 10 dagen met circa 10% per dag te verminderen (zie rubriek 4.4). Een snellere of tragere neerwaartse titratie kan vereist zijn, zoals klinisch geïndiceerd, naar inzicht van de voorschrijver.

Vergeten doses

Indien een of meerdere doses zijn vergeten, moeten de vergeten doses niet worden ingehaald. De dosering moet worden hervat volgens het bestaande behandelingschema. Indien de doses van meer dan 7 dagen zijn vergeten, moet de titratie tot de therapeutische dosis opnieuw worden uitgevoerd.

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

De veiligheid en werkzaamheid van cannabidiol bij patiënten van ≥ 65 jaar zijn niet vastgesteld.

In het algemeen moet voorzichtigheid worden betracht bij de dosisselectie voor oudere patiënten. Meestal wordt gestart aan de onderkant van het dosisbereik, gezien de hogere frequentie van een verminderde lever-, nier- of hartfunctie, en een gelijktijdige aandoening of andere gelijktijdige therapie (zie rubriek 4.4 onder hepatocellulair letsel en rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Cannabidiol kan zonder dosisaanpassing worden toegediend aan patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Er is geen ervaring met patiënten met nierfalen. Het is niet bekend of cannabidiol dialyseerbaar is.

Leverfunctiestoornis

Cannabidiol kan zonder dosisaanpassing worden toegediend aan patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A).

Betracht voorzichtigheid bij patiënten met een matige (Child-Pugh B) of ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis wordt een lagere startdosis aanbevolen. De dosistitratie moet volgens de onderstaande tabel worden uitgevoerd.

Tabel 1: Dosisaanpassingen bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis

Leverfunctiestoornis	Startdosis	Onderhoudsdosis	Maximaal aanbevolen dosis
Matig	1,25 mg/kg tweemaal daags (2,5 mg/kg/dag)	2,5 mg/kg tweemaal daags (5 mg/kg/dag)	5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag)
Ernstig	0,5 mg/kg tweemaal daags (1 mg/kg/dag)	1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag)	2 mg/kg tweemaal daags (4 mg/kg/dag)*

* Hogere doses cannabidiol kunnen worden overwogen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wanneer de mogelijke voordelen groter zijn dan de risico's.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van cannabidiol bij kinderen in de leeftijd tot 6 maanden.

De veiligheid en werkzaamheid van cannabidiol bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Dosisaanpassingen van andere geneesmiddelen die in combinatie met cannabidiol worden gebruikt
Een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten die gelijktijdig anti-epileptica (AED's) nemen, moet evalueren of dosisaanpassingen van cannabidiol of van het (de) gelijktijdige geneesmiddel(en) vereist zijn om in te spelen op mogelijke geneesmiddelinteracties (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Voedsel kan de cannabidiol-concentratie doen stijgen. Daarom moet het gebruik steeds op dezelfde manier gebeuren: met of zonder voedsel, met inbegrip van het ketogene dieet (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor sesamolie of voor een van de andere in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een verhoging van de transaminasewaarden van meer dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) en een verhoging van het bilirubinegehalte van meer dan 2 keer de ULN (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hepatocellulair letsel

Cannabidiol leidt tot verhoging van de transaminasewaarden in de lever (alanineaminotransferase [ALAT] en/of aspartaataminotransferase [ASAT]) ten gevolge van de dosis (zie rubriek 4.8). De verhoging treedt meestal op in de eerste twee maanden na aanvang van de behandeling. Er zijn echter gevallen waargenomen waarbij de verhoging tot 18 maanden na aanvang van de behandeling optrad, in het bijzonder bij patiënten die gelijktijdig valproaat gebruikten.

In klinische onderzoeken trad de meerderheid van de ALAT-verhogingen op bij patiënten die gelijktijdig valproaat gebruikten. Gelijktijdig gebruik van clobazam leidde ook tot een hogere incidentie van verhoogde transaminasewaarden, maar in mindere mate dan valproaat. Indien verhoging van de transaminasewaarden optreedt, moet dosisaanpassing of stopzetting van valproaat of dosisaanpassing van clobazam worden overwogen.

In circa twee derde van de gevallen werden de verhoogde transaminasenwaarden verlaagd door cannabidiol stop te zetten of cannabidiol en/of gelijktijdig valproaat te verminderen. In circa een derde van de gevallen werden de verhoogde transaminasenwaarden verlaagd tijdens de voortgezette behandeling met cannabidiol, zonder dosisverlaging.

Bij patiënten die bij de baseline transaminasenwaarden hadden die boven de ULN lagen, trad tijdens de inname van cannabidiol vaker een verhoging van de transaminasenwaarden op. Bij sommige patiënten zorgde een synergistisch effect van gelijktijdige behandeling met valproaat op verhoogde transaminasenwaarden bij de baseline voor een hoger risico van verhoging van de transaminasenwaarden.

Bij een niet-gecontroleerde studie met patiënten met een andere, niet-epileptische indicatie, hadden 2 oudere patiënten te maken met een verhoging van het gehalte alkalische fosfatase van meer dan 2 keer de ULN in combinatie met verhoogde transaminasenwaarden. De verhogingen werden opgelost na stopzetting van cannabidiol.

Monitoring

In het algemeen is een verhoging van de transaminasenwaarden van meer dan 3 keer de ULN in aanwezigheid van een verhoging van bilirubine zonder alternatieve verklaring, een belangrijke voorspeller van ernstig leverletsel. De vroege identificatie van verhoogde transaminasenwaarden kan het risico van een ernstige uitkomst verminderen. Patiënten die bij baseline verhoogde transaminasenwaarden hebben van meer dan 3 keer de ULN of een verhoging van bilirubine van meer dan 2 keer de ULN, moeten voorafgaand aan de aanvang van de cannabidiol-behandeling worden beoordeeld.

Voordat de cannabidiol-behandeling wordt gestart, moeten de gehalten aan transaminasen (ALAT en ASAT) en totaal bilirubine in serum worden gemeten.

Routinematige monitoring

1 maand, 3 maanden en 6 maanden na aanvang van de behandeling met cannabidiol en daarna regelmatig of op klinische indicatie, moeten de gehalten aan transaminasen en totaal bilirubine in serum worden gemeten.

Bij veranderingen in de cannabidiol-dosis boven 10 mg/kg/dag of veranderingen in geneesmiddelen (dosisaanpassingen of toevoegingen) waarvan bekend is dat ze van invloed zijn op de lever, moet dit monitoringsschema opnieuw opgestart worden.

Intensievere monitoring

Bij patiënten bij wie ALAT- of ASAT-verhogingen werden geïdentificeerd bij de baseline en patiënten die valproaat gebruiken, moeten 2 weken, 1 maand, 2 maanden, 3 maanden en 6 maanden na aanvang van de behandeling met cannabidiol en daarna periodiek of op klinische indicatie de gehalten aan transaminasen en totaal bilirubine in serum worden gemeten. Bij veranderingen in de cannabidiol-dosis boven 10 mg/kg/dag of veranderingen in geneesmiddelen (dosisaanpassingen of toevoegingen) waarvan bekend is dat ze van invloed zijn op de lever, moet dit monitoringsschema opnieuw opgestart worden.

Als een patiënt klinische verschijnselen of symptomen ontwikkelt die op een gestoorde leverfunctie kunnen wijzen, moeten de transaminasenwaarden en het totaal bilirubine in serum onmiddellijk worden gemeten en moet de behandeling met cannabidiol worden onderbroken of zo nodig gestaakt. Cannabidiol moet worden gestaakt bij patiënten met een verhoging van de transaminasenwaarden van meer dan 3 keer de ULN en een verhoging van het bilirubinegehalte van meer dan 2 keer de ULN. Ook bij patiënten met aanhoudend verhoogde transaminasenwaarden van meer dan 5 keer de ULN moet de behandeling worden gestaakt. Patiënten met een langdurige verhoging van de transaminasenwaarden in serum moeten op andere mogelijke oorzaken worden beoordeeld. Overweeg dosisaanpassing van eventueel gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze effect hebben op de lever (bijv. valproaat en clobazam) (zie rubriek 4.5).

Somnolentie en sedatie

Cannabidiol kan somnolentie en sedatie veroorzaken, wat vaker vroeg in de behandeling voorkomt en bij een voortgezette behandeling kan afnemen. De incidentie was hoger bij patiënten die gelijktijdig clobazam gebruikten (zie rubriek 4.5 en 4.8). Andere onderdrukkers van het CZS, waaronder alcohol, kunnen het effect van somnolentie en sedatie versterken.

Toegenomen frequentie van aanvallen

Net als bij andere AED's kan er tijdens de behandeling met cannabidiol een klinisch relevante toename in de frequentie van aanvallen optreden. Indien de voordelen niet opwegen tegen de risico's is het mogelijk noodzakelijk de dosis van cannabidiol en/of gelijktijdige AED's aan te passen of cannabidiol stop te zetten. In de klinische fase 3-studies werd status epilepticus ongeveer even vaak waargenomen in de cannabidiol- als in de placebogroepen.

Suïcidaal gedrag en ideatie

Bij patiënten die voor verschillende indicaties met AED's werden behandeld, zijn suïcidaal gedrag en ideatie gemeld. Uit een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met AED's is een licht verhoogd risico van suïcidaal gedrag en ideatie gebleken. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de kans op een verhoogd risico voor cannabidiol niet uit.

Patiënten moeten op verschijnselen van suïcidaal gedrag en ideatie worden gemonitord en een passende behandeling moet worden overwogen. Patiënten en verzorgers van patiënten moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen indien verschijnselen van suïcidaal gedrag en ideatie zich voordoen.

Ethanol in de formulering

Elke ml Epidyolex bevat 79 mg ethanol. De maximaal aanbevolen enkele dosis Epidyolex (10 mg/kg) verhoogt de ethanolconcentratie in het lichaam met circa 13 mg/l. Bij een volwassene van 70 kg staat dit gelijk aan 14 milliliter (ml) bier of 6 ml wijn per dosis.

