Zkrácená informace o léčivém přípravku EPIDYOLEX (cannabidiolum)
Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.
Název přípravku: Epidyolex 100 mg/ml perorální roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** 1 ml perorálního roztoku obsahuje cannabidiolum 100 mg. *Pomocné látky se známým účinkem:* 1 ml roztoku obsahuje 79 mg bezvodého ethanolu, 736 mg čištěného sezamového oleje, 0,0003 mg benzylalkoholu. **Indikace:** 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. K adjuvantní léčbě záchvatů spojených s komplexem tuberózní sklerózy (TSC) u pacientů ve věku od 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem Epidyolex má být zahájena a dále vedena pod dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou epilepsie. **Doporučené dávky: LGS a DS:** *Počáteční dávka – první týden:* 2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den); *druhý týden:* 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den); *další případné navyšování dávek:* každý týden o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denně (5 mg/kg/den). *Maximální doporučená dávka:* 10 mg/kg dvakrát denně (20 mg/kg/den). **TSC:** *Počáteční dávka – první týden:* 2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den); *druhý týden:* 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den); *další případné navyšování dávek:* každý týden o 2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den). *Maximální doporučená dávka:* 12,5 mg/kg dvakrát denně (25 mg/kg/den). **Zvláštní skupiny pacientů:** *Starší pacienti:* Dávky volit 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. *Porucha funkce ledvin:* Kanabidiol lze podávat pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin bez úpravy dávkování. S léčbou pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin nejsou žádné zkušenosti. *Porucha funkce jater:* U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není úprava dávky kanabidiolu nutná. Opatrnost je třeba u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater . U těchto pacientů se doporučuje nižší počáteční dávka. *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. 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. **Způsob podání:** Perorální podání. Je třeba užívat trvale buď s jídlem, nebo bez něj, včetně ketogenní diety. Při užívání s jídlem, se má zvážit podobné složení jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti se zvýšenou hladinou aminotransferáz nad trojnásobek horního limitu normálních hodnot (ULN) a hladinou bilirubinu nad dvojnásobek ULN. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Hepatocelulární poškození:** Kanabidiol může způsobovat zvýšení hladin jaterních aminotransferáz v závislosti na dávce. 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. *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. 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 pětinásobek 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. **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. Další látky tlumící CNS, včetně alkoholu, mohou účinky somnolence a sedace zvyšovat. **Zvýšená četnost záchvatů:** Během léčby kanabidiolem může dojít ke klinicky relevantnímu zvýšení četnosti záchvatů, což může vyžadovat úpravu dávky kanabidiolu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo vysazení kanabidiolu. **Sebevražedné chování a myšlenky:** U pacientů je třeba sledovat známky sebevražedného chování a myšlenek a zvážit vhodnou léčbu. **Snížení tělesné hmotnosti:** Kanabidiol může způsobit úbytek tělesné hmotnosti nebo snížení přírůstku tělesné hmotnosti, pravděpodobně v závislosti na dávce. Kontinuální úbytek tělesné hmotnosti/absenci přírůstku tělesné hmotnosti je zapotřebí pravidelně kontrolovat a případně zvážit pokračování v léčbě kanabidiolem. ***Pomocné látky se známým účinkem:*** **Sezamový olej:** Tento léčivý přípravek obsahuje čištěný sezamový olej, který může vzácně způsobit těžké alergické reakce. **Benzylalkohol:** Tento léčivý přípravek obsahuje 0,0003 mg/ml benzylalkoholu, který může způsobit alergické reakce. Velké objemy se musí podávat s opatrností, zejména v případě poruchy funkce jater nebo ledvin, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza). **Ethanol:** 1 ml přípravku Epidyolex obsahuje 79 mg ethanolu, což odpovídá 10 % v/v bezvodého ethanolu. