▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave. Voir la rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets secondaires.

Epidyolex® 100 mg/ml, solution buvable

Composition

Principes actifs

Cannabidiol

Excipients

Éthanol (anhydre) 79 mg/ml
Teneur en alcool : 79% p/v correspond à 10% v/v d'alcool anhydre.
Huile de sésame (raffinée) 736 mg/ml
Alcool benzylique 0,0003 mg/ml
Sucralose (E955)
Arôme (fraise)

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Solution buvable.
Chaque millilitre de solution contient 100 mg de cannabidiol (cannabidiol 100 mg/1 ml).
Solution transparente, incolore à jaune.

Indications/Possibilités d'emploi

Epidyolex est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG), au syndrome de Dravet (SD) ou à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus.

Posologie/Mode d'emploi

SLG et SD

Instauration du traitement
La dose initiale recommandée d'Epidyolex est de 2,5 mg/kg en deux prises par jour (5 mg/kg/jour) pendant une semaine.

Traitement d'entretien
Au bout d'une semaine, la dose doit être augmentée à une dose d'entretien de 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour).
Selon la réponse clinique et la tolérance individuelles, chaque dose pourra être augmentée chaque semaine par paliers de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour) jusqu'à une dose maximale recommandée de 10 mg/kg deux fois par jour (20 mg/kg/jour).

Toute augmentation de dose supérieure à 10 mg/kg/jour, jusqu'à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg/jour, doit être adaptée en fonction du bénéfice et du risque individuels et conformément au protocole de surveillance intégral (voir rubrique « Mises en garde et précautions »).

STB
Instauration du traitement
La dose initiale recommandée d'Epidiolex est de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour) pendant une semaine.

Traitement d'entretien
Au bout d'une semaine, la dose doit être augmentée à une dose de 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) et la réponse clinique ainsi que la tolérance doivent être évaluées.
Selon la réponse clinique et la tolérance individuelles, chaque dose pourra être augmentée chaque semaine par paliers de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour) jusqu'à une dose maximale recommandée de 12,5 mg/kg deux fois par jour (25 mg/kg/jour).
Toute augmentation de dose supérieure à 10 mg/kg/jour, jusqu'à la dose maximale recommandée de 25 mg/kg/jour, doit se faire en fonction du rapport bénéfices/risques individuel attendu et dans le respect du protocole de surveillance (voir rubrique «Mises en garde et précautions»,).

Les recommandations posologiques pour le SLG, le SD et la STB sont résumées dans le tableau 1 suivant:

Tableau 1: Recommandations posologiques

	SLG et SD	STB
Dose initiale – première semaine	2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)	
Deuxième semaine	Dose d'entretien 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)	5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)

Nouvelle augmentation si nécessaire (paliers)	augmentations hebdomadaires par paliers de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)	
Dose maximale recommandée	10 mg/kg deux fois par jour (20 mg/kg/jour)	12,5 mg/kg deux fois par jour (25 mg/kg/jour)

Chaque boîte d'Epidyolex est fournie avec :

- Deux seringues de 1 ml avec des graduations de 0,05 ml (chaque palier de 0,05 ml correspond à 5 mg d'Epidyolex)
- Deux seringues de 5 ml avec des graduations de 0,1 ml (chaque palier de 0,1 ml correspond à 10 mg d'Epidyolex)

Si la dose calculée est de 100 mg (1 ml) ou moins, la plus petite seringue de 1 ml devra être utilisée pour l'administration orale.
Si la dose calculée est supérieure à 100 mg (1 ml), la plus grande seringue de 5 ml devra être utilisée pour l'administration orale.

La dose calculée doit être arrondie vers le haut au palier le plus proche.

Arrêt du traitement
Si le traitement par Epidyolex doit être arrêté, la dose devra être diminuée progressivement. Dans les essais cliniques, l'arrêt du traitement par Epidyolex consistait à diminuer la dose d'environ 10% par jour pendant 10 jours (voir rubrique « Mises en garde et précautions », sous « Atteinte hépatocellulaire », et « Augmentation de la fréquence des convulsions »). Une diminution plus lente ou plus rapide de la dose peut être requise, selon l'indication clinique, à la discrétion du médecin traitant.

Traitement associé
Adaptations posologiques d'autres médicaments utilisés en association à Epidyolex :
Un médecin expérimenté dans le traitement des patients recevant des antiépileptiques en concomitance devra évaluer la nécessité d'adaptations posologiques spécifiques d'Epidyolex ou du(des) médicament(s) associé(s) afin de tenir compte des éventuelles interactions médicamenteuses (voir rubriques « Mises en garde et précautions » et « Interactions »).

Instructions posologiques particulières
Patients présentant des troubles de la fonction hépatique
Epidyolex ne nécessite aucune adaptation posologique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A).

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). Les doses initiale, d'entretien et maximale sont à diviser de moitié environ par rapport aux patients au foie sain. Chez ces patients, une dose maximale > 10 mg/kg/jour pour le SLG et le SD, et > 12,5 mg/kg/jour pour la STB est déconseillée.
Il est déconseillé d'utiliser Epidyolex chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
Voir aussi les rubriques « Mises en garde et précautions » et « Pharmacocinétique ».

Patients présentant des troubles de la fonction rénale
Epidyolex peut être administré à des patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère sans adaptation de la dose (voir rubrique « Pharmacocinétique »). Il n'y a pas de données chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale. On ne sait pas si Epidyolex est dialysable.

Patients âgés
Les essais cliniques sur Epidyolex dans le traitement du SLG, du SD et de la STB n'incluaient pas suffisamment de patients âgés de plus de 55 ans pour déterminer si leur réponse était différente ou non de celle des patients plus jeunes.
En règle générale, la détermination de la dose chez un patient âgé se fera avec prudence, en commençant habituellement par la dose la plus faible en tenant compte de la fréquence plus élevée de troubles de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que des comorbidités ou des traitements concomitants (voir rubriques « Mises en garde et précautions », sous « Atteinte hépatocellulaire ».

Enfants et adolescents

SLG et DS
Il n'y a pas de bénéfice pertinent d'Epidyolex chez les enfants de moins de 6 mois.
La sécurité et l'efficacité d'Epidyolex chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans n'ont pas encore été établies.

STB
Il n'existe aucun bénéfice pertinent à utiliser Epidyolex chez les enfants de moins de 1 mois. La sécurité et l'efficacité d'Epidyolex chez les enfants âgés de 1 mois à 2 ans n'ont pas encore été établies.

Prise retardée / Oubli de dose

En cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses, les doses oubliées ne doivent pas être compensées. La posologie devra reprendre le schéma d'administration habituel.
En cas d'oubli de doses pendant plus de 7 jours, une nouvelle titration jusqu'à la dose thérapeutique sera nécessaire.

Mode d'administration
Voie orale.
L'alimentation peut augmenter la concentration d'Epidyolex; par conséquent, il devra toujours être pris dans les mêmes conditions, avec ou sans aliments, y compris en cas de régime cétogène. En cas d'administration avec des aliments, il faut conserver autant que possible une composition alimentaire similaire.

Il est recommandé d'opter pour une administration orale. Si nécessaire, la voie entérale reste toutefois acceptable par sonde naso-gastrique et gastrostomique. Il ne faut pas utiliser de sondes en chlorure de polyvinyle ni en polyuréthane. Voir rubrique «Remarques particulières, Remarques concernant la manipulation».

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition ».
Si un patient présente des réactions d'hypersensibilité au cours du traitement avec Epidyolex, le médicament doit être arrêté.
Les patients présentant une augmentation des transaminases à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et de la bilirubine à plus de 2 fois la LSN (voir rubrique « Mises en garde et précautions »).

Mises en garde et précautions

Atteinte hépatocellulaire
Epidyolex peut entraîner des élévations dose dépendantes des transaminases hépatiques (alanine aminotransférase [ALAT] et/ou aspartate aminotransférase [ASAT]) (voir rubrique « Effets indésirables »). Les élévations surviennent généralement dans les deux mois suivant l'instauration du traitement ; cependant, des cas ont été observés jusqu'à 18 mois après l'instauration du traitement, en particulier chez les patients prenant un traitement concomitant par valproate.

Dans les essais cliniques, la plupart des élévations de l'ALAT survenaient chez les patients prenant un traitement concomitant par valproate. L'utilisation concomitante de clobazam a également

augmenté l'incidence des élévations des transaminases, bien que dans une moindre mesure que le valproate. En cas d'augmentation des transaminases, il convient d'envisager une adaptation posologique ou l'arrêt du valproate ou du clobazam. Les élévations des transaminases ont été résolues avec l'arrêt d'Epidyolex ou une réduction de la dose d'Epidyolex et/ou du valproate associé, dans environ deux tiers des cas. Dans environ un tiers des cas, les élévations des transaminases ont régressé pendant le traitement par Epidyolex, sans réduction de la dose.