De effecten van alcohol bij kinderen jonger dan 6 jaar omvatten mogelijk slaperigheid, gedragsveranderingen en een verminderd vermogen om zich te concentreren en deel te nemen aan schoolactiviteiten.

Er moet rekening worden gehouden met het alcoholgehalte bij zwangere vrouwen en hoogrisicogroepen zoals patiënten met een leveraandoening.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CYP3A4- of CYP2C19-inductoren

Als krachtige CYP3A4-inductoren (zoals carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, sint-janskruid) en/of krachtige CYP2C19-inductoren (zoals rifampicine) gelijktijdig met cannabidiol worden toegediend, kan de plasmaconcentratie van cannabidiol dalen en kan de werkzaamheid van cannabidiol afnemen. Dosisaanpassing kan nodig zijn.

UGT-remmers

Cannabidiol is een substraat voor UGT1A7, UGT1A9 en UGT2B7. Er zijn geen formele onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd voor cannabidiol in combinatie met UGT-remmers. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat het remmers zijn van deze UGT's. Dosisverlaging van cannabidiol en/of de remmer kan noodzakelijk zijn bij gecombineerd gebruik.

Gelijktijdige behandelingen met AED

De farmacokinetiek van cannabidiol is complex en kan interacties veroorzaken met de gelijktijdige behandelingen met AED's die de patiënt krijgt. Cannabidiol en/of een gelijktijdige behandeling met AED's moet daarom onder regelmatig medisch toezicht worden bijgestuurd en de patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen. Daarnaast moet overwogen worden de plasmaconcentraties te monitoren.

Het potentieel voor geneesmiddelinteracties met andere gelijktijdige AED's is geëvalueerd voor clobazam, valproaat en stiripentol bij gezonde vrijwilligers en epilepsiepatiënten. Hoewel er geen formele studies zijn uitgevoerd naar de geneesmiddelinteracties bij andere AED's, wordt het potentieel van fenytoïne en lamotrigine ingeschat op basis van *in-vitro*gegevens.

Clobazam

Wanneer cannabidiol en clobazam gelijktijdig worden toegediend, treden er bidirectionele farmacokinetische interacties op. Uit een studie met gezonde vrijwilligers bleek dat verhoogde niveaus (3- tot 4-voudig) N-desmethyloclobazam (een actieve metaboliet van clobazam) kunnen optreden bij gebruik in combinatie met cannabidiol. Waarschijnlijk wordt dit gemedieerd door CYP2C19-inhibitie. Daarnaast was er een verhoogde blootstelling aan 7-hydroxy-cannabidiol (7-OH-CBD; een actieve metaboliet van cannabidiol), waarvoor de oppervlakte onder plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) met 47% toenam (zie rubriek 5.2). Verhoogde systemische waarden van deze werkzame stoffen kunnen de farmacologische effecten versterken en bijwerkingen doen toenemen. Door een gelijktijdig gebruik van cannabidiol en clobazam stijgt de incidentie van somnolentie en sedatie in vergelijking met placebo (zie rubriek 4.4 en 4.8). Overweeg de dosis clobazam te verlagen indien somnolentie of sedatie optreedt bij een gelijktijdige toediening van clobazam en cannabidiol.

Valproaat

Door een gelijktijdig gebruik van cannabidiol en valproaat stijgt de incidentie van een verhoging van de transaminase-enzymen (zie rubriek 4.4). Het mechanisme van deze interactie is nog onbekend. Indien de transaminasewaarden klinisch significant stijgen, moet cannabidiol en/of gelijktijdig valproaat bij alle patiënten worden verminderd of stopgezet, totdat een herstel van de verhoogde transaminasewaarden wordt waargenomen (zie rubriek 4.4). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico van gelijktijdige toediening van andere hepatotoxische geneesmiddelen en cannabidiol te beoordelen (zie rubriek 4.4).

Door een gelijktijdig gebruik van cannabidiol en valproaat stijgt de incidentie van diarree en een verminderde eetlust. Het mechanisme van deze interactie is onbekend.

Stiripentol

Wanneer cannabidiol werd gecombineerd met stiripentol was er een kleine toename in de stiripentolconcentratie met 28% voor C_{max} en een toename van 55% voor AUC. De klinische relevantie daarvan is onbekend, maar de patiënt moet nauwgezet gecontroleerd worden op bijwerkingen.

Fenytoïne

De blootstelling aan fenytoïne kan worden verhoogd bij gelijktijdige toediening met cannabidiol, omdat fenytoïne grotendeels gemetaboliseerd wordt via CYP2C9, wat *in vitro* wordt geïnhibeerd door cannabidiol. Er zijn geen klinische studies uitgevoerd waarin deze interactie formeel werd onderzocht. Fenytoïne heeft een smalle therapeutische index en daarom moet de combinatie cannabidiol en fenytoïne voorzichtig worden gestart. Indien intolerantie optreedt, moet dosisverlaging van fenytoïne worden overwogen.

Lamotrigine

Lamotrigine is een substraat voor UGT-enzymen waaronder UGT2B7, die *in vitro* wordt geïnhibeerd door cannabidiol. Er zijn geen klinische studies uitgevoerd waarin deze interactie formeel werd

onderzocht. Bij gelijktijdige toediening met cannabidiol kunnen de lamotrigine-gehaltenes verhoogd zijn.

Mogelijk effect van cannabidiol op andere geneesmiddelen

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A9- en UGT2B7-substraten

*In-vitro*gegevens voorspellen geneesmiddeleninteracties met CYP1A2-substraten (bijv. theofylline, cafeïne), CYP2B6-substraten (bijv. bupropion, efavirenz), uridine 5'-difosfaat-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) (bijv. diflunisal, propofol, fenofibraat) en UGT2B7 (bijv. gemfibrozil, morfine, lorazepam) wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met cannabidiol. Daarnaast wordt verwacht dat de gelijktijdige toediening van cannabidiol klinisch significante interacties met CYP2C8-substraten (repaglinide) en CYP2C9-substraten (bijv. warfarine) veroorzaakt.

Uit *in-vitro*gegevens is gebleken dat cannabidiol CYP2C19 remt, wat kan leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van geneesmiddelen die door dit iso-enzym worden gemetaboliseerd, zoals clobazam en omeprazol. Overweeg een dosisverlaging voor gelijktijdig gebruik van gevoelige CYP2C19-substraten of geneesmiddelen met een smalle therapeutische index.

Vanwege de mogelijke remming van enzymactiviteit moet een dosisverlaging van UGT1A9-, UGT2B7-, CYP2C8- en CYP2C9-substraten worden overwogen, zoals klinisch van toepassing, als er bij gelijktijdig gebruik met cannabidiol bijwerkingen optreden. Vanwege de mogelijkheid van zowel inductie als inhibitie van enzymactiviteit moet dosisaanpassing van CYP1A2- en CYP2B6-substraten worden overwogen, zoals klinisch van toepassing.

*In-vitro*beoordeling van interactie met UGT-enzymen

Uit *in-vitro*gegevens blijkt dat cannabidiol bij klinisch relevante concentraties een omkeerbare remmer is van UGT1A9- en UGT2B7-gemedieerde activiteit. De metaboliet 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) is *in vitro* ook een remmer van UGT1A1-, UGT1A4- en UGT1A6-gemedieerde activiteit. Dosisverlaging van de substraten kan noodzakelijk zijn wanneer cannabidiol gelijktijdig wordt toegediend met substraten van deze UGT's.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van cannabidiol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg mag cannabidiol niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder duidelijk groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens over de aanwezigheid van cannabidiol of de metabolieten ervan in moedermelk, de effecten op een baby die borstvoeding krijgt of de effecten op de melkproductie.

Uit dieronderzoek zijn toxicologische veranderingen aangetoond bij zogende dieren wanneer het moederdier werd behandeld met cannabidiol (zie rubriek 5.3).

Er zijn bij mensen geen studies uitgevoerd naar de uitscheiding van cannabidiol in de moedermelk. Aangezien cannabidiol zich in hoge mate aan eiwitten bindt en waarschijnlijk vrij overgaat vanuit plasma naar de moedermelk, moet de borstvoeding als voorzorgsmaatregel worden gestaakt tijdens de behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van cannabidiol op de vruchtbaarheid bij mensen.

Bij een orale dosis van maximaal 150 mg/kg/dag cannabidiol werden geen effecten op het voortplantingsvermogen van mannetjes- of vrouwtjesratten waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cannabidiol heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat het somnolentie en sedatie kan veroorzaken (zie rubriek 4.4). Patiënten moet worden geadviseerd niet te rijden en geen machines te bedienen totdat ze voldoende ervaring hebben opgedaan om te kunnen inschatten of het middel hun vermogens aantast (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn somnolentie, verminderde eetlust, diarree, pyrexie, vermoeidheid en braken.

De meest voorkomende oorzaak van stopzetting is een verhoging van de transaminasenwaarden.

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn gemeld in placebogecontroleerde klinische studies met cannabidiol, staan in de onderstaande tabel vermeld op systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen elke frequentiegroep worden de ongewenste voorvallen op volgorde van afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 2: Bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen uit klinische onderzoeken
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Pneumonie ^a , bronchitis, nasofaryngitis, urineweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Vaak	Verhoogde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Prikkelbaarheid, insomnia, agressie, abnormaal gedrag, agitatie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Somnolentie ^a
	Vaak	Lethargie, kwijlen, tremor
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, braken
Lever- en galaandoeningen	Vaak	ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, GGT verhoogd, leverfunctietest abnormaal
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie, vermoeidheid
Onderzoeken	Vaak	Gewichtsverlies

^a Gegroepeerde termen: **Pneumonie:** Pneumonie, RSV-pneumonie, mycoplasma-pneumonie, adenoviruspneumonie, pneumonie viraal, aspiratiepneumonie; **Somnolentie:** Somnolentie, sedatie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hepatocellulair letsel

Cannabidiol leidt tot verhoging van ALAT en ASAT ten gevolge van de dosis (zie rubriek 4.4).