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Induktory CYP3A4 nebo CYP2C19:** Silný induktor CYP3A4/2C19 rifampicin a další silné induktory CYP3A4 nebo CYP2C19 (např. karbamazepin, enzalutamid, mitotan a třezalka tečkovaná), mohou způsobit snížení plazmatické koncentrace kanabidiolu, které může vést ke snížení účinnosti. Může být potřebná úprava dávky. **Inhibitory UGT:** Kanabidiol je substrátem UGT1A7, UGT1A9 a UGT2B7. Při současném podávání léčivých přípravků, které jsou známými inhibitory těchto enzymů UGT, je třeba postupovat opatrně. **Současná antiepileptická léčba:** Farmakokinetika kanabidiolu je komplexní a u pacienta může dojít k interakcím se současně užívanými antiepileptiky. *Klobazam:* Při podávání kanabidiolu 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). Navíc byla pozorována zvýšená expozice 7-hydroxy-kanabidiolu (aktivního metabolitu). 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. Pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení aminotransferáz, je třeba u všech pacientů snížit dávku kanabidiolu a/nebo valproátu. Současné podávání kanabidiolu a valproátu zvyšuje výskyt průjmu a případů snížené chuti k jídlu. *Stiripentol:* Při současném podávání kanabidiolu a stiripentolu došlo ke zvýšení hladin stiripentolu. *Fenytoin:* Je-li současně s kanabidiolem podáván fenytoin, může být expozice fenytoinu vyšší., Fenytoin má úzký terapeutický index, proto je nutné při zahájení podávání kanabidiolu v kombinaci s fenytoinem postupovat opatrně. *Lamotrigin:* Lamotrigin je substrátem enzymů UGT včetně UGT2B7, který je *in vitro* inhibován kanabidiolem. Při současném podávání s kanabidiolem mohou být hladiny lamotriginu zvýšené. *Everolimus:* Současné podávání kanabidiolu a everolimu ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo ke zvýšení expozice everolimu přibližně 2,5násobně jak u C_{max}, tak i u AUC. 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 vitro* a *in vivo* naznačují lékové interakce při současném podávání kanabidiolu se substráty CYP1A2 (např. theofylin, kofein, tizanidin), substráty CYP2B6 (např. bupropion, efavirenz), 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. 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:* Získané údaje naznačují, že kanabidiol je reverzibilním inhibitorem aktivity UGT1A9 a UGT2B7 a inhibitorem činnosti zprostředkované UGT1A1, UGT1A4 a UGT1A6. Při podávání kanabidiolu současně se substráty těchto UGT enzymů může být nutné snížení dávky těchto substrátů. **Citlivé substráty P-gp podávané perorálně:** Při současném podávání s kanabidiolem lze pozorovat vyšší expozici jiným perorálně podávaným citlivým substrátům P-gp (např. sirolimu, takrolimu nebo digoxinu). Při současném perorálním podávání je třeba zvážit terapeutické monitorování léčiv a snížení dávky jiných substrátů P-gp. **Těhotenství:** Údaje o podávání kanabidiolu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Kanabidiol se v těhotenství nemá používat, pokud potenciální přínos pro matku jednoznačně nepřevažuje nad potenciálním rizikem pro plod. **Kojení:** Nejsou k dispozici žádné studie u člověka o vylučování kanabidiolu do mateřského mléka. Kojení má být během léčby přerušeno. **Fertilita:** Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku kanabidiolu na fertilitu u člověka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** 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. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté (≥1/10):* snížení hemoglobinu, snížení hematokritu, snížená chuť k jídlu, somnolence, sedace, průjem, zvracení, pyrexie, únava. *Časté (≥1/100 až <1/10):* pneumonie, infekce močových cest, podrážděnost, agrese, letargie, epileptický záchvat, kašel, nauzea, zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšení GGT, vyrážka, zvýšená hladina kreatininu v krvi, pokles tělesné hmotnosti. Popis vybraných nežádoucích účinků je uveden v plné verzi SmPC. **Předávkování:** V případě předávkování je třeba pacienta sledovat a podávat vhodnou symptomatickou léčbu, včetně monitorování životních funkcí. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, D04 E5W7, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/19/1389/001-002. **Datum revize:** 07/2024.
URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.
Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222.
Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) http: //www.ema.europa.eu/.
Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com

Verze 6