Les patients avec des taux de transaminases initiaux supérieurs à la LSN présentaient une incidence plus élevée d'élévations des transaminases pendant le traitement par Epidyolex. Chez certains patients, un effet synergique du traitement concomitant par valproate sur les transaminases initiales déjà élevées a entraîné un risque majoré d'élévations des transaminases.

Dans une étude non contrôlée menée dans une indication autre que l'épilepsie, deux patients âgés ont développé des élévations des taux de phosphatase alcaline supérieurs à deux fois la LSN ainsi que des élévations des transaminases. Les valeurs se sont normalisées après l'arrêt du traitement par Epidyolex.

Surveillance
En règle générale, les élévations des transaminases supérieures à trois fois la LSN en présence d'une bilirubine augmentée sans autre explication représentent un facteur prédictif important d'atteinte hépatique sévère. L'identification précoce des élévations des transaminases peut réduire le risque d'événement indésirable grave. Les patients avec des taux de transaminases initiaux supérieurs à trois fois la LSN ou des élévations de la bilirubine supérieures à deux fois la LSN doivent être évalués avant l'instauration du traitement par Epidyolex.
Avant l'instauration du traitement par Epidyolex, les taux sériques de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale doivent être contrôlés.
Les taux sériques de transaminases (ALAT, ASAT), de phosphatase alcaline et de bilirubine totale doivent être contrôlés après 2 semaines, 1 mois, 2 mois, 3 mois et 6 mois après l'instauration du traitement par Epidyolex, et périodiquement par la suite ou selon l'indication clinique.
En cas de modification de la dose d'Epidyolex supérieure à 10 mg/kg/jour ou tout changement au niveau des médicaments associés (modification de la dose ou ajout d'un autre traitement) dont l'impact sur le foie est connu, ce programme de surveillance devra être ré-initié.

Si un patient développe des signes ou des symptômes cliniques évoquant une atteinte hépatique, les taux sériques de transaminases et de bilirubine totale doivent être mesurés rapidement et le traitement par Epidyolex suspendu ou arrêté définitivement, le cas échéant. Le traitement par Epidyolex doit être arrêté chez les patients présentant des élévations des taux de transaminases

supérieurs à 3 fois la LSN et des taux de bilirubine supérieurs à 2 fois la LSN. Il doit également être arrêté chez les patients présentant des élévations prolongées des transaminases supérieures à 5 fois la LSN. Les autres causes possibles doivent être explorées chez les patients présentant des élévations prolongées des transaminases sériques. Une adaptation de la dose des médicaments concomitants connus pour avoir un impact sur le foie doit être envisagée (par ex. valproate et clobazam) (voir rubrique « Interactions »).

Patients atteints de troubles de la fonction hépatique modérés à sévères (Child-Pugh B et C)
Les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été inclus dans les essais cliniques pivots.
L'utilisation d'Epidyolex chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) devra être précédée d'une analyse soigneuse du rapport bénéfice-risque et impliquer une surveillance étroite des paramètres de la fonction hépatique et une dose réduite (voir rubrique « Posologie/Mode d'emploi »).
Il est déconseillé d'utiliser Epidyolex chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

Somnolence et sédation
Epidyolex peut provoquer une somnolence et une sédation, qui apparaissent le plus souvent en début de traitement et peuvent se dissiper à la poursuite du traitement. L'incidence était plus élevée chez les patients prenant du clobazam en traitement concomitant (voir rubriques « Interactions » et « Effets indésirables »). Les autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peuvent potentialiser l'effet de somnolence et de sédation.

Pneumonie
Un risque accru de pneumonie a été observé lors de l'administration d'Epidyolex. Dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients atteints du SLG ou du SD, 6% des patients traités par Epidyolex ont souffert d'une pneumonie contre 1% des patients sous placebo. Dans l'étude clinique contrôlée menée chez des patients atteints de STB, 4% des patients traités par Epidyolex ont souffert d'une pneumonie contre 1% des patients sous placebo. La fréquence des pneumonies ne semblait pas être dose-dépendante. 5% des patients traités par Epidyolex 20 mg/kg/jour ont développé une pneumonie par rapport aux 9% des patients traités par Epidyolex 10 mg/kg/jour. La fréquence des pneumonies était plus importante chez les patients recevant un traitement concomitant par clobazam. Les médecins prescripteurs devraient surveiller les patients pour détecter tout symptôme d'une pneumonie, y compris une somnolence et sédation significatives.

Augmentation de la fréquence des convulsions

À l'instar d'autres antiépileptiques, une augmentation cliniquement significative de la fréquence des convulsions peut apparaître pendant le traitement par Epidyolex ; cela peut nécessiter un ajustement de la dose d'Epidyolex et/ou des antiépileptiques associés, voire l'arrêt du traitement par Epidyolex dans l'éventualité où le rapport bénéfice/risque serait négatif.

Comportements et idées suicidaires

Des comportements et des idées suicidaires ont été rapportés chez les patients sous traitement par antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés *versus* placebo avec des antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque des comportements et idées suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru sous l'Epidyolex.

Les patients doivent être surveillés en vue de déceler d'éventuels signes de comportements et d'idées suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients et les soignants des patients doivent être invités à consulter un médecin si des signes de comportements et d'idées suicidaires venaient à apparaître.

Éthanol dans la composition

Ce médicament contient 7,9% p/v d'éthanol (alcool) (79 mg/ml correspondant 10% v/v d'éthanol anhydre), c'est-à-dire jusqu'à 691 mg d'éthanol par dose d'Epidyolex (12,5 mg/kg pour un adulte pesant 70 kg), ce qui équivaut à 17 millilitres (ml) de bière ou 7 ml de vin par dose.

La petite quantité d'alcool dans ce médicament n'a aucun effet notable.

L'alcool benzylique

Ce médicament contient 0,0003 mg/ml d'alcool benzylique équivalent à 0,0026 mg par dose d'Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg par dose pour un adulte pesant 70 kg).

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les enfants en bas âge, il y a un risque accru en raison de l'accumulation.

De grandes quantités ne doivent être utilisées qu'avec prudence et lorsque cela est absolument nécessaire, en raison de l'accumulation et de la toxicité (« acidose métabolique »), en particulier chez des patients souffrant de troubles de la fonction hépatique ou rénale ainsi que chez les patientes enceintes ou allaitantes.

L'huile de sésame raffinée

Epidyolex contient de l'huile de sésame raffinée, qui peut rarement provoquer de graves réactions allergiques.

Interactions

Données in vitro

Le cannabidiol est un substrat des CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 et UGT2B7.

Les données *in vitro* suggèrent que le cannabidiol est un inhibiteur de l'activité induite par les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 et UGT2B7 à des concentrations cliniquement pertinentes. Le métabolite 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) est un inhibiteur de l'activité induite par les UGT1A1, UGT1A4 et UGT1A6 *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes.

Le cannabidiol induit l'expression de l'ARNm des CYP1A2 et CYP2B6 aux concentrations cliniquement pertinentes.

Une inhibition par le cannabidiol de l'efflux induit par la glycoprotéine P ou la BCRP dans l'intestin ne peut être exclue.

Le métabolite 7-COOH-CBD est un substrat de P-gp/MDR1 et a le potentiel d'inhiber les BCRP, OATP1B1, OATP1B3 et OAT3.

Le cannabidiol et le métabolite 7-OH-CBD ne sont pas de substrats des P-gp, BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3.

Le métabolite 7-OH-CBD n'est pas un inhibiteur des principaux transporteurs de recapture rénaux et hépatiques des OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, OATP1B1 et OATP1B3.

Le cannabidiol n'est ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs de recapture des OATP1A2 et OATP2B1 dans le cerveau.

Le cannabidiol et le métabolite 7-OH-CBD ne sont pas des inhibiteurs du transporteur d'efflux BSEP aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes.

La pharmacocinétique d'Epidyolex est complexe et peut provoquer des interactions avec les traitements antiépileptiques concomitants du patient. La dose du traitement par Epidyolex et/ou celle des antiépileptiques concomitants doit être ajustée dans le cadre du suivi médical régulier et le patient être étroitement surveillé en vue de détecter d'éventuels effets indésirables médicamenteux. En outre, une surveillance des concentrations plasmatiques doit être envisagée.

Le potentiel d'interactions médicamenteuses avec d'autres antiépileptiques concomitants a été évalué chez des volontaires sains et chez des patients épileptiques (750 mg, 2 fois par jour chez des volontaires sains et 20 mg/kg/jour chez des patients) avec le clobazam, le valproate, le stiripentol et l'évérolimus.