Bij gecontroleerde studies naar LGS en DS was de incidentie van ALAT-verhogingen van meer dan 3 keer de ULN 13% bij patiënten die met cannabidiol werden behandeld, in vergelijking met 1% van de patiënten met placebo. Bij minder dan 1% van de patiënten die met cannabidiol werden behandeld, waren de ALAT- of ASAT-waarden meer dan 20 keer de ULN. Bij patiënten die cannabidiol innamen, waren er gevallen van verhoogde transaminasewaarden die gepaard gingen met een ziekenhuisopname.

Risicofactoren voor hepatocellulair letsel

Gelijktijdig gebruik van valproaat en clobazam, dosis cannabidiol en verhoogde transaminasewaarden bij baseline

Gelijktijdig gebruik van valproaat en clobazam

Bij patiënten die met cannabidiol werden behandeld, bedroeg de incidentie van ALAT-verhogingen van meer dan 3 keer de ULN 23% bij patiënten die gelijktijdig valproaat en clobazam gebruikten, 17% bij patiënten die gelijktijdig valproaat gebruikten (zonder clobazam), 3% bij patiënten die gelijktijdig clobazam gebruikten (zonder valproaat) en 2% bij patiënten die geen van beide middelen gebruikten.

Dosis

ALAT-verhogingen van meer dan 3 keer de ULN werden gemeld bij 16% van de patiënten die cannabidiol 20 mg/kg/dag innamen, in vergelijking met 3% van de patiënten die cannabidiol 10 mg/kg/dag innamen.

Verhoogde transaminasewaarden bij baseline

Bij gecontroleerde onderzoeken (zie rubriek 5.1) met patiënten die cannabidiol 20 mg/kg/dag innamen, was de frequentie van ALAT-verhogingen van meer dan 3 keer de ULN die zich tijdens de behandeling manifesteerden, 31% (84% daarvan gebruikte valproaat) wanneer ALAT hoger was dan de ULN bij de baseline, in vergelijking met 12% (89% daarvan gebruikte valproaat) wanneer ALAT bij de baseline binnen het normale bereik lag. Vijf procent (5%) van de patiënten (allen gebruikten valproaat) die cannabidiol 10 mg/kg/dag innamen, ervoer ALAT-verhogingen van meer dan 3 keer de ULN wanneer ALAT hoger was dan de ULN bij de baseline, in vergelijking met 3% van de patiënten (allen gebruikten valproaat) bij wie ALAT bij de baseline binnen het normale bereik lag.

Somnolentie en sedatie

Bij gecontroleerde onderzoeken met cannabidiol voor LGS en DS zijn voorvallen van somnolentie en sedatie gemeld. De frequentie bij patiënten die cannabidiol 10 mg/kg/dag innamen en clobazam gebruikten, was 36%. De frequentie bij patiënten die cannabidiol 20 mg/kg/dag innamen en clobazam gebruikten, bedroeg 41%.

Gewichtsverlies

Cannabidiol kan tot gewichtsverlies leiden. Bij patiënten met LGS of DS leek er een verband te bestaan tussen het gewichtsverlies en de dosis, waarbij 19% van de patiënten op cannabidiol 20 mg/kg/dag een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ ervoer, in vergelijking met 8% van de patiënten op cannabidiol 10 mg/kg/dag. In sommige gevallen werd het gewichtsverlies als bijwerking gemeld (zie de bovenstaande tabel). Een verminderde eetlust en gewichtsverlies kunnen leiden tot een enigszins verminderde lengtegroei. Een constant gewichtsverlies/afwezigheid van gewichtstoename moet regelmatig worden gecontroleerd om te beoordelen of de behandeling met cannabidiol moet worden voortgezet.

Hematologische afwijkingen

Cannabidiol kan tot afname van hemoglobine en hematocriet leiden. Bij patiënten met LGS of DS bedroeg de gemiddelde afname in hemoglobine vanaf de baseline tot aan het einde van de behandeling $-0,37$ g/dl bij patiënten die met cannabidiol werden behandeld. Er werd ook een overeenkomstige afname in hematocriet waargenomen, met een gemiddelde verandering van $-1,4\%$ bij patiënten die met cannabidiol werden behandeld.

Tijdens de studie ontwikkelde zevenentwintig procent (27%) van de met cannabidiol behandelde patiënten een nieuwe door het laboratorium gedefinieerde anemie (gedefinieerd als een normale

hemoglobineconcentratie bij de baseline, met een op een later tijdstip gemelde waarde die lager is dan de ondergrens van de normaalwaarde).

Toename van creatinine

Cannabidiol kan tot een verhoogde serumcreatininewaarde leiden. Het mechanisme is niet vastgesteld. Bij gecontroleerde studies met gezonde volwassenen en patiënten met LGS en DS werd binnen 2 weken na aanvang van cannabidiol een toename van circa 10% in de serumcreatininewaarde waargenomen. Bij gezonde volwassenen was de toename omkeerbaar. De omkeerbaarheid is niet beoordeeld in studies met LGS en DS.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is beperkte ervaring met hogere doses dan de aanbevolen therapeutische dosis. Er is lichte tot matige diarree en somnolentie gemeld bij gezonde volwassen proefpersonen die een enkele dosis van 6.000 mg innamen. Dit staat gelijk aan een dosis van meer dan 85 mg/kg voor een volwassene van 70 kg. Deze bijwerkingen verdwenen na afronding van de studie.

Behandeling van overdosering

In het geval van overdosering moet de patiënt geobserveerd worden en moet een passende symptomatische behandeling worden toegepast, waaronder de monitoring van de vitale functies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica; ATC-code: N03AX24

Werkingsmechanisme

De exacte mechanismen waarbij cannabidiol zijn anticonvulsieve effecten bij mensen uitoefent, zijn onbekend. Cannabidiol oefent zijn anticonvulsieve effecten niet uit door interactie met cannabinoïdereceptoren. Cannabidiol vermindert de neuronale hyperexcitabiliteit door de modulatie van intracellulair calcium via G-proteïnegekoppelde receptor 55 (GPR55) en Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1)-kanalen, evenals de modulatie van adenosine-gemedieerde signalering door inhibitie van cellulaire opname van adenosine via de Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (ENT1).

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten heeft de bidirectionele farmacokinetische interactie tussen cannabidiol en clobazam een potentieel additief anticonvulsief effect, wat leidt tot verhoogde circulerende waarden van hun respectieve actieve metabolieten, 7-OH-CBD (circa 1,5-voudig) en N-CLB (circa 3-voudig) (zie rubriek 4.5, 5.1 en 5.2).

Klinische werkzaamheid

Adjuvante therapie bij patiënten met het Lennox-Gastaut-syndroom (LGS)

De werkzaamheid van cannabidiol als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut-syndroom (LGS), werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met parallelle groepen (GWPCARE3 en GWPCARE4). Elke studie bestond uit een baselineperiode van 4 weken, een titratieperiode van 2 weken en een onderhoudsperiode van 12 weken. De gemiddelde leeftijd van de studiepoulatie was 15 jaar en 94% daarvan gebruikte tijdens het onderzoek gelijktijdig 2 of meer anti-epileptica. De meest gebruikte gelijktijdige AED's (> 25% van de patiënten) in beide onderzoeken waren valproaat, clobazam, lamotrigine, levetiracetam en rufinamide. Circa 50% van de patiënten gebruikte gelijktijdig clobazam. Van de patiënten die geen clobazam gebruikten, had de meerderheid eerder clobazam gebruikt en die behandeling vervolgens stopgezet.

Het primaire eindpunt was de procentuele verandering in valaanvallen ten opzichte van de baseline per 28 dagen in de behandelperiode voor de cannabidiol-groep vergeleken met placebo. Valaanvallen werden gedefinieerd als atone aanvallen, tonische aanvallen of tonisch-klonische aanvallen die leidden of hadden kunnen leiden tot een val of letsel. De secundaire kerneindpunten waren het aandeel patiënten met een afname van ten minste 50% in de frequentie van valaanvallen, de procentuele verandering in de frequentie van totale aanvallen ten opzichte van de baseline, en de globale impressie van de verandering van de proefpersoon/verzorger (Subject/Caregiver Global Impression of Change) bij het laatste bezoek.

Er werden subgroepanalyses uitgevoerd op meerdere factoren, waaronder gelijktijdige AED's. De resultaten van de subgroepanalyse van patiënten behandeld met clobazam in vergelijking met patiënten behandeld zonder clobazam wezen erop dat er nog steeds statistische onzekerheid bestaat over het effect van een behandeling met cannabidiol bij patiënten die geen clobazam gebruiken. Voor deze populatie is de werkzaamheid niet vastgesteld.

Tabel 3 vat het primaire eindpunt samen van de procentuele afname in valaanvallen ten opzichte van de baseline, en de belangrijkste secundaire meting van het aandeel patiënten met een afname van ten minste 50% in de frequentie van valaanvallen. Daarnaast zijn er resultaten van de subgroepanalyse voor deze uitkomstmaten bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met clobazam.

