

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati».

### **Epidyolex 100 mg/ml, soluzione orale**

#### **Composizione**

##### *Principi attivi*

Cannabidiolo

##### *Sostanze ausiliarie*

Etanolo (anidro) 79 mg/ml

Contenuto di alcol: 7,9% p/v corrispondente al 10% v/v di alcol anidro.

Olio di sesamo (raffinato) 736 mg/ml

Alcol benzilico 0,0003 mg/ml

Sucralosio (E955)

Sostanza aromatizzante (aroma di fregola)

#### **Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità**

Soluzione orale

Ogni millilitro di soluzione contiene 100 mg di cannabidiolo (cannabidiolo 100 mg/1 ml).

Soluzione trasparente, da incolore a gialla.

#### **Indicazioni/possibilità d'impiego**

Epidyolex è indicato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS), a sindrome di Dravet (DS) o a sclerosi tuberosa complessa (TSC) nei pazienti a partire da 2 anni di età.

#### **Posologia/impiego**

*Per LGS e DS*

### *Avvio della terapia*

La dose iniziale raccomandata di Epidyolex è di 2,5 mg/kg due volte al giorno (5 mg/kg/die) per una settimana.

### *Terapia di mantenimento*

Dopo una settimana, tale dose dovrà essere aumentata a una dose di mantenimento di 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die).

In base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale, ogni dose potrà essere ulteriormente aumentata con incrementi settimanali di 2,5 mg/kg due volte al giorno (5 mg/kg/die) fino alla dose massima raccomandata di 10 mg/kg due volte al giorno (20 mg/kg/die).

Ogni aumento di dose oltre i 10 mg/kg/die, fino alla dose massima raccomandata di 20 mg/kg/die, dovrà avvenire tenendo in considerazione il rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente e attenendosi dettagliatamente al programma di monitoraggio (vedere paragrafo «Avvertenze e misure precauzionali»).

### *Per TSC*

#### *Avvio della terapia*

La dose iniziale raccomandata di Epidyolex è di 2,5 mg/kg due volte al giorno (5 mg/kg/die) per una settimana.

#### *Terapia di mantenimento*

Dopo una settimana, la dose dovrà essere aumentata a 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) e dovranno essere valutate la risposta clinica e la tollerabilità. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuali, ogni dose potrà essere ulteriormente aumentata con incrementi settimanali di 2,5 mg/kg due volte al giorno (5 mg/kg/die) fino alla dose massima raccomandata di 12,5 mg/kg due volte al giorno (25 mg/kg/die).

Ogni aumento di dose oltre i 10 mg/kg/die, fino alla dose massima raccomandata di 25 mg/kg/die, dovrà avvenire tenendo in considerazione il rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente e attenendosi al programma di monitoraggio completo (vedere paragrafo “Avvertenze e misure precauzionali”).

Le raccomandazioni di dosaggio per LGS, DS e TSC sono riassunte nella tabella sottostante:

**Tabella – Raccomandazioni di dosaggio**

	<b>LGS e DS</b>	<b>TSC</b>
Dose iniziale – prima settimana	2,5 mg/kg due volte al giorno (5 mg/kg/die)	
Seconda settimana	Dose di mantenimento 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die)	5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die)
Ulteriori titolazioni secondo necessità (incrementi graduali)	Incrementi settimanali di 2,5 mg/kg somministrati due volte al giorno (5 mg/kg/die)	
Dose massima raccomandata	10 mg/kg due volte al giorno (20 mg/kg/die)	12,5 mg/kg due volte al giorno (25 mg/kg/die)

Ogni scatola di Epidyolex viene fornita con:

- Due siringhe da 1 ml con graduazioni da 0,05 ml (0,05 ml corrispondono a 5 mg di Epidyolex)
- Due siringhe da 5 ml con graduazioni da 0,1 ml (0,1 ml corrisponde a 10 mg di Epidyolex)

Se la dose calcolata è pari o inferiore a 100 mg (1 ml), utilizzare la siringa per somministrazione orale più piccola da 1 ml.

Se la dose calcolata è superiore a 100 mg (1 ml), utilizzare la siringa per somministrazione orale più grande da 5 ml.

La dose calcolata deve essere arrotondata all'incremento graduale più vicino.

#### *Interruzione del trattamento*

In caso di interruzione del trattamento con cannabidiolo, è necessario ridurre la dose in modo graduale. Negli studi clinici l'interruzione del trattamento con cannabidiolo è stata ottenuta riducendo la dose di circa il 10% al giorno per 10 giorni (vedere paragrafo «Avvertenze e misure precauzionali» alle voci «Danno epatocellulare» e «Aumento della frequenza delle crisi»). È possibile che sia necessaria una titolazione più lenta oppure più rapida, secondo le indicazioni cliniche e a discrezione del medico prescrittore.

#### *Terapia combinata*

Aggiustamenti della dose di altri medicinali assunti in associazione con Epidyolex:

Un medico con esperienza nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con farmaci antiepilettici (AED) deve valutare la necessità di aggiustamenti della dose di Epidyolex o del/i

medicamento/i concomitante/i al fine di gestire potenziali interazioni farmacologiche (vedere paragrafi «Avvertenze e misure precauzionali» e «Interazioni»).

### *Istruzioni posologiche speciali*

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità epatica*

Epidyolex non richiede aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A).

Prestare attenzione nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B). La dose iniziale / di mantenimento / e quella massima devono essere circa dimezzate rispetto ai pazienti con fegato sano. Una dose massima di più di 10 mg/kg p.c./die per LGS e DS, e di più di 12,5 mg/kg/die per TSC non è raccomandata in questi pazienti.

L'uso di Epidyolex in caso di compromissione epatica grave (Child-Pugh C) non è raccomandato. Vedere anche i paragrafi «Avvertenze e misure precauzionali» e «Farmacocinetica».

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità renale*

Epidyolex può essere somministrato a pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa senza aggiustamenti della dose (vedere paragrafo «Farmacocinetica»). Non esistono esperienze su pazienti con malattia renale allo stadio terminale. Non è noto se Epidyolex sia dializzabile.

#### *Pazienti anziani*

Gli studi clinici con Epidyolex per il trattamento di LGS, DS e TSC non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età superiore a 55 anni per poter stabilire se la risposta di tali pazienti sia diversa da quella dei pazienti più giovani.

In linea generale, la scelta della dose per un paziente anziano deve avvenire con cautela, partendo di norma dal limite inferiore dell'intervallo di dosaggio e considerando la maggiore frequenza di funzionalità epatica, renale e cardiaca ridotte, di patologie concomitanti o di altre terapie in corso (vedere paragrafo «Avvertenze e misure precauzionali» alla voce «Danno epatocellulare»).

#### *Bambini e adolescenti*

##### *Con LGS e DS*

Non esistono usi pertinenti di Epidyolex nei bambini di età inferiore a 6 mesi.

La sicurezza e l'efficacia di Epidyolex nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 2 anni non sono state ancora stabilite.

##### *Con TSC*

Non c'è un uso rilevante di Epidyolex nei bambini di età inferiore a 1 mese. La sicurezza e l'efficacia di Epidyolex nei bambini di età compresa tra 1 mese e 2 anni non sono state ancora stabilite.

### *Somministrazione ritardata della dose / dose dimenticata*

In caso di mancata assunzione di una o più dosi, queste non dovranno