Bien qu'aucune étude formelle d'interactions médicamenteuses n'ait été menée pour d'autres antiépileptiques, la phénytoïne et la lamotrigine sont considérées sur la base de données *in vitro*. Les interactions et les recommandations posologiques avec des antiépileptiques et d'autres médicaments sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Interactions avec d'autres médicaments

Médicament concomitant	**Effet sur le taux plasmatique Rapports moyens géométriques (90% IC)**	**Notes et recommandations**
Antiépileptiques (Aes)		
Valproate	Sujets sains CBD AUC_{tau}: 1.05 (0.90, 1.24) CBD C_{max}: 0.74 (0.58, 0.93) 7-OH-CBD AUC_{tau}: 1.22 (0.96, 1.55) 7-OH-CBD C_{max}: 0.97 (0.67, 1.41) Valproate AUC_{tau}: 0.99 (0.90, 1.08) Valproate C_{max}: 1.01 (0.95, 1.07) Patients Valproate AUC_{tau}: 0.83 (0.75, 0.92) Valproate C_{max}: 0.87 (0.79, 0.95) 4-ene-VPA AUC_{tau}: 0.70 (0.62, 0.80) 4-ene-VPA C_{max}: 0.77 (0.66, 0.90)	L'utilisation concomitante d'Epidyolex et de valproate augmente l'incidence des élévations des transaminases (voir « Mises en garde et précautions »). Le mécanisme de cette interaction reste inconnu. En présence d'élévations significatives des transaminases, la dose de cannabidiol et/ou de valproate pris concomitamment doit être diminuée ou arrêtée chez tous les patients jusqu'à la normalisation des élévations de transaminases (voir « Mise en garde et précautions »). Les données sont insuffisantes pour avoir une estimation du risque lors de l'administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques avec le cannabidiol (voir « Mises en garde et précaution »). L'utilisation concomitante d'Epidyolex et de valproate augmente l'incidence des diarrhées et de la baisse de l'appétit. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. Il n'existe aucun changement pharmacocinétique cliniquement significatif, ni pour le CBD ni pour le VPA ou leurs métabolites.

Médicament concomitant	Effet sur le taux plasmatique Rapports moyens géométriques (90% IC)	Notes et recommandations
Clobazam	CBD AUC_{tau}: 1.30 (1.00, 1.70) CBD C_{max}: 1.34 (0.93, 1.95) 7-OH-CBD AUC_{tau}: 1.47 (1.26, 1.70) 7-OH-CBD C_{max}: 1.73 (1.36, 2.20) Clobazam AUC_{tau}: 1.06 (0.90, 1.24) à 1.21 (1.05, 1.39) Clobazam C_{max}: 1.00 (0.83, 1.19) à 1.20 (1.05, 1.38) N-CLB AUC_{tau}: 2.64 (1.95, 3.58) à 3.38 (2.62, 4.36) N-CLB C_{max}: 2.22 (1.42, 3.46) à 3.39 (2.61, 4.39)	L'utilisation concomitante d'Epidyolex et de clobazam augmente l'incidence de somnolence et de sédation (voir « Mises en garde et précautions » et « Effets indésirables »). Une diminution de la dose de clobazam doit être envisagée en cas de somnolence ou de sédation lors de l'administration concomitante de clobazam et d'Epidyolex. L'administration concomitante d'Epidyolex et de clobazam n'a aucun effet sur les concentrations plasmatiques de cannabidiol ou de clobazam. Or, on constate la survenue d'interactions PC bidirectionnelles qui affectent leurs métabolites actifs (N-desméthylclobazam.et 7-hydroxy cannabidiol). Des taux systémiques élevés de ces substances actives peuvent engendrer des effets pharmacologiques accrus et une augmentation des effets indésirables médicamenteux. Par conséquent, des ajustements des doses d'Epidyolex ou de clobazam peuvent être nécessaires.
Stiripentol	Sujets sains CBD AUC_{tau}: 1.03 (0.94, 1.14) CBD C_{max}: 1.13 (0.96, 1.33) 7-OH-CBD AUC_{tau}: 0.72 (0.61, 0.85) 7-OH-CBD C_{max}: 0.71 (0.51, 0.99) Stiripentol AUC_{tau}: 1.55 (1.42, 1.69) Stiripentol C_{max}: 1.28 (1.08, 1.52) Patients Stiripentol AUC_{tau}: 1.30 (1.09, 1.55) Stiripentol C_{max}: 1.17 (1.03, 1.33)	L'administration concomitante d'Epidyolex et de stiripentol a entraîné une faible augmentation de la concentration plasmatique de stiripentol. L'importance clinique n'est pas connue, mais le patient doit être étroitement surveillé en cas de réactions indésirables au médicament. Il n'y a aucun effet sur les concentrations plasmatiques du cannabidiol. Dans une étude chez des volontaires sains, l'interaction a entraîné une diminution (environ 30%) de C_{max} et de l'ASC du métabolite actif, 7-OH-CBD.
Phénytoïne	Une éventuelle interaction médicamenteuse n'a pas été étudiée.	L'exposition à la phénytoïne peut être augmentée en cas d'administration concomitante avec Epidyolex, car la phénytoïne est largement métabolisée par le CYP2C9, qui est inhibé par le cannabidiol *in vitro*. La phénytoïne a une marge thérapeutique étroite, c'est pourquoi l'administration concomitante d'Epidyolex et de phénytoïne doit être instaurée avec prudence et, en cas de survenue de problèmes de tolérance, une réduction de la dose de phénytoïne doit être envisage.
Lamotrigine	Une éventuelle interaction médicamenteuse n'a pas été étudiée.	La lamotrigine est un substrat des enzymes UGT, y compris l'UGT2B7, qui est inhibé par le cannabidiol *in vitro.* Les taux sériques de lamotrigine peuvent être élevés en cas d'administration concomitante avec Epidyolex

Médicament concomitant	Effet sur le taux plasmatique Rapports moyens géométriques (90% IC)	Notes et recommandations
Évérolimus	Évérolimus $AUC_{0-\infty}$: 2.45 (2.15, 2.80) Évérolimus C_{max}: 2.50 (2.12, 2.94)	L'utilisation concomitante d'Epidyolex (12,5 mg/kg deux fois par jour) et d'évérolimus (5 mg), qui est à la fois substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et du CYP3A4, a entraîné une exposition accrue à l'évérolimus. La demi-vie de l'évérolimus n'a pas été affectée. A l'instauration du traitement par Epidyolex chez des patients prenant de l'évérolimus, il convient de surveiller les concentrations du principe actif d'évérolimus dans le sang et d'adapter la posologie en conséquence. A l'instauration du traitement par évérolimus chez les patients prenant une dose stable d'Epidyolex, il est recommandé d'administrer une dose initiale plus faible d'évérolimus et de surveiller la concentration sanguine du principe actif. Il faut s'attendre à une exposition accrue à d'autres substrats de la P-gp administrés par voie orale (par ex. sirolimus, tacrolimus, digoxine) en cas d'utilisation concomitante d'Epidyolex. L'administration orale concomitante d'Epidyolex doit faire envisager une surveillance de la concentration sanguine du principe actif et une réduction de la dose des autres substrats de la P-gp. Les recommandations posologiques figurant dans les informations professionnelles des préparations concernées doivent être respectées.
Substrats/Inhibiteurs du CYP2C19		
Fluconazole	CBD AUC_t: 1.21 (1.08, 1.36) CBD C_{max}: 1.24 (1.05, 1.47) 7-OH-CBD AUC_t: 0.71 (0.61, 0.82) 7-OH-CBD C_{max}: 0.59 (0.48, 0.72) L'effet sur la fluconazole n'a pas été étudié.	Le fluconazole, un puissant inhibiteur du CYP2C19, n'a qu'un faible impact sur l'exposition au CBD et entraîne une faible diminution de l'exposition au 7-OH-CBD. Aucun de ces changements n'est considéré comme cliniquement significatif. Epidyolex peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments métabolisés par le CYP2C19, par ex. oméprazole et clobazam (voir ci-dessus). Il convient d'envisager une réduction de la dose pour des médicaments constituants des substrats sensibles du CYP2C19 ou qui présentent une marge thérapeutique étroite, utilisés en concomitance.
Inducteurs du CYP2C19		
Rifampicine	CBD AUC_t: 0.68 (0.61, 0.75) CBD C_{max}: 0.66 (0.56, 0.78) 7-OH-CBD AUC_t: 0.37 (0.33, 0.41) 7-OH-CBD C_{max}: 0.33 (0.29, 0.38) L'effet sur la rifampicine n'a pas été étudié.	La rifampicine et d'autres puissants inducteurs du CYP2C19 peuvent entrainer une diminution des concentrations plasmatiques du cannabidiol et donc diminuer l'efficacité d'Epidyolex.