Tabel 3: Primaire en belangrijkste secundaire uitkomstmaten ($\geq 50\%$ respons) en subgroepanalyse in LGS-studies

		Totaal	N	Subgroep met clobazam	N
VALAANVALLEN PER 28 DAGEN					
Procentuele afname ten opzichte van baseline^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg/dag	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg/dag	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg/dag	43,9%	86	62,4%	42
Vershil of procentuele afname in vergelijking met placebo (95% BI), p-waarde^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/dag	19,2 (7,7; 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%, 49,2%) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/dag	21,6 (6,7; 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%, 66,8%) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/dag	17,2 (4,1; 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%, 59,6%) p < 0,0001 ^c	
AFNAME VAN $\geq 50\%$ IN VALAANVALLEN (RESPONSANALYSE)					
Percentage met $\geq 50\%$ respons, p-waarde^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg/dag	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/dag	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg/dag	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 ^c	42

BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

^a Gegevens voor de algehele populatie zijn weergegeven als mediane procentuele afname ten opzichte van de baseline. Gegevens voor de subgroep met clobazam zijn weergegeven als procentuele afname ten opzichte van de baseline geschat op basis van een negatieve binomiale regressie-analyse.

^b Totale gegevens zijn weergegeven als geschat mediaan verschil en p-waarde op basis van een Wilcoxon-rangtekentoeets. Gegevens voor de subgroep met clobazam zijn geschat op basis van een negatieve binomiale regressieanalyse.

^c Nominale p-waarde.

^d De totale p-waarde is gebaseerd op een Cochran-Mantel-Haenszel-toets. De nominale p-waarden voor de subgroep met clobazam zijn gebaseerd op een logistische regressieanalyse.

Aanvullende secundaire uitkomstmaten in de subgroep met patiënten die gelijktijdig met clobazam worden behandeld

Cannabidiol werd in elk onderzoek in verband gebracht met een toename in het percentage patiënten dat een afname in de frequentie van valaanvallen ondervond van ten minste 75% tijdens de behandelperiode (11% 10 mg/kg/dag cannabidiol, 31% tot 36% 20 mg/kg/dag cannabidiol, 3% tot 7% placebo).

In elk onderzoek ondervonden patiënten die cannabidiol kregen, een grotere mediane procentuele afname in het totale aantal aanvallen in vergelijking met placebo (53% 10 mg/kg/dag, 64% tot 66% 20 mg/kg/dag, 25% voor elke groep met placebo; p = 0,0025 voor 10 mg/kg/dag en p < 0,0001 voor elke 20 mg/kg/dag-groep vs. placebo).

Zorgverleners en patiënten meldden grotere verbeteringen in de algemene conditie, zoals gemeten door de Global Impression of Change-scores (globale impressie van de verandering) bij het laatste bezoek, bij beide doses cannabidiol (76% bij 10 mg/kg/dag, 80% bij elke groep met 20 mg/kg/dag, 31% tot 46% bij placebo; $p = 0,0005$ voor 10 mg/kg/dag en $p < 0,0001$ en $0,0003$ voor 20 mg/kg/dag vs. placebo).

In vergelijking met placebo werd cannabidiol in elk onderzoek geassocieerd met een toename in het aantal valaanval-vrije dagen tijdens de behandelperiode. Dit was equivalent aan 3,3 dagen per 28 dagen (10 mg/kg/dag) en 5,5 tot 7,6 dagen per 28 dagen (20 mg/kg/dag).

Adjuvante therapie bij patiënten met syndroom van Dravet

De werkzaamheid van cannabidiol als adjuvante therapie voor aanvallen die geassocieerd worden met het syndroom van Dravet (DS), werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met parallelle groepen (GWPCARE2 en GWPCARE1). Elke studie bestond uit een baselineperiode van 4 weken, een titratieperiode van 2 weken en een onderhoudsperiode van 12 weken. De gemiddelde leeftijd van de studiebevolking was 9 jaar en 94% daarvan gebruikte tijdens het onderzoek gelijktijdig 2 of meer anti-epileptica. De meest gebruikte gelijktijdige AED's (> 25% van de patiënten) in beide onderzoeken waren valproaat, clobazam, stiripentol en levetiracetam. Circa 65% van de patiënten gebruikte gelijktijdig clobazam. Van de patiënten die geen clobazam gebruikten, had de meerderheid eerder clobazam gebruikt en die behandeling vervolgens stopgezet.

Het primaire eindpunt was de verandering in de frequentie van convulsies tijdens de behandelperiode (dag 1 tot aan het einde van de evalueerbare periode) ten opzichte van de baseline (GWPCARE2) en de procentuele verandering ten opzichte van de baseline in het aantal convulsies per 28 dagen in de behandelperiode (GWPCARE1) voor de cannabidiol-groepen vergeleken met placebo. Convulsies werden gedefinieerd als atone, tonische, klonische en tonisch-klonische aanvallen. De secundaire kerneindpunten voor GWPCARE2 waren het aandeel patiënten met een afname van ten minste 50% in de frequentie van convulsies, de verandering in de totale frequentie van aanvallen, en de globale impressie van de verandering van de verzorger (Caregiver Global Impression of Change) bij het laatste bezoek. Het secundaire kerneindpunt voor GWPCARE1 was het aandeel patiënten met een afname van ten minste 50% in de frequentie van convulsies.

Er werden subgroepanalyses uitgevoerd op meerdere factoren, waaronder gelijktijdige AED's. De resultaten van de subgroepanalyse van patiënten behandeld met clobazam in vergelijking met patiënten behandeld zonder clobazam wezen erop dat er nog steeds statistische onzekerheid bestaat over het effect van een behandeling met cannabidiol bij patiënten die geen clobazam gebruiken. Voor deze populatie is de werkzaamheid niet vastgesteld.

Tabel 4 vat het primaire eindpunt samen van de procentuele afname in convulsies ten opzichte van de baseline, en de belangrijkste secundaire meting van het aandeel patiënten met een afname van ten minste 50% in de frequentie van convulsies. Daarnaast zijn er resultaten van de subgroepanalyse voor deze uitkomstmaten bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met clobazam.

Tabel 4: Primaire en belangrijkste secundaire uitkomstmaten ($\geq 50\%$ respons) en subgroepanalyse in DS-studies

		Totaal	N	Subgroep met clobazam	N
CONVULSIES PER 28 DAGEN					
Procentuele afname ten opzichte van baseline^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg/dag	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg/dag	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg/dag	38,9%	61	53,6%	40
Vershil of procentuele afname in vergelijking met placebo (95% BI), p-waarde^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/dag	29,8% (8,4%, 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%, 54,5%) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/dag	25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%, 50,4%) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/dag	22,8 (5,4; 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p = 0,0032 ^c	
AFNAME VAN $\geq 50\%$ IN CONVULSIES (RESPONSANALYSE)					
Percentage van $\geq 50\%$ respons, p-waarde^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg/dag	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/dag	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg/dag	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^c	40

BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

^a Voor de GWPCARE1-studie zijn de totale gegevens weergegeven als mediane procentuele afname ten opzicht van de baseline. Gegevens voor de GWPCARE2-studie en de subgroep met clobazam zijn weergegeven als procentuele afname ten opzichte van de baseline geschat op basis van een negatieve binomiale regressieanalyse.

^b Voor de GWPCARE1-studie zijn de totale gegevens weergegeven als geschat mediaan verschil en p-waarde op basis van een Wilcoxon-rangtekentoeft. Gegevens voor de GWPCARE2-studie en de subgroep met clobazam zijn geschat op basis van een negatieve binomiale regressieanalyse.

^c Nominale p-waarde.

^d De totale p-waarde is gebaseerd op een Cochran-Mantel-Haenszel-toets. De nominale p-waarde voor de subgroep met clobazam is gebaseerd op een logistische regressieanalyse.

Aanvullende secundaire uitkomstmaten in de subgroep met patiënten die gelijktijdig met clobazam worden behandeld

Cannabidiol werd in elk onderzoek in verband gebracht met een toename in het percentage patiënten dat een afname in de frequentie van convulsies ondervond van ten minste 75% tijdens de behandelperiode (36% 10 mg/kg/dag cannabidiol, 25% voor elke groep met 20 mg/kg/dag cannabidiol, 10% tot 13% placebo).

In elk onderzoek ondervonden patiënten die cannabidiol kregen, een grotere procentuele afname in het totale aantal aanvallen in vergelijking met placebo (66% 10 mg/kg/dag, 54% tot 58% 20 mg/kg/dag, 27% tot 41% placebo; p = 0,0003 voor 10 mg/kg/dag en p = 0,0341 en 0,0211 voor 20 mg/kg/dag vs. placebo).

Zorgverleners en patiënten meldden grotere verbeteringen in de algemene conditie, zoals gemeten door de Global Impression of Change-scores (globale impressie van de verandering) bij het laatste bezoek, bij beide doses cannabidiol (73% bij 10 mg/kg/dag, 62% tot 77% bij 20 mg/kg/dag, 30% tot 41% bij placebo; $p = 0,0009$ voor 10 mg/kg/dag en $p = 0,0018$ en $0,0136$ voor 20 mg/kg/dag vs. placebo).

In vergelijking met placebo werd cannabidiol in elk onderzoek geassocieerd met een toename in het aantal convulsie-vrije dagen tijdens de behandelperiode. Dit was equivalent aan 2,7 dagen per 28 dagen (10 mg/kg/dag) en 1,3 tot 2,2 dagen per 28 dagen (20 mg/kg/dag).

Volwassen patiënten

De DS-populatie in de GWPCARE2- en GWPCARE1-studies bestond hoofdzakelijk uit pediatrische patiënten, met slechts 5 volwassen patiënten van 18 jaar oud (1,6%). Daarom werden in de volwassen DS-populatie slechts beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid verkregen.

Dosisrespons

Omdat er in de LGS- en DS-onderzoeken geen consistente dosisrespons optrad tussen 10 mg/kg/dag en 20 mg/kg/dag, moet cannabidiol initieel getitreerd worden tot de aanbevolen onderhoudsdosis van 10 mg/kg/dag (zie rubriek 4.2). Bij individuele patiënten kan een opwaartse titratie tot een maximale dosis van 20 mg/kg/dag worden overwogen, op basis van de verhouding tussen voordelen en risico's (zie rubriek 4.2).

Open-labelgegevens

Van alle patiënten in beide gerandomiseerde LGS-onderzoeken die de onderzoeken hadden voltooid, nam 99,5% deel aan de langlopende open-label-verlengingsstudie (GWPCARE5). In de subgroep met LGS-patiënten die gedurende 37 tot 48 weken gelijktijdig met clobazam behandeld werden ($n = 161$), bedroeg de mediane procentuele afname in de frequentie van valaanvallen ten opzichte van de baseline 71% tijdens week 1-12, wat werd gehandhaafd tot en met week 37-48, met een mediane procentuele afname in de frequentie van valaanvallen ten opzichte van de baseline van 63%.

Van alle patiënten in beide gerandomiseerde DS-onderzoeken die de onderzoeken hadden voltooid, nam 97,7% deel aan GWPCARE5. In de subgroep met DS-patiënten die gedurende 37 tot 48 weken gelijktijdig met clobazam behandeld werden ($n = 54$), bedroeg de mediane procentuele afname in de frequentie van convulsies ten opzichte van de baseline 60% tijdens week 1-12, wat werd gehandhaafd tot en met week 37-48, met een mediane procentuele afname in de frequentie van convulsies ten opzichte van de baseline van 45%.

Misbruik

Bij een studie naar het misbruikpotentieel door mensen leidde de acute toediening van cannabidiol aan niet-afhankelijke, volwassen gebruikers van recreatieve drugs bij therapeutische en supratherapeutische doses tot lichte reacties op positieve subjectieve metingen zoals 'Voorkeur voor het geneesmiddel' en 'Geneesmiddel opnieuw gebruiken'. In vergelijking met dronabinol (synthetische THC) en alprazolam heeft cannabidiol een laag misbruikpotentieel.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met cannabidiol in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor behandeling van aanvallen die geassocieerd worden met DS en LGS. (Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cannabidiol verschijnt snel in plasma met een tijd tot maximale plasmaconcentratie van 2,5-5 uur bij steady state.

Steady-state-plasmaconcentraties worden bereikt binnen 2-4 dagen met tweemaal daagse dosering op basis van pre-dosisconcentraties (C_{dal}). Het snel bereiken van steady state houdt verband met het multifasische eliminatieprofiel van het geneesmiddel waarbij de terminale eliminatie slechts een klein deel van de geneesmiddelklaring vertegenwoordigt.

Door gelijktijdige toediening van cannabidiol met een vetrijke/calorierijke maaltijd worden de snelheid en mate van absorptie verhoogd (5-voudige toename in C_{max} en 4-voudige toename in AUC) en de totale variabiliteit van blootstelling verlaagd in vergelijking met de nuchtere toestand bij gezonde vrijwilligers. Om de variabiliteit in de biobeschikbaarheid van cannabidiol bij de individuele patiënt tot een minimum te beperken, moet de toediening van cannabidiol worden gestandaardiseerd wat betreft de inname van voedsel, met inbegrip van het ketogene dieet (vetrijke maaltijden).

Distributie

In vitro werd > 94% van de cannabidiol en de fase I-metabolieten ervan gebonden aan plasma-eiwitten met voorkeursbinding aan humaan serumalbumine.

Het schijnbare distributievolume was hoog bij gezonde vrijwilligers met 20.963 l tot 42.849 l en was meer dan het totale lichaamswater, waaruit een brede distributie van cannabidiol bleek.

Biotransformatie en eliminatie

De halfwaardetijd van cannabidiol in plasma lag bij gezonde vrijwilligers 56-61 uur na de tweemaal daagse dosering gedurende 7 dagen.

Metabolisme

Cannabidiol wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever via CYP450-enzymen en de UGT-enzymen. De belangrijkste CYP450-isovormen die verantwoordelijk zijn voor het fase I-metabolisme van cannabidiol, zijn CYP2C19 en CYP3A4. De UGT-isovormen die verantwoordelijk zijn voor de fase II-conjugatie van cannabidiol, zijn UGT1A7, UGT1A9 en UGT2B7.

Uit studies met gezonde proefpersonen bleek dat er geen grote verschillen waren in de plasmablootstelling aan cannabidiol bij middelmatige en ultrasnelle CYP2C19-metaboliseerders wanneer werd vergeleken met uitgebreide metaboliseerders.

De fase I-metabolieten die in standaard *in-vitro*tests werden geïdentificeerd, waren 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD en 6-OH-CBD (een minder belangrijke circulerende metaboliet).

Na meerdere doses cannabidiol circuleert de 7-OH-CBD-metaboliet (actief in een preklinisch model van aanvallen) in humaan plasma in een lagere concentratie dan het moedergeneesmiddel cannabidiol (~ 40% van de CBD-blootstelling), gebaseerd op AUC.

Uitscheiding

De plasmaklaring van cannabidiol na een enkele dosis van 1.500 mg cannabidiol bedraagt circa 1.111 l/uur. Cannabidiol wordt hoofdzakelijk geklaard door het metabolisme in de lever en darm en wordt uitgescheiden in de feces, met renale klaring van het moedergeneesmiddel als minder belangrijke route.

Cannabidiol vertoont geen interactie met de belangrijke renale en hepatische transporters op een manier die waarschijnlijk zou leiden tot relevante geneesmiddeleninteracties.

Lineariteit

De C_{\max} en AUC van cannabidiol zijn nagenoeg dosisproportioneel over het therapeutische dosisbereik. Na een enkele dosis neemt de blootstelling over het bereik 750-6.000 mg toe op een minder dan dosisproportionele manier, wat aangeeft dat de absorptie van cannabidiol mogelijk verzadigbaar is.

Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen

Effect van leeftijd, gewicht, geslacht, ras

Farmacokinetische populatie-analyses toonden aan dat leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht of ras geen klinisch relevante effecten hadden op de blootstelling aan cannabidiol.

Oudere patiënten

De farmacokinetiek van cannabidiol is niet onderzocht bij patiënten in de leeftijd van > 55 jaar.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van cannabidiol is niet onderzocht bij pediatrische patiënten in de leeftijd van < 2 jaar.

Door voorlopige toestemming voor toepassing ('expanded access programme') is een klein aantal patiënten in de leeftijd van < 2 jaar met behandeling-resistente epilepsie blootgesteld aan cannabidiol.

Nierfunctiestoornis

Er werden geen effecten op de C_{\max} of AUC van cannabidiol waargenomen na de toediening van een enkele dosis cannabidiol 200 mg bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis wanneer werd vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Patiënten met nierfalen werden niet bestudeerd.

Leverfunctiestoornis

Er werden geen effecten waargenomen op blootstellingen aan cannabidiol of metabolieten na de toediening van een enkele dosis cannabidiol 200 mg bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis.

Proefpersonen met een matige of ernstige leverfunctiestoornis vertoonden hogere plasmaconcentraties van cannabidiol (circa 2,5-5,2-voudige toename van AUC in vergelijking met gezonde proefpersonen met een normale leverfunctie). Bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis moet cannabidiol voorzichtig worden gebruikt. Bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis wordt een lagere startdosis aanbevolen. De dosistitratie moet volgens rubriek 4.2 worden uitgevoerd.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Bij patiënten met LGS wees farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) modellering van de populatie erop dat er over het gehele geteste cannabidiol-dosisbereik (0 [placebo], 10 en 20 mg/kg/dag) een relatie bestaat tussen blootstelling en werkzaamheid voor wat betreft de waarschijnlijkheid van het bereiken van een vermindering van $\geq 50\%$ in de frequentie van valaanvallen. Er was een significante positieve correlatie tussen de afgeleide AUC van cannabidiol en de kans op een respons van $\geq 50\%$. Uit de analyse van de responscijfers bleek ook een correlatie in de relatie tussen blootstelling en respons voor de actieve metaboliet van cannabidiol (7-OH-CBD). De PK/PD-analyse toonde ook aan dat systemische blootstellingen aan cannabidiol gecorreleerd waren met enkele bijwerkingen, met name verhoogde ALAT, ASAT, diarree, vermoeidheid, GGT, verminderde eetlust, rash en somnolentie (zie rubriek 4.8). Clobazam (afzonderlijke analyse) bleek een significante covariaat die de kans op GGT vergrootte, het verlies van eetlust verminderde en somnolentie deed toenemen.

Onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties

*In-vitro*beoordeling van geneesmiddeleninteracties

Cannabidiol is een substraat voor CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 en UGT2B7.

Uit *in-vitro*gegevens blijkt dat cannabidiol bij klinisch relevante concentraties een remmer is van CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A9- en UGT2B7-gemedieerde activiteit. De metaboliet 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) is *in vitro* bij klinisch relevante concentraties een remmer van UGT1A1-, UGT1A4- en UGT1A6-gemedieerde activiteit (zie ook rubriek 4.5).

Inhibitie van P-gp-gemedieerde efflux door cannabidiol in de darm kan niet worden uitgesloten.

Cannabidiol induceert CYP1A2- en CYP2B6-mRNA-expressie bij klinisch relevante concentraties.

Er is geen interactie van cannabidiol en de metaboliet 7-OH-CBD met de belangrijke renale of hepatische opnametransporteiwitten en daarom is het onwaarschijnlijk dat er relevante geneesmiddeleninteracties ontstaan met OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 en OATP1B3. Cannabidiol is geen substraat voor of een remmer van de opnametransporteiwitten van de hersenen OATP1A2 en OATP2B1. Cannabidiol en 7-OH-CBD zijn geen substraten voor of remmers van effluxtransporters P-gp/MDR1, BCRP en BSEP bij klinisch relevante plasmaconcentraties. De metaboliet 7-COOH-CBD is een P-gp/MDR1-substraat en heeft de potentie om BCRP, OATP1B3 en OAT3 te inhiberen.