Médicament concomitant	Effet sur le taux plasmatique Rapports moyens géométriques (90% IC)	Notes et recommandations
Substrats/inhibiteurs du CYP3A4		
Midazolam	Midazolam AUC_t: 0.92 (0.78, 1.09) Midazolam C_{max}: 0.80 (067, 0.96) 1'-hydroxymidazolam AUC_t: 1.68 (1.41, 2.01) 1'-hydroxymidazolam C_{max}: 1.12 (0.93, 1.34) L'effet sur le cannabidiol n'a pas été étudié.	Epidyolex n'a aucun effet sur la clairance du midazolam et aucune influence sur la clairance d'autres substrats sensibles du CYP3A4 n'est attendue.
Itraconazole	CBD AUC_t: 1.05 (0.96, 1.15) CBD C_{max}: 1.01 (0.82, 1.25) 7-OH-CBD AUC_t: 1.17 (1.07, 1.27) 7-OH-CBD C_{max}: 1.06 (0.90, 1.25) L'effet sur l'itraconazole n'a pas été étudié.	L'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, n'a aucun effet sur l'exposition au CBD et n'entraîne qu'une augmentation minime, cliniquement non significative sur l'exposition au 7-OH-CBD.
Inducteurs de CYP3A4		
par ex., rifampicine, carbamazepine, enzalutamide, mitotane, millepertuis (Hypericum perforatum)	Voir les données d'études sur la rifampicine (inducteurs du CYP2C19)	Des inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du cannabidiol et donc entrainer une diminution de l'efficacité d'Epidyolex. Une adaptation de la dose peut être nécessaire.
Substrats/inhibiteurs des CYP2C8 et CYP2C9		
par ex., repaglinide, warfarine	Une éventuelle interaction médicamenteuse n'a pas été étudiée.	La survenance d'effets indésirables en cas d'administration concomitante avec Epidyolex devrait faire envisager cliniquement une réduction de dose des substrats des CYP2C8 et CYP2C9.
Substrats/inhibiteurs des CYP1A2		
par ex., theophylline, cofféine	Cofféine AUC_t: 1.88 (1.56, 2.27) Cofféine C_{max}: 1.15 (1.04, 1.26)	Ces données indiquent que l'Epidyolex est un inhibiteur faible du CYP1A2. Des augmentations modestes similaires de l'exposition peuvent être observées avec d'autres substrats sensibles du CYP1A2 (par ex. théophylline ou tizanidine). Un ajustement de dose des substrats des CYP1A2 et CYP2B6 devrait être apprécié cliniquement. Les recommandations posologiques figurant dans les informations professionnelles des préparations concernées doivent être respectées.
Substrats/inhibiteurs des CYP2B6		
par ex., bupropione, éfavirenz	Une éventuelle interaction médicamenteuse n'a pas été étudiée.	Un ajustement de dose des substrats des CYP2B6 devrait être apprécié cliniquement.

Médicament concomitant	Effet sur le taux plasmatique Rapports moyens géométriques (90% IC)	Notes et recommandations
Substrats/inhibiteurs des UGT1A7, UGT1A9 et UGT2B7		
par ex., diflunisal, propofol, fénofibrate, gemfibrozil, morphine, lorazepam	Une éventuelle interaction médicamenteuse n'a pas été étudiée.	Une appréciation clinique d'une réduction de dose des substrats des UGT1A7, UGT1A9 et UGT2B7 ou d'Epidyolex s'impose en présence d'effets indésirables en cas d'administration concomitante avec Epidyolex.
Substrats/inhibiteurs des UGT1A1, UGT1A4 et UGT1A6		
par ex., lamotrigine, olanzepine, paracétamol	Une éventuelle interaction médicamenteuse n'a pas été étudiée.	Le métabolite 7-COOH-CBD est *in vitro* un inhibiteur de l'action médiatée par les UGT1A1, UGT1A4 et UGT1A6. Une réduction de la dose peut s'imposer en cas d'administration concomitante de substrats avec ces UGT.
Substrats/inhibiteurs des P-gp (administré par voie orale)		
par ex., sirolimus, tacrolimus, évérolimus digoxine	Voire AEs, évérolimus	
Contrazeptifs oraux		
par ex., éthinylestradiol, lévonorgestrel	Une éventuelle interaction médicamenteuse n'a pas été étudiée.	Le cannabidiol n'est pas un inducteur du CYP3A4 ; par conséquent, aucun changement de la pharmacocinétique de contraceptifs hormonaux n'est attendu.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

À l'heure actuelle, il n'existe que des données limitées sur l'utilisation d'Epidyolex chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont révélé une toxicité de reproduction (voir rubrique « Données précliniques »).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Epidyolex pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte nettement sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques sur la présence d'Epidyolex ou ses métabolites dans le lait maternel, sur les effets sur l'enfant allaité ou sur les effets sur la production de lait.
Les expérimentations animales ont mis en évidence des modifications toxicologiques chez les femelles allaitantes lorsque la mère était traitée avec du cannabidiol (voir rubrique « Données précliniques »).
Le cannabidiol étant fortement lié aux protéines et susceptible de passer librement du plasma dans le lait, l'allaitement doit être suspendu pendant le traitement par mesure de précaution.

Fertilité

Aucune donnée sur l'effet d'Epidyolex sur la fertilité humaine n'est disponible.
Aucun effet sur la capacité de reproduction des rats mâles ou femelles n'a été observé avec une dose par voie orale allant jusqu'à 150 mg/kg/jour de cannabidiol (voir rubrique « Données préclinique »).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Epidyolex a une influence importante sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines, car il peut provoquer une somnolence et sédation (voir rubrique « Mises en garde et précautions »). Il convient de recommander aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas acquis suffisamment d'expérience pour pouvoir estimer son influence sur leurs capacités (voir rubrique « Effets indésirables »).

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés avec Epidyolex dans l'intervalle posologique recommandé de 10 à 25 mg/kg/jour sont présentés ci-dessous.
Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, la baisse de l'appétit, les diarrhées, la fièvre, la fatigue et les vomissements.
La cause la plus fréquente de l'arrêt du traitement était l'élévation des transaminases.

Les effets indésirables rapportés avec Epidyolex dans les études cliniques contrôlées par placebo sont énumérés dans le tableau ci-dessous, par classe de système d'organe et fréquence.
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100 à < 1/10), occasionnels (≥ 1/1000 à < 1/100). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Liste des effets indésirables

Infections et infestations
Fréquents : pneumonie[a], infection des voies urinaires

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Très fréquents : appétit diminué (21%)

Affections psychiatriques

Fréquents : irritabilité, agressivité

Affections du système nerveux
Très fréquents : somnolence[a] (26%)
Fréquents : léthargie, crises d'épilepsie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Fréquents : toux

Affections gastro-intestinales
Très fréquents : diarrhée (24%), vomissements (13%)
Fréquents : nausée

Affections hépatobiliaires
Fréquents : ASAT augmentée, ALAT augmentée, GGT augmentée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquents : rash cutané

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquents : fièvre (16%), fatigue (10%)

Investigations
Fréquents : perte de poids

[a] Termes groupés : **pneumonie :** pneumonie, pneumonie à RSV, *Mycoplasma pneumoniae*, pneumopathie à adénovirus, pneumonie virale, pneumopathie par inhalation ; **somnolence :** somnolence, sédation.

Description d'effets indésirables spécifiques et informations complémentaires

Atteinte hépatocellulaire
Epidyolex peut entraîner des augmentations des valeurs de l'ALAT et de l'ASAT dose-dépendantes (voir rubrique « Mises en garde et précautions »).
Dans les essais contrôlés menés dans le SLG, le SD (doses de 10 ou 20 mg/kg/jour) et la STB (dose de 25 mg/kg/jour), l'incidence des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN était de 12% chez les patients traités par Epidyolex contre ≤ 1% chez les patients sous placebo. Moins de 1% des patients traités par Epidyolex avaient des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieurs à 20 fois la LSN.

Certains cas d'élévations des transaminases ont nécessité l'hospitalisation de patients prenant d'Epidyolex.

Facteurs de risque d'atteinte hépatocellulaire
Traitement concomitant par valproate et clobazam, dose d'Epidyolex et élévation initiale des transaminases

Traitement concomitant par valproate et clobazam
Parmi les patients traités par des doses de 10, 20 et 25 mg/kg/jour d'Epidyolex, l'incidence des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN était de 23% chez les patients traités concomitamment par valproate et clobazam, 19% chez les patients également traités par valproate (sans clobazam), 3% chez les patients également traités par clobazam (sans valproate) et 3% chez les patients ne prenant aucun de ces médicaments.

Dose
Des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN ont été rapportées chez 15% des patients sous Epidyolex 20 ou 25 mg/kg/jour, contre 3% des patients sous Epidyolex 10 mg/kg/jour.
Le risque d'élévations de l'ALAT était plus élevé avec des doses supérieures à 25 mg/kg/jour dans l'étude contrôlée menée sur la STB.

Élévations initiales des transaminases
Dans les essais contrôlés (voir rubrique « Propriétés/Effets », « Pharmacodynamique », menés chez des patients prenant d'Epidyolex 20 ou 25 mg/kg/jour, la fréquence des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN apparues sous traitement était de 29% (80% d'entre eux étaient sous valproate) lorsque l'ALAT était supérieure à la LSN à l'inclusion, contre 12% (89% d'entre eux étaient sous valproate) lorsque l'ALAT était dans la plage normale à l'inclusion. 5% des patients (tous sous valproate) sous Epidyolex 10 mg/kg/jour ont développé des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN lorsque l'ALAT était supérieure à la LSN à l'inclusion, contre 3% (tous sous valproate) lorsque l'ALAT était dans la plage normale à l'inclusion.