*In-vivo*beoordeling van geneesmiddeleninteracties

Onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties met AED's

Potentiële interacties tussen cannabidiol (tweemaal daags 750 mg bij gezonde vrijwilligers en 20 mg/kg/dag bij patiënten) en andere AED's werden onderzocht in onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten, en in een farmacokinetische populatie-analyse naar de concentratie van het geneesmiddel in plasma afkomstig van placebogecontroleerde studies naar de behandeling van patiënten met LGS.

De combinatie van cannabidiol met clobazam leidde tot een toename in de blootstelling aan de actieve metaboliet N-desmethyloclobazam. Hoewel de blootstelling aan cannabidiol niet merkbaar werd beïnvloed door het gebruik van clobazam, stegen de waarden van een actieve metaboliet (7-OH-CBD) door deze combinatie. Daarom kunnen dosisaanpassingen van cannabidiol of clobazam noodzakelijk zijn. De interacties staan vermeld in de onderstaande tabel.

Tabel 5: Geneesmiddeleninteracties tussen cannabidiol en gelijktijdige anti-epileptica

Gelijktijdige AED	Invloed van AED op cannabidiol	Invloed van cannabidiol op AED
Clobazam	Geen effect op cannabidiol-concentraties. Interactie met als gevolg een toename in blootstelling aan de actieve metaboliet 7-OH-CBD in studies bij gezonde vrijwilligers. ^a	Geen effect op clobazam-concentraties. Interactie met als gevolg een circa 3-voudige toename in blootstelling aan de metaboliet N-desmethyloclobazam. ^b
Valproaat	Geen effect	Geen effect
Stiripentol	Geen effect op cannabidiol-concentraties. Interactie met als gevolg een afname (circa 30%) in C_{max} en AUC van de actieve metaboliet 7-OH-CBD in studies bij gezonde vrijwilligers.	Interactie met als gevolg een toename van circa 28% in C_{max} en toename van 55% in AUC.

^a gemiddelde toenames van 47% in AUC en 73% in C_{max} ^b op basis van C_{max} en AUC

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit

Genotoxiciteitsonderzoeken hebben geen mutagene of clastogene activiteiten aangetoond.

Reproductietoxiciteit

Er werden geen bijwerkingen waargenomen die betrekking hadden op de vruchtbaarheid bij mannetjes- of vrouwtjesratten of op de werking van de reproductie van ratten bij een maximale dosis van 250 mg/kg/dag (circa 60 keer hoger dan de maximaal aanbevolen dosis voor mensen (20 mg/kg/dag)).

In een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij konijnen werden doses van 50, 80 of 125 mg/kg/dag beoordeeld. Het dosisniveau van 125 mg/kg/dag leidde tot een lager foetaal lichaamsgewicht en toegenomen afwijkingen in foetale structuur geassocieerd met maternale toxiciteit. Maternale plasmablootstellingen aan cannabidiol op het geteste niveau zonder waarneembaar schadelijk effect (NOAEL, no observed adverse effect level) voor embryofoetale ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen waren lager dan die bij mensen bij 20 mg/kg/dag.

In een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten werden doses van 75, 150 en 250 mg/kg/dag beoordeeld. Bij de hoogste dosis werd embryofoetale mortaliteit waargenomen, zonder aan de behandeling gerelateerde effecten op implantatieverlies bij de lage of tussenliggende doses. De NOAEL werd geassocieerd met maternale plasmablootstellingen (AUC) die circa 50 keer hoger waren dan de verwachte blootstelling bij mensen bij 20 mg/kg/dag.

Er werd een onderzoek uitgevoerd naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten met doses van 75, 150 en 250 mg/kg/dag. Een vertraagde groei, vertraagde seksuele rijping, gedragsveranderingen (verminderde activiteit) en bijwerkingen op de ontwikkeling van het mannelijk voortplantingssysteem (kleine testes bij volwassen nageslacht) en de vruchtbaarheid werden bij het nageslacht waargenomen bij doses van ≥ 150 mg/kg/dag. De NOAEL werd geassocieerd met maternale plasmablootstellingen van cannabidiol die circa 9 keer zo hoog waren als bij mensen bij 20 mg/kg/dag.

Juvenile toxiciteit

De toediening van cannabidiol aan onvolwassen ratten gedurende een periode van 10 weken (subcutane doses van 0 of 15 mg/kg op postnatale dagen 4-6 gevolgd door orale toediening van 0, 100, 150 of 250 mg/kg op postnatale dagen 7-77) leidde tot een verhoogd lichaamsgewicht, vertraagde seksuele rijping bij mannetjes, gedragsneurologische effecten, toegenomen botmineraaldichtheid en vacuolisatie van hepatocyten. Er werd geen dosis zonder effect vastgesteld. De laagste dosis die bij onvolwassen ratten tot ontwikkelingstoxiciteit leidde (15 mg/kg subcutaan/100 mg/kg oraal), werd geassocieerd met C_{\max} blootstellingen aan cannabidiol die circa 20 keer zo hoog waren als die bij pediatrie proefpersonen bij 20 mg/kg/dag. In een andere studie werd cannabidiol gedoseerd aan onvolwassen ratten vanaf postnatale dag 4-21 (als subcutane injectie) en vanaf postnatale dag 22-50 (als intraveneuze injectie). Er werd een NOAEL van 15 mg/kg/dag vastgesteld.

Misbruik

Uit dierproeven met betrekking tot misbruik blijkt dat cannabidiol niet tot cannabinoïdeachtig gedrag leidt, waaronder generalisatie op delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in een studie naar geneesmiddeldiscriminatie. Cannabidiol leidt ook niet tot zelftoediening door dieren, waaruit blijkt dat het geen beloningseffecten heeft.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geraffineerde sesamolie
Watervrije ethanol
Sucralose (E955)
Aardbeiensmaak (bevat benzylalcohol)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Binnen 8 weken na eerste opening van de fles gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen fles (type III) met een kindveilige, verzegelde schroefdop (polypropyleen). De fles is verpakt in een doos met twee geijkte doseerspuiten voor orale toediening van 5 ml en twee van 1 ml (zuiger van HDPE en cilinder van polypropyleen) en twee flesadapters (LDPE). De doseerspuiten van 5 ml zijn voorzien van een schaalverdeling met stappen van 0,1 ml en de doseerspuiten van 1 ml zijn voorzien van een schaalverdeling met stappen van 0,05 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GW Pharma (International) B.V.
Amersfoort A1, Databankweg 26
3821 AL Amersfoort
Nederland
E-mail: info@gwpharm.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1389/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epidyolex 100 mg/ml, drank
cannabidiol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml drank bevat 100 mg cannabidiol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat geraffineerde sesamolie, ethanol en componenten voor aardbeiensmaak (waaronder benzylalcohol). Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank

Eén fles van 100 ml

Twee doseerspuiten voor orale toediening van 1 ml met flesadapter

Twee doseerspuiten voor orale toediening van 5 ml met flesadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Ongebruikt restant 8 weken na eerste opening weggooien

Datum van eerste opening:

___/___/___

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1389/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

epidyolex

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epidyolex 100 mg/ml, drank
cannabidiol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml drank bevat 100 mg cannabidiol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat geraffineerde sesamololie, ethanol en componenten voor aardbeiensmaak (waaronder benzylalcohol).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Ongebruikt restant 8 weken na eerste opening weggooien

Datum van eerste opening:

___ / ___ / ___

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1389/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Epidyolex 100 mg/ml, drank cannabidiol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of de patiënt dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u of de patiënt.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Epidyolex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of de patiënt dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Epidyolex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Epidyolex bevat cannabidiol, een geneesmiddel dat kan worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie, een aandoening waarbij iemand aanvallen of toevallen heeft.

Epidyolex wordt gebruikt in combinatie met clobazam of met clobazam en andere anti-epileptica voor de behandeling van aanvallen die optreden bij twee zeldzame aandoeningen: het syndroom van Dravet en het Lennox-Gastaut-syndroom. Het middel kan worden gebruikt bij volwassenen, jongeren en kinderen van minimaal 2 jaar.

2. Wanneer mag u of de patiënt dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw arts stelt vast dat er bij u sprake is van bepaalde abnormale leverbloedtesten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt of tijdens de behandeling in de volgende gevallen:

- U heeft leverproblemen (gehad). In dat geval moet de dosis Epidyolex mogelijk worden aangepast of kan de arts besluiten dat Epidyolex niet geschikt is voor u. Uw arts kan bloedonderzoek doen om uw lever te controleren voordat u dit middel inneemt en tijdens de behandeling. Epidyolex kan namelijk leverproblemen veroorzaken. Als uw lever niet goed werkt, moet de behandeling mogelijk worden gestopt.
- U merkt ongebruikelijke veranderingen in uw humeur of gedrag of u denkt erover uzelf pijn te doen of te doden. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga meteen naar een ziekenhuis** (zie rubriek 4).

- Epidyolex maakt u slaperig. U mag niet autorijden, geen machines bedienen en niet deelnemen aan activiteiten waarvoor u alert moet zijn en gecontroleerd moet kunnen bewegen, zoals fietsen, totdat u weet welke invloed Epidyolex op u heeft.
- U stopt plotseling met de inname van Epidyolex.
- U krijgt vaker aanvallen of u krijgt een heftige aanval tijdens het gebruik van Epidyolex. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga meteen naar een ziekenhuis.**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Epidyolex mag niet worden toegediend aan kinderen die jonger zijn dan 2 jaar, omdat er geen gegevens zijn over het gebruik door kinderen van deze leeftijd.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Epidyolex nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. De inname van Epidyolex in combinatie met bepaalde andere geneesmiddelen kan bijwerkingen veroorzaken en kan de werking van de andere geneesmiddelen of van Epidyolex beïnvloeden. Begin of stop niet met het gebruik van andere geneesmiddelen zonder eerst met uw arts of apotheker te overleggen.

Het is van belang dat u uw arts informeert als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, omdat uw dosis mogelijk moet worden aangepast:

- andere epilepsiemedicatie, zoals carbamazepine, clobazam, lamotrigine, lorazepam, midazolam, fenytoïne, stiripentol en valproaat, die gebruikt worden voor de behandeling van aanvallen
- geneesmiddelen voor de behandeling van zuurbranden (maagzuur of zure reflux), zoals omeprazol
- mitotaan (een geneesmiddel voor de behandeling van bijniertumoren)
- morfine of diflunisal (pijnmedicatie)
- efavirenz (een geneesmiddel voor de behandeling van hiv/aids)
- theofylline (een geneesmiddel voor de behandeling van astma)
- cafeïne (een geneesmiddel voor baby's die hulp nodig hebben met ademen)
- propofol (een verdovend middel dat wordt gebruikt als mensen een operatie ondergaan)
- simvastatine, fenofibraat, gemfibrozil (geneesmiddelen voor de verlaging van cholesterol/lipiden)
- enzalutamide (een geneesmiddel voor de behandeling van prostaatkanker)
- bupropion (een geneesmiddel dat helpt bij het stoppen met roken of voor de behandeling van obesitas)
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (een kruidengeneesmiddel voor de behandeling van lichte angstgevoelens)
- geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties, zoals rifampicine, claritromycine en erytromycine

Waarop moet u letten met eten?

Neem Epidyolex altijd in volgens de instructies van uw arts en gebruik het altijd op dezelfde manier: met of zonder voedsel, met inbegrip van vetrijke maaltijden (bijvoorbeeld het ketogene dieet). (Zie ook rubriek 3, Hoe neemt u dit middel in?)

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag tijdens de zwangerschap geen Epidyolex gebruiken, tenzij uw arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

U mag tijdens het gebruik van Epidyolex geen borstvoeding geven, omdat Epidyolex waarschijnlijk in de moedermelk terecht komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bespreek autorijden, het gebruik van machines en activiteiten die kinderen ondernemen (zoals fietsen of andere sporten) met uw arts, omdat u zich slaperig kunt voelen na de inname van dit geneesmiddel.

U mag niet autorijden, geen machines bedienen en niet deelnemen aan activiteiten waarvoor u alert moet zijn en gecontroleerd moet kunnen bewegen, totdat u weet of u nog steeds in staat bent die activiteiten uit te voeren.

Epidyolex bevat geraffineerde sesamolie, alcohol (ethanol), componenten voor aardbeiensmaak (waaronder benzylalcohol).

Epidyolex bevat geraffineerde sesamolie, wat in zeldzame gevallen ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat 10% ethanol (alcohol) per volume, d.w.z. maximaal 700 mg per dosis (voor een volwassene met een gewicht van 70 kg). Dat staat gelijk aan 14 milliliter (ml) bier of 6 ml wijn per dosis.

Het geneesmiddel kan schadelijk zijn voor mensen die lijden aan alcoholisme. Er moet rekening worden gehouden met het alcoholgehalte bij zwangere vrouwen, kinderen en hoogrisicogroepen zoals patiënten met een leveraandoening.

De effecten van alcohol bij kinderen jonger dan 6 jaar omvatten mogelijk slaperigheid, gedragsveranderingen, concentratieproblemen en problemen in de deelname aan schoolactiviteiten.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Epidyolex is een drank (een vloeistof die u moet inslikken). Uw arts en apotheker zullen u vertellen hoeveel (aantal ml) Epidyolex u dagelijks moet innemen, hoeveel keer per dag u het middel moet innemen en welke doseerspuit (1 ml of 5 ml) u moet gebruiken om uw dosis in te nemen.

Uw arts berekent de dosis op basis van uw lichaamsgewicht. U begint mogelijk met een lage dosis die uw arts geleidelijk verhoogt. Neem contact op met uw arts als u twijfelt over uw dosis of als u denkt dat uw dosis moet worden veranderd.

Wanneer u Epidyolex inneemt met voedsel, kan dit ertoe leiden dat uw lichaam meer van het geneesmiddel opneemt. Voor zover mogelijk moet u proberen Epidyolex altijd op dezelfde manier in te nemen (met of zonder voedsel) en passend in uw dagelijkse routine, zodat u altijd hetzelfde effect behaalt.

Informeer uw arts als u leverproblemen heeft, omdat de dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

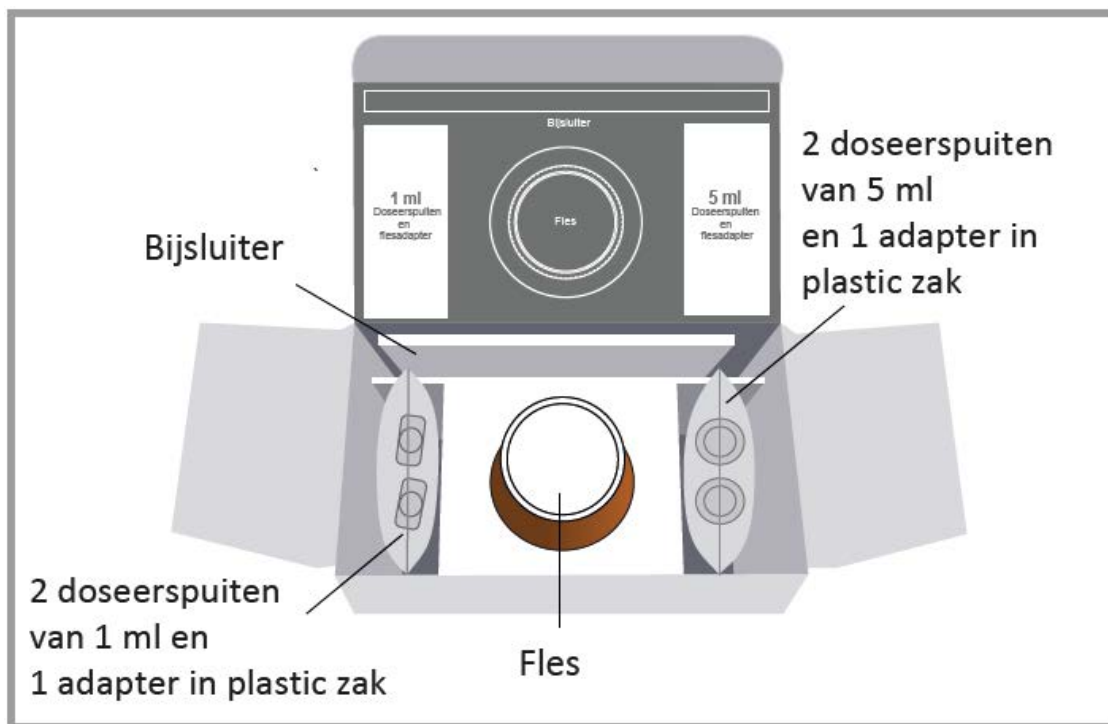
Verlaag de dosis niet en stop niet met de inname van dit geneesmiddel tenzij uw arts u zegt dat te doen.

Instructies voor het orale gebruik van Epidyolex

De verpakking bevat de volgende items:

- fles met Epidyolex-drank
- een plastic zak met twee doseerspuiten voor orale toediening van 1 ml en een flesadapter
- een plastic zak met twee doseerspuiten voor orale toediening van 5 ml en een flesadapter

De verpakking bevat een reservespuit in elke maat voor het geval de eerste doseerspuit beschadigd of kwijtgeraakt is.

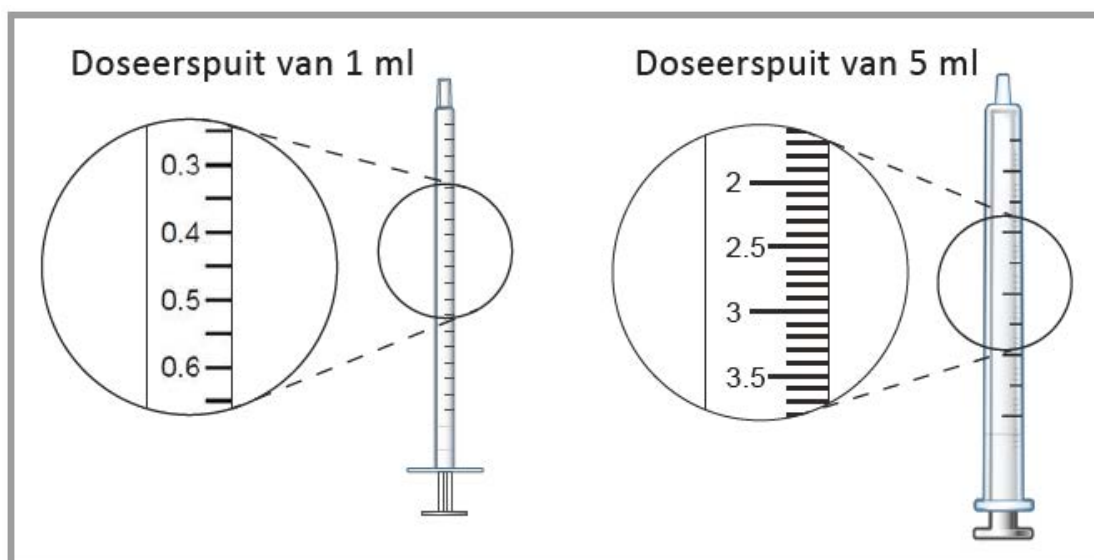


1. Open de zak met de juiste doseerspuit om uw dosis af te meten.

- Als uw dosis **1 ml (100 mg) of minder** is, gebruikt u de kleine doseerspuit van 1 ml.
- Als uw dosis **meer dan 1 ml (100 mg)** is, gebruikt u de grote doseerspuit van 5 ml.
- Als uw dosis **meer dan 5 ml (500 mg)** is, moet u de grote doseerspuit van 5 ml meerdere keren gebruiken. In dit geval moet u zorgvuldig bijhouden hoe vaak u de doseerspuit gevuld heeft (bijv. door elke dosis van 5 ml te noteren), zodat u de juiste dosis neemt.