Somnolence et sédation
Des cas de somnolence et de sédation (y compris de léthargie) ont été observés dans des essais contrôlés avec Epidyolex dans le SLG, le SD et la STB, notamment chez 29% des patients traités par Epidyolex (30 % des patients prenant 20 ou 25 mg/kg/jour de cannabidiol et 27% des patients prenant 10 mg/kg/jour de cannabidiol). Ces effets indésirables ont été observés avec une incidence plus élevée à des doses supérieures à 25 mg/kg/jour dans l'étude contrôlée menée sur la STB. Le taux de la somnolence et de la sédation (y compris de la léthargie) était supérieur chez les patients

prenant du clobazam en association (43% des patients traités par Epidyolex et clobazam contre 14% des patients traités par Epidyolex sans clobazam).

Perte de poids

Epidyolex peut provoquer une perte de poids ou un ralentissement de la prise de poids. Chez des patients atteints du SLG, du SD ou de la STB, la perte de poids semblait liée à la dose, avec 21% des patients sous cannabidiol 20 mg/kg/jour ou 25 mg/kg/jour présentant une perte de poids ≥ 5% contre 7% chez les patients sous cannabidiol 10 mg/kg/jour et 8% des patients sous placebo. Dans certains cas, la perte de poids a été déclarée comme un événement indésirable (voir liste ci-dessus). La perte d'appétit et de poids peuvent légèrement freiner la croissance.

Une perte de poids/absence de prise de poids persistante doit faire l'objet d'une surveillance régulière pour déterminer si le traitement par Epidyolex doit être poursuivi

Anomalies hématologiques

Epidyolex peut entraîner une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Chez des patients atteints du SLG, du SD et de la STB, la baisse moyenne de l'hémoglobine entre l'inclusion et la fin du traitement était de −0,36 g/dl chez les patients traités par 10, 20 ou 25 mg/kg/jour de cannabidiol et de 0,20 g/dl pour les patients sous placebo. Une baisse correspondante de l'hématocrite a également été observée, avec une variation moyenne de −1,3% chez les patients traités par Epidyolex, et -0,3% chez les patients sous placebo.

Il n'y a pas eu d'impact sur les indices érythrocytaires. Vingt-sept pour cent (27%) des patients atteints du SLG et du SD traités par cannabidiol et 38% des patients atteints de la STB traités par cannabidiol (25 mg/kg/jour) ont développé une anémie confirmée en laboratoire pendant l'étude (définie comme un taux d'hémoglobine normal à l'inclusion suivie d'une valeur inférieure à la limite inférieure de la normale au contrôle suivant) par rapport à 14% des patients atteints du SLG et du SD sous placebo, et 15% des patients atteints de STB sous placebo.

Augmentations de la créatinine

Epidyolex peut entraîner une élévation de la créatinine sérique. Le mécanisme n'a pas encore été identifié. Dans des essais contrôlés, menés chez des adultes sains et chez des patients atteints de SLG, de SD et de STB, une augmentation d'environ 10% de la créatinine sérique a été observée dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement par Epidyolex. L'augmentation était réversible chez les adultes sains. La réversibilité n'a pas été évaluée dans les études sur le SLG, le SD et la STB.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ElViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Signes et symptômes

L'expérience avec des doses supérieures à la dose thérapeutique recommandée est limitée. Des diarrhées légères à modérées et une somnolence ont été rapportées chez des adultes en bonne santé prenant une dose unique de 6000 mg, ce qui correspond à une dose supérieure à 85 mg/kg pour un adulte de 70 kg. Ces effets indésirables ont disparu après la fin de l'étude.

Traitement

En cas de surdosage, le patient doit être placé en observation et recevoir un traitement symptomatique approprié, y compris la surveillance des constantes vitales.

Propriétés/Effets

Code ATC

N03AX24

Mécanisme d'action

Les mécanismes précis de l'action anticonvulsivante du cannabidiol chez l'humain ne sont pas connus.
Le cannabidiol n'exerce pas son effet anticonvulsivant par le biais de l'interaction avec les récepteurs à cannabinoïdes.
Le cannabidiol réduit l'hyperexcitabilité neuronale en modulant le calcium intracellulaire via le récepteur 55 couplé à la protéine G (GPR55) et les canaux de potentiel de récepteur transitoire de la sous-famille V1 (TRPV1 ainsi qu'en modulant la signalisation induite par l'adénosine par le biais de l'inhibition de la recapture de l'adénosine intracellulaire via le transporteur équilibrant de type 1 des nucléosides (ENT1).

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude randomisée, contrôlée par placebo et positive, à doses multiples et en parallèle, dans laquelle des sujets adultes en bonne santé ont été titrés à une dose correspondant à 3 à 4 fois la dose maximale recommandée (40 mg/kg, administrés après l'ingestion de nourriture), le cannabidiol, solution orale, n'a pas prolongé l'intervalle QTc de manière cliniquement significative à l'exposition thérapeutique attendue. En cas d'exposition supra-thérapeutique, un allongement de l'intervalle QTc ne peut pas être exclu.

Pharmacodynamique

Aucune information spécifique.

Efficacité clinique

Traitement adjuvant des patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut (LGS)

L'efficacité d'Epidyolex dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) a été évaluée dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo, dans des groupes parallèles (GWPCARE3 et GWPCARE4). Chaque étude consistait en une période d'inclusion de 4 semaines, une période d'ajustement posologique de 2 semaines et une période d'entretien de 12 semaines. L'âge moyen de la population de l'étude était de 15 ans et 94% des patients prenaient 2 antiépileptiques concomitants ou plus pendant l'essai. Les antiépileptiques concomitants les plus couramment utilisés (> 25% des patients) dans les deux essais étaient le valproate, le clobazam, la lamotrigine, le lévétiracétam et le rufinamide.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de variation par rapport à l'inclusion des crises avec chute sur une période de 28 jours pendant la période de traitement dans le groupe Epidyolex *versus* placebo. Les crises avec chute étaient définies comme des crises atoniques, toniques ou tonico-cloniques. Les critères d'évaluation secondaires clés étaient la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises avec chute, le pourcentage de variation par rapport à l'inclusion de la fréquence totale des crises convulsives et l'impression de changement du sujet/soignant à la dernière visite. Ces résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3: Critères d'évaluation principal et secondaires clés dans les études sur le SLG

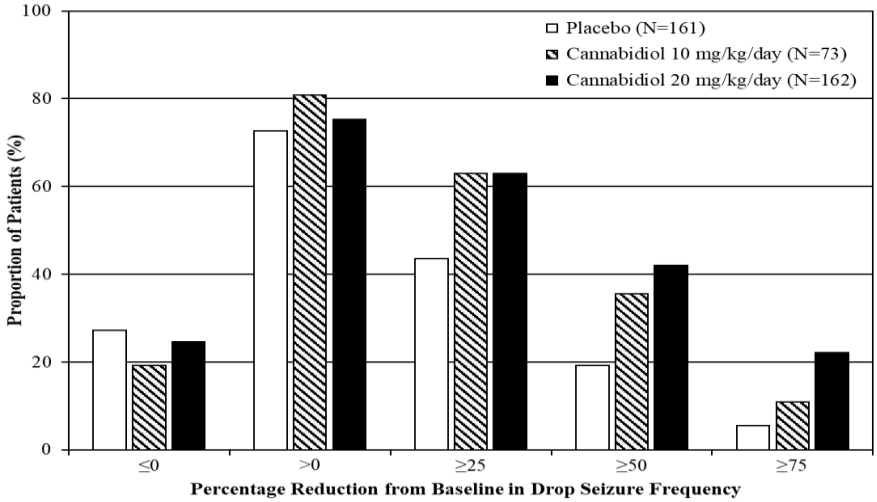
	Étude GWPCARE3			***Étude*** GWPCARE4	
	Epidyolex **20 mg/kg/ jour** (n = 76)	**Epidyolex** **10 mg/kg/ jour** (n = 73)	**Placebo** (n = 76)	**Epidyolex** **20 mg/kg/ jour** (n = 86)	**Placebo** (n = 85)
Critère d'évaluation principal *– Pourcentage de réduction de la fréquence des crises avec chute*					

Crises avec chute **Diminution médiane en %**	41,9	37,2	17,2	43,9	21,8
Comparé au placebo **Différence**	21,6	19,2		17,2	
IC à 95%	6,7; 34,8	7,7; 31,2		4,1; 30,3	
Valeur de p	0,005	0,002		0,014	
Critères d'évaluation secondaires clés					
Pourcentage des répondeurs 50%	39,5 %	35,6 %	14,5 %	44,2 %	23,5 %
Valeur de p	0,001	0,003		0,004	
Total des crises d'épilepsie **Diminution médiane en %**	38,4	36,4	18,5	41,2	13,7
Comparé au placebo **Différence**	18,8	19,5		21,1	
IC à 95%	4,4; 31,8	7,5; 30,4		9,4; 33,3	
Valeur de p	0,009	0,002		0,001	
Résultats moyens de l'impression générale du changement du patient/soignant (dernière visite)	3,2 (l. amélioration)	3,0 (l. amélioration)	3,6 (inchangé)	3,0 (l. amélioration)	3.7 (inchangé)
Valeur de p	0,044	0,002		0,001	

IC= intervalle de confiance à 95% ; Différence = Différence de traitement (12 semaines)

a = Proportion des patients avec une réduction des crises avec chute d'au moins 50% ; l. = légère.