Het is van belang dat u de juiste doseerspuit voor orale toediening gebruikt om uw dosis af te meten. Uw arts of apotheker zal u op basis van de voorgeschreven dosis vertellen welke doseerspuit u moet gebruiken.

Volg de instructies van de arts of apotheker op. De zak met de andere doseerspuiten en adapter moet u weggooien, tenzij uw arts of apotheker u vertelt beide doseerspuiten te bewaren totdat u uw laatste dosis heeft toegediend.



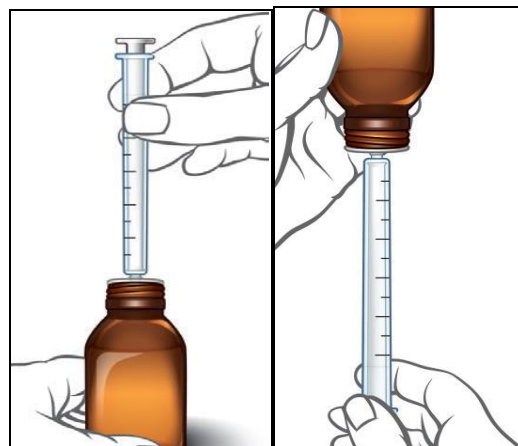
2. Duw de kindveilige dop omlaag en draai hem tegelijkertijd naar links om de dop van de fles te verwijderen.



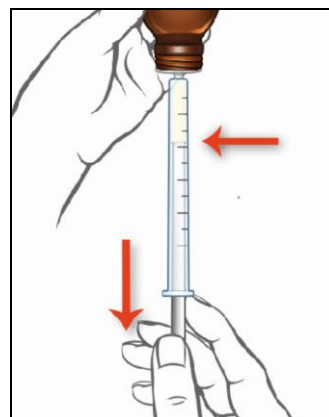
3. Duw de flesadapter stevig in de hals van de fles en controleer of de adapter volledig is ingebracht. Als de adapter niet volledig is ingebracht, kan hij loskomen en tot verstikking leiden.



4. Steek de punt van de juiste doseerspuit volledig in de flesadapter. Als de doseerspuit op zijn plaats zit, draait u de fles ondersteboven.

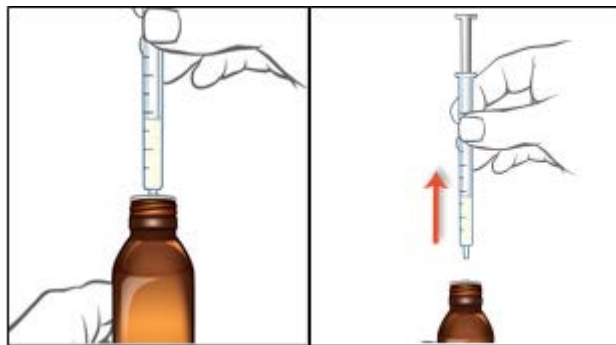


5. Trek de zuiger van de doseerspuit langzaam terug, zodat het benodigde volume (hoeveelheid in ml) van de drank in de doseerspuit wordt opgetrokken. Breng de onderkant van de zuiger op één lijn met de betreffende volumemarkering, zoals afgebeeld.

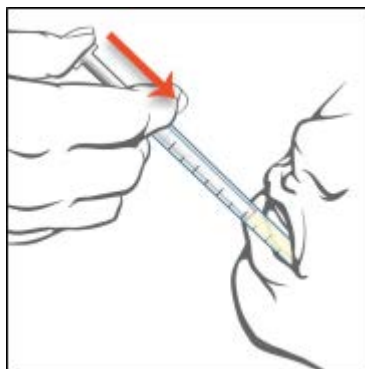


Als er een luchtbel in de doseerspuit zit, duwt u de drank terug in de fles terwijl u de fles nog ondersteboven houdt. Herhaal daarna stap 5 tot de luchtbel verdwenen is.

6. Keer de fles om zodat deze weer rechtop is en haal de doseerspuit voor orale toediening voorzichtig uit de adapter.



7. Plaats de punt van de doseerspuit in de wang en duw de zuiger voorzichtig in om het geneesmiddel toe te dienen. Duw niet krachtig op de zuiger en richt het geneesmiddel niet achter in de mond of in de keel.

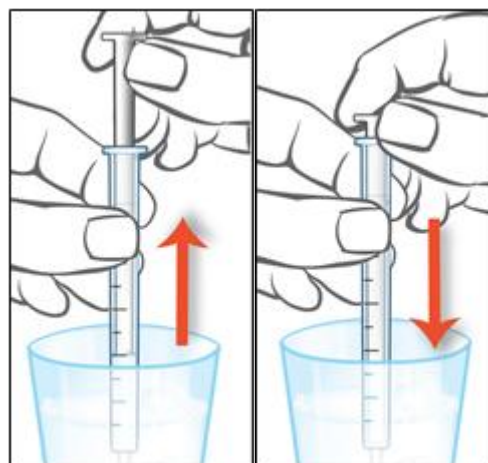


Als de dosis groter is dan 5 ml, herhaalt u stap 4 tot en met 7 tot de resterende dosis met de doseerspuit van 5 ml is toegediend.

8. Schroef de kindveilige dop weer stevig terug op de fles door de dop naar rechts te draaien. U hoeft de flesadapter niet te verwijderen, omdat de dop eroverheen past.



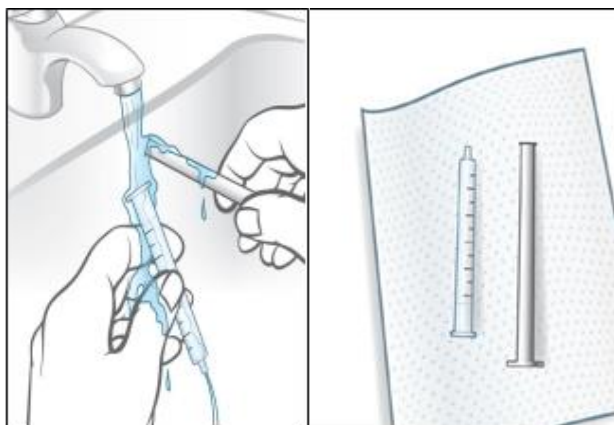
9. Vul een beker met warm water en afwasmiddel en reinig de doseerspuit voor orale toediening door er met de zuiger water in op te trekken en eruit te duwen.



10. Verwijder de zuiger uit de cilinder van de doseerspuit en spoel beide onderdelen af onder de kraan. Plaats de doseerspuit voor orale toediening niet in de vaatwasser.

Schud het water van beide onderdelen af en laat ze aan de lucht drogen tot aan het volgende gebruik. Zorg ervoor dat de doseerspuit vóór het volgende gebruik volledig droog is. De drank kan troebel worden als er water in de fles komt.

Als de drank in de fles troebel geworden is, betekent het niet dat de werking veranderd is. U kunt het geneesmiddel zoals gebruikelijk blijven gebruiken.



Heeft u of de patiënt te veel van dit middel ingenomen?

Als u mogelijk te veel Epidyolex heeft ingenomen, moet u onmiddellijk uw arts of apotheker informeren of naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan en het geneesmiddel met u meenemen.

Diarree en slaperigheid kunnen erop wijzen dat u te veel Epidyolex heeft ingenomen.

Bent u of is de patiënt vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis vergeet, neem dan geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als u vaak een dosis vergeet, praat dan met uw arts over de juiste dosis die u moet innemen.

Als u of de patiënt stopt met het innemen van dit middel

Verlaag de dosis niet en stop niet met de inname van Epidyolex zonder dat eerst met uw arts te bespreken. De arts zal u uitleggen hoe u de inname van Epidyolex geleidelijk moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen zijn mogelijk **zeer ernstig**:

- Hoge leverenzymwaarden (verhoogde transaminasenwaarden) gezien bij bloedonderzoeken, wat kan duiden op leverletsel, zijn gemeld bij patiënten die Epidyolex gebruiken.
- Mensen die dit geneesmiddel innemen, kunnen erover denken zichzelf pijn te doen of te doden. Als u op zeker moment dergelijke gedachten heeft, neem dan contact op met uw arts.

Bij dit geneesmiddel kunnen de volgende bijwerkingen optreden. Informeer uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- suf of slaperig gevoel
- verminderde eetlust
- diarree
- koorts
- vermoeid gevoel
- braken

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- gebrek aan energie
- verkoudheid, keelpijn
- luchtweginfecties (longontsteking, bronchitis)
- bloedonderzoeken waaruit verhoogde waarden van bepaalde leverenzymen blijken (dit kan duiden op leverletsel)
- beven van het lichaam of lichaamsdelen
- slechtgehumeurd zijn (prikkelbaar, agressief)
- slaapproblemen
- hoesten
- huiduitslag
- verhoogde eetlust, gewichtsverlies
- kwijlen
- urineweginfectie
- agitatie
- abnormaal gedrag

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Als de fles langer dan 8 weken na de eerste opening nog drank bevat, mag u die niet meer gebruiken.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cannabidiol. Elke ml drank bevat 100 mg cannabidiol.
- De andere stoffen in dit middel zijn geraffineerde sesamolie, watervrije ethanol, sucralose en aardbeismaak (bevat benzylalcohol).

Hoe ziet Epidyolex eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Epidyolex is een heldere, kleurloze tot gele drank. Het middel wordt geleverd in een fles met een kindveilige dop, samen met twee identieke doseerspuiten voor orale toediening van 5 ml of 1 ml en twee flesadapters voor gebruik in combinatie met deze doseerspuiten. De doseerspuiten van 5 ml zijn voorzien van een schaalverdeling met stappen van 0,1 ml en de doseerspuiten van 1 ml zijn voorzien van een schaalverdeling met stappen van 0,05 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.