Figure 1 : Proportion cumulée des patients sous cannabidiol et sous placebo selon la catégorie du type de crise durant la période de traitement chez des patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut (GWPCARE3 et GWPCARE4)



Variation en pourcentage, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises avec chute

Placebo (n = 161)
Cannabidiol 10 mg/kg/jour (n = 73)
Cannabidiol 20 mg/kg/jour (n = 162)
Proportion des patients (%)

Epidyolex était associé à une augmentation du nombre de jours sans crises avec chute pendant la période de traitement dans chaque étude, ce qui correspond à 3 à 5 jours par période de 28 jours (20 mg/kg/jour) soit 3 jours par période de 28 jours (10 mg/kg/jour) par rapport au placebo.

Traitement adjuvant des patients atteints du syndrome de Dravet

L'efficacité d'Epidyolex dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet (DS) a été évaluée dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo, dans des groupes parallèles (GWPCARE2 et GWPCARE1). Chaque étude consistait en une période d'inclusion de 4 semaines, une période d'ajustement posologique de 2 semaines et une période d'entretien de 12 semaines. L'âge moyen de la population de l'étude était de 9 ans et 94% des patients prenaient 2 antiépileptiques concomitants ou plus pendant l'essai. Les antiépileptiques concomitants les plus couramment utilisés (> 25% des patients) dans les deux essais étaient le valproate, le clobazam, le stiripentol et le lévétiracétam.

Le critère d'évaluation principal était la variation de la fréquence des crises convulsives pendant la période de traitement (du jour 1 à la fin de la période d'évaluation) par rapport à l'inclusion (GWPCARE2), et le pourcentage de variation médiane des crises convulsives par rapport à l'inclusion sur une période de 28 jours pendant la période de traitement (GWPCARE1) dans le groupe d'Epidyolex par rapport au placebo (GPCARE1). Les crises convulsives étaient définies comme les

crises atoniques, toniques, cloniques et tonico-cloniques. Les critères d'évaluation secondaires clés de GWPCARE2 étaient la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises convulsives, la variation de la fréquence totale des crises d'épilepsie et l'impression générale de changement rapportée par le soignant à la dernière visite. Le critère d'évaluation secondaire clé de GWPCARE1 était la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises convulsives. Ces résultats sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4: Mesures des critères d'évaluation principal et secondaire clés dans les études sur le SD

	Étude GWPCARE2			***Étude*** GWPCARE1	
	Epidyolex 20 mg/kg/ jour (n = 67)	**Epidyolex 10 mg/kg/ jour** (n = 66)	**Placebo** (n = 65)	**Epidyolex 20 mg/kg/ jour** (n = 61)	**Placebo** (n = 59)
Critère d'évaluation principal	*Réduction de la fréquence des crises convulsives*			*Pourcentage de réduction de la fréquence des crises convulsives*	
Crises convulsives					
Réduction médiane en %/ Réduction en %	45,7	48,7	26,9	38,9	13,3
Par rapport au placebo					
Réduction en %	25,7	29,8		22,8	
Différence					
IC à 95%	2,9; 43,2	8,4; 46,2		5,4; 41,1	
Valeur de p	0,030	0,010		0,012	
Critères d'évaluation secondaires clés					
Pourcentage des répondeurs 50% [a]	49,3 %	43,9 %	26,2 %	42,6 %	27,1 %
Valeur de p	0,007	0,033		0,078	
Total des crises d'épilepsie				*	
Réduction médiane en %/Réduction en %	47,3	56,4	29,7		
Par rapport au placebo					
Réduction en %	25,1	38,0			
Différence					

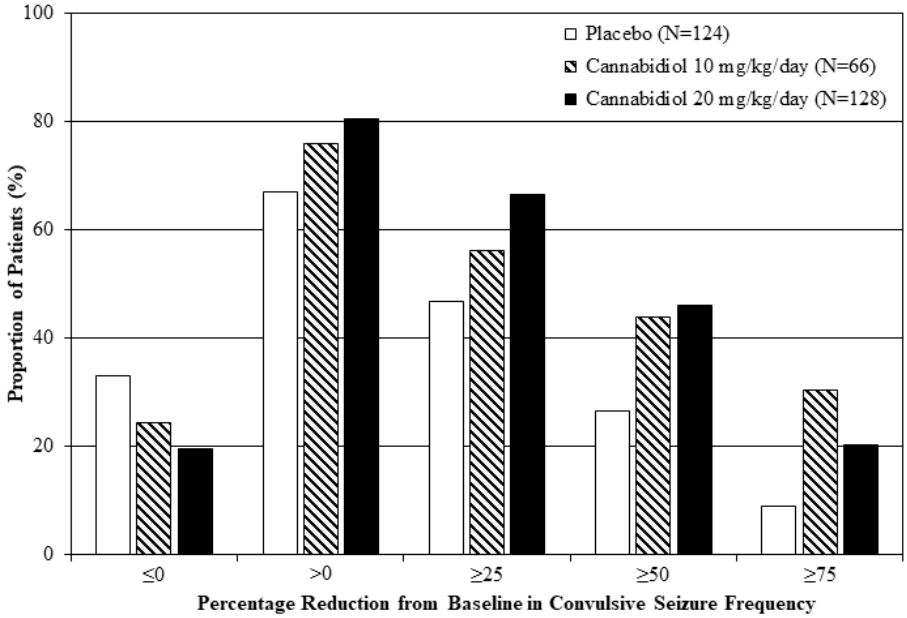
IC à 95% Valeur de p	3,5; 41,9 0,026	20,1; 51,9 <0,001			
Résultats moyens de l'impression générale du changement du patient/soignant (dernière visite) Valeur de p	3.1 (l. amélioré) 0,028	2.8 (l. amélioré) 0,001	3.6 (pas de changement)	*	

IC = intervalle de confiance à 95% ; Différence = Différence de traitement (12 semaines);

a = Proportion des patients avec une réduction de la fréquence des crises convulsive d'au moins 50% ; l. = légère.

* Dans l'étude GWPCARE1, le total des crises et les critères d'évaluation CGIC n'ont pas été inclus dans la vérification des hypothèses formelles, ce qui explique l'absence de résultats présentés.

Figure 2 : Proportion cumulée des patients sous Epidyolex et sous placebo selon la catégorie du type de crise durant la période de traitement chez des patients atteints d'un syndrome de Dravet (GWPCARE2 et GWPCARE1)



Variation en pourcentage, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises convulsives

Placebo (n = 124)

Cannabidiol 10 mg/kg/jour (n = 66)

Cannabidiol 20 mg/kg/jour (n = 128)

Proportion des patients (%)

Durant la période du traitement, Epidyolex était accompagné dans chaque essai d'une augmentation du nombre des jours sans crises convulsives, ce qui correspond à 1,3 à 1,4 jours sur une période de

28 jours de plus que sous placebo (20 mg/kg/jour) et 2,4 jours sur 28 jours de plus que sous placebo (10 mg/kg/jour).

Adultes
La population présentant un syndrome de Dravet dans les études GWPCARE2 et GWPCARE1 se composait essentiellement de patients pédiatriques, avec seulement 5 patients adultes âgés de 18 ans (1,6%). Par conséquent, les données relatives à l'efficacité et à la sécurité dans la population SD adulte sont limitées.

Réponse de dose
En l'absence de relation établie entre la dose et la réponse pour les doses 10 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour dans les études sur le SLG et le SD (voir Figures 1 et 2), la dose d'Epidyolex doit être ajustée de l'instauration vers la dose d'entretien recommandée de 10 mg/kg/jour (voir rubrique « Posologie/Mode d'emploi »). Chez les patients individuels, un ajustement de la dose jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour peut être envisagé, selon le rapport bénéfice/risque (voir rubrique « Posologie/Mode d'emploi »).

Données d'essais menés en ouvert
Dans les deux études randomisées sur le SLG, 99,5% des patients ayant terminé l'étude ont été inclus dans l'extension à long terme menée en ouvert (GWPCARE5). Chez les patients atteints du SLG traités concomitamment par du clobazam pendant 37 à 48 semaines (n = 299), le pourcentage de réduction médian, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises avec chute était de 55% au cours des semaines 1 à 12, une tendance maintenue jusqu'aux semaines 37 à 48 (60%).
Dans les deux essais randomisés sur le SD, 97,7% des patients ayant terminé l'étude ont été inclus dans GWPCARE5. Dans cette étude, le pourcentage des patients avec SD ayant été traités pendant 37 à 48 semaines (n = 214), le pourcentage de réduction médian, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises convulsives était de 56% au cours des semaines 1 à 12, une tendance maintenue jusqu'aux semaines 37 à 48 (54%).

Traitement adjuvant des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)
L'efficacité d'Epidyolex (25 et 50 mg/kg/jour) dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à la STB a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, dans des groupes parallèles (GWPCARE6). L'étude consistait en une période d'inclusion de 4 semaines, une période de titration de 4 semaines et une période d'entretien de 12 semaines (période de traitement et d'évaluation principale de 16 semaines).

L'âge moyen de la population de l'étude était de 14 ans et tous les patients, sauf un, prenaient un ou plusieurs antiépileptiques concomitants (AEc) pendant l'étude. Les AEc les plus couramment utilisés (> 25% des patients) étaient le valproate (45%), la vigabatrine (33%), le lévétiracétam (29%) et le clobazam (27%).

Le critère d'évaluation principal était la variation du nombre de crises d'épilepsie associées à la STB pendant la période de traitement (entretien et adaptation posologique) par rapport à l'inclusion dans le groupe cannabidiol versus placebo. Les crises d'épilepsie associées à la STB étaient définies comme des crises d'épilepsie focales sans altération de la conscience ni perte de connaissance, des crises focales avec altération de la conscience ou perte de connaissance, des crises focales évoluant en crises d'épilepsie généralisées bilatérales et des crises généralisées (crise tonico–clonique, tonique, clonique ou atonique). Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises d'épilepsie associées à la STB, l'impression globale de changement rapportée par le sujet/soignant à la dernière visite (Subject/Caregiver Global Impression of Change / S/CGIC) et le pourcentage de variation dans la fréquence des crises totales par rapport à l'inclusion.

La dose de 50 mg/kg/jour de cannabidiol s'est révélée produire une réduction des crises d'épilepsie similaire à la dose de 25 mg/kg/jour. Toutefois, cette dose était associée à une incidence accrue d'effets indésirables comparée à la dose de 25 mg/kg/jour; par conséquent, la dose maximale recommandée est de 25 mg/kg/jour.
Les résultas obtenus à la dose maximale recommandée de 25 mg/kg/jour sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5: Critère d'évaluation principal et critères d'évaluation secondaires clés dans l'étude menée sur la STB (population de patients globale)

	Étude GWPCARE6	
	Epidyolex 25 mg/kg/jour (n= 75)	**Placebo** (n= 76)
Critère d'évaluation principal – Pourcentage de réduction de la fréquence des crises d'épilepsie associées à la STB[a]		
Crises d'épilepsie associées à la STB ***% de réduction par rapport à l'inclusion*** ***% de réduction par rapport au placebo*** IC à 95% Valeur de p	 48,6% 30,1% 13,9%, 43,3% 0,0009	 26,5%
Critère d'évaluation secondaire principal		

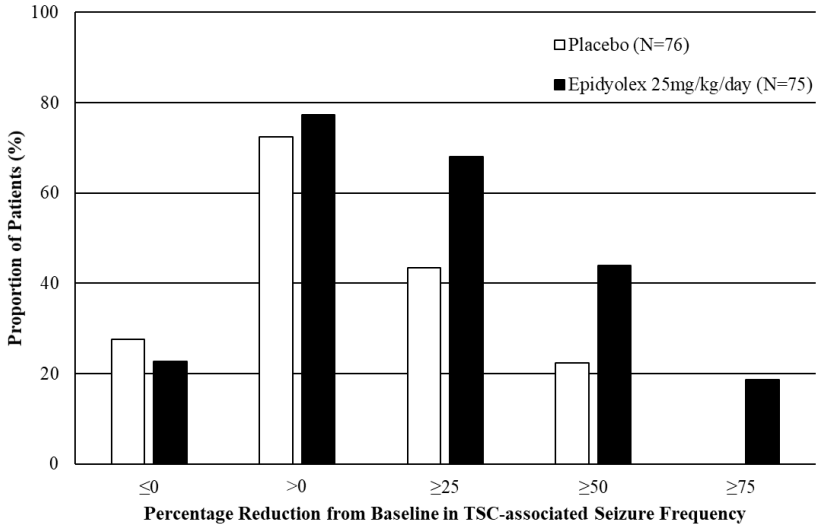
% de patients présentant une réduction ≥ 50% Valeur de p [b]	36% 0,0692	22,4%
Total des crises d'épilepsie **% Réduction par rapport à l'inclusion** ***% Réduction par rapport au placebo*** IC à 95% Valeur de p	 48,1% 29,1% 12,7%, 42,4% 0,0013	 26,9%
Résultats moyens de l'impression générale du changement chez le patient/soignant (S/CGIC) (dernière visite) Valeur de p	3,0 (l. amélioration) 0,027	3,5 (inchangé)

IC = intervalle de confiance à 95%

[a] Les données de l'étude GWPCARE6 sont présentées sous forme de pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion, estimé à partir d'une analyse de regression binominale négative.

[b] La valeur de p globale se base sur un test de Cochran Mantel Haenszel

Figure 3: Taux cumulé des patients sous Epidyolex et sous placebo selon la catégorie du type de crise, durant la période de traitement, parmi les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (GWPCARE6)



Pourcentage de réduction, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises associées à la STB

Comparativement au placebo, Epidyolex était associé à une augmentation du nombre de jours sans crises d'épilepsie liées à la STB pendant la période de traitement, équivalent à 2,82 jours par période de 28 jours.
L'effet d'Epidyolex sur les spasmes infantiles/épileptiques associés à la STB n'a pas fait l'objet d'évaluations approfondies.

Données d'essais menés en ouvert
Sur les 201 patients ayant terminé l'étude GWPCARE6, 99,0 % (199 patients) ont été inclus dans l'extension en ouvert. Dans cette extension en ouvert, le pourcentage de réduction médian, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises associées à la STB était de 61 % au cours des semaines 1 à 12 (N = 199), un effet maintenu au cours des semaines 37 à 48, avec un pourcentage de réduction médian, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises associées à la STB de 68 %.

Traitement par clobazam
En se basant sur les résultats d'analyses exploratoires de sous-groupes, on a pu observer des effets anticonvulsifs additifs d'Epidyolex associé au clobazam, qui induisent toutefois un risque accru de somnolence et de sédation, de pneumonie et d'atteinte hépatocellulaire (voir rubriques « Mises en garde et précautions », « Interactions « et « Effets indésirables »).
L'administration concomitante d'Epidyolex et de clobazam exige une évaluation clinique au cas par cas et, le cas échéant, des ajustements posologiques d'un ou des deux médicaments en fonction de l'efficacité, de la tolérance et de l'innocuité.

Pédiatrie

L'Agence européenne des médicaments a différé pour Epidyolex l'obligation de soumettre les résultats d'études dans une ou plusieurs classes d'âge pédiatriques dans le traitement des crises convulsives associées au SD, au SLG et à la STB. Voir rubrique « Posologie/Mode d'emploi » pour les informations concernant l'utilisation chez les enfants et adolescents.

Informations complémentaires

Abus
Dans une étude sur le potentiel d'abus, l'administration aiguë d'Epidyolex à des consommateurs adultes occasionnels non-dépendants de drogues récréatives aux doses thérapeutiques et suprathérapeutiques a entraîné des réponses dites faibles au niveau des mesures subjectives positives telles que l'« appréciation du médicament » et l'« envie de reprendre le médicament ».

Comparativement au dronabinol (THC de synthèse) et à l'alprazolam, Epidyolex comporte un faible risque d'abus potentiel.

Pharmacocinétique

Absorption

À l'état d'équilibre, le cannabidiol apparaît rapidement dans le plasma avec un pic plasmatique obtenu entre 2,5 et 5 heures.
Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient obtenues au bout de 2 à 4 jours d'une administration deux fois par jour d'après les concentrations précédant la dose (C_{min}). L'obtention rapide de l'état d'équilibre est liée au profil d'élimination multiphasique du médicament, dont l'élimination terminale ne représente qu'une infime fraction de la clairance du médicament.
L'administration concomitante d'Epidyolex et d'une alimentation riche en matières grasses/calories augmente la vitesse et l'intensité de l'absorption (multiplication par 5 de la C_{max} et par 4 de l'ASC) dans une étude menée sur des volontaires sains et diminue la variabilité totale de l'exposition par rapport aux volontaires sains à jeun.
Bien que l'effet soit légèrement amoindri avec un repas pauvre en graisses/calories, l'exposition reste toujours significativement accrue (C_{max} multipliée par 4, AUC multipliée par 3).
Par ailleurs, la prise d'Epidyolex avec du lait de vache multiplie l'exposition par 3 environ pour la C_{max} et par 2,5 pour l'AUC. La prise d'Epidyolex avec de l'alcool entraîne également une augmentation de l'exposition au cannabidiol (C_{max} multipliée par 1,9, AUC multipliée par 1,6).

Distribution

In vitro, > 94% du cannabidiol et de ses métabolites de phase I se fixent aux protéines plasmatiques avec une liaison préférentielle avec l'albumine sérique humaine.
Le volume de distribution apparent après administration par voie orale était élevé chez les volontaires sains – de 20 963 l à 42 849 l – et supérieur à la masse hydrique totale, ce qui suggère une importante distribution d'Epidyolex.

Métabolisme

Le cannabidiol est principalement métabolisé par le foie via les enzymes CYP450 et les enzymes UGT. Les principales isoformes du CYP450 responsables du métabolisme de phase I du cannabidiol sont le CYP2C19 et le CYP3A4. Les isoformes de l'UGT responsables de la conjugaison de phase II du cannabidiol sont l'UGT1A7, l'UGT1A9 et l'UGT2B7.
Les métabolites de phase I identifiés dans les essais *in vitro* standards étaient 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD et 6-OH-CBD (un métabolite circulant plutôt insignifiant).

Après plusieurs doses d'Epidyolex, le métabolite 7-OH-CBD (actif dans un modèle préclinique de crise convulsive) circule dans le plasma humain à des concentrations plus faibles que celles du médicament parent, le cannabidiol (~ 40% d'exposition au CBD) d'après l'ASC. Le métabolite circulant avec les concentrations plasmatiques les plus élevées est le 7-COOH-CBD avec une exposition 50 fois supérieure à l'état d'équilibre que le CBD. Ce métabolite n'a probablement aucune activité intrinsèque.

Élimination

La demi-vie d'Epidyolex dans le plasma était de 56 à 61 heures après une administration deux fois par jour pendant 7 jours à des volontaires sains.
L'élimination plasmatique du cannabidiol après une dose unique de 1500 mg de cannabidiol est d'environ 1111 l/h.

Linéarité/non-linéarité

Après administration d'une seule dose à jeun, l'exposition au cannabidiol sur l'intervalle 750-6000 mg augmente moins rapidement que la dose.

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

Aucun effet sur les expositions à l'Epidyolex ou à ses métabolites n'a été observé après l'administration d'une dose unique de cannabidiol 200 mg chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique légère.

Les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique modérée et sévère ont présenté des concentrations plasmatiques plus élevées en cannabidiol (ASC environ 2,5 – 5,2 fois supérieure à celle des sujets sains ayant une fonction hépatique normale).

Troubles de la fonction rénale

Aucun effet sur la C_{max} ou sur l'ASC d'Epidyolex n'a été observé après l'administration d'une dose unique de cannabidiol 200 mg chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. Les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale n'ont pas été étudiés.

Enfants et adolescents

La pharmacocinétique du cannabidiol n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 2 ans.
Un petit nombre de patients de moins de 2 ans souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante (dont SLG, SD et STB) a été exposé à Epidyolex dans des essais cliniques et dans le cadre d'un programme d'accès élargi.

Données précliniques

Génotoxicité

Les études de génotoxicité n'ont pas mis en évidence d'activité mutagène ou clastogène.

Carcinogénicité

Dans une étude de carcinogénicité menée sur des souris, l'administration par voie orale d'Epidyolex (30, 100 ou 300 mg/kg/jour) pendant 2 ans a augmenté l'incidence des adénomes hépatocellulaires bénins chez les souris mâles à toutes les doses testées et chez les souris femelles à la plus forte dose testée. À la plus forte dose étudiée, les expositions plasmatiques (ASC) chez les souris étaient environ 7 fois supérieures à l'exposition prévue chez l'humain à une dose de 25 mg/kg/jour.
Une étude sur le potentiel carcinogène du cannabidiol chez les rats est en cours.

Toxicité sur la reproduction

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction des rats mâles et femelles jusqu'à la dose de 250 mg/kg/jour (environ 34 fois l'exposition humaine à attendue à la dose de 25 mg/kg/jour).

Une étude sur le développement embryofœtal (DEF) menée sur des lapins a évalué des doses de 50, 80 ou 125 mg/kg/jour. La dose de 125 mg/kg/jour a entraîné une réduction du poids fœtal et une augmentation des variations structurelles fœtales associées à une toxicité maternelle. Les expositions plasmatiques maternelles au cannabidiol aux valeurs DSENO chez les lapins étaient inférieures à celles de l'homme à une dose de 25 mg/kg/jour.

L'étude sur le DEF chez les rats a évalué des doses de 75, 150 ou 250 mg/kg/jour. Une mortalité embryofœtale a été observée avec la dose élevée, sans effets liés au traitement sur la perte post-implantation avec les doses faibles ou intermédiaires. La DSENO était associée à des expositions plasmatiques maternelles environ 9 fois supérieures à l'exposition anticipée chez l'homme à une dose de 25 mg/kg/jour.

Une étude sur le développement prénatal et postnatal a été menée sur des rats à des doses de 75, 150 ou 250 mg/kg/jour. Une croissance ralentie, une maturation sexuelle retardée, des changements comportementaux (baisse d'activité) et des effets indésirables sur le développement des organes reproducteurs mâles (testicules de petite taille chez la progéniture adulte) et la fertilité mâle ont été observés chez la progéniture à des doses ≥ 150 mg/kg/jour. La DSENO était associée à des expositions plasmatiques maternelles au cannabidiol environ 5 fois supérieures à celles de l'homme à une dose de 25 mg/kg/jour.

Analyses de toxicité chez des animaux juvéniles

Chez les rats juvéniles, l'administration de cannabidiol pendant 10 semaines (doses sous-cutanées de 0 ou 15 mg/kg les jours postnataux 4 à 6, suivies d'une administration par voie orale de 0, 100, 150 ou 250 mg/kg les jours postnataux 7 à 77) a provoqué une augmentation du poids corporel, une maturation sexuelle retardée chez les mâles, des effets neuro comportementaux, une augmentation de la densité minérale osseuse et une vacuolisation des hépatocytes.
Aucune dose sans effet n'a pu être établie. L'exposition à la dose la plus faible ayant entraîné une toxicité développementale chez les rats juvéniles (15 mg/kg par voie sous-cutanée/100 mg/kg par voie orale) était associée à des expositions au cannabidiol environ 8 fois supérieure à celle de l'homme à 25 mg/kg/jour.

Autres données

Les études non-cliniques menées pour identifier un potentiel d'abus médicamenteux montrent que le cannabidiol ne provoque pas de réponses comportementales analogues à celles des cannabinoïdes, y compris une généralisation au Δ-9-tétrahydrocannabinol (THC) dans une étude de discrimination. Le cannabidiol n'entraîne pas non plus une auto-administration de la part de l'animal, ce qui suggère qu'il ne provoque pas d'effets addictifs.

Remarques particulières

Incompatibilités

Administration entérale: Les sondes en chlorure de polyvinyle et en polyurethane ne dovient pas être utilisées.

Stabilité

Le medicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention "EXP" sur l'emballage.

Stabilité après ouverture

Conservation après première ouverture : À utiliser dans les 12 semaines suivant la première ouverture du flacon.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.
Ne pas congeler.
Conserver hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Les sondes nasogastriques en silicone d'une longueur de plus de 50 cm et maximale de 125 cm, et d'un diamètre de plus de 5 FR et maximal de 12 FR, peuvent être utilisées.
Les sondes gastriques en silicone d'une longueur de 0,8 à 4 cm et d'un diamètre de 12 FR à 24 FR, peuvent être utilisées.
Après l'administration, la sonde d'administration entérale doit être rincée au moins une fois avec de l'eau à température ambiante. Si plusieurs médicaments sont administrés, la sonde doit être rincée entre chaque médicament. Il est recommandé d'utiliser un volume de rinçage d'environ 5 fois le volume d'amorçage de la sonde.
Le volume de rinçage peut être modifié chez les patients nécessitant une administration restreinte de liquides.
Pour la durée maximale d'utilisation des sondes et des seringues correspondantes, il convient de suivre les instructions du fabricant.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Numéro d'autorisation

67590 (Swissmedic)

Présentation

Flacon en verre ambré (type III) avec bouchon à vis inviolable muni d'une sécurité enfant (polypropylène).
Seringue doseuse de 1 ml pour administration orale (graduée par paliers de 0,05 ml) (piston en PEHD et cylindre en polypropylène) et adaptateur de flacon (PEBD).
Seringue doseuse de 5 ml pour administration orale (graduée par paliers de 0,1 ml) (piston en PEHD et cylindre en polypropylène) et adaptateur de flacon (PEBD).

Chaque boîte contient :

Un flacon de 100 ml

Deux seringues doseuses pour administration par voie orale de 1 ml et un adaptateur pour flacon.

Deux seringues doseuses pour administration par voie orale de 5 ml et un adaptateur pour flacon.

Catégorie de remise: A

Titulaire de l’autorisation

Jazz Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Zug

Mise à jour de l’information

Septembre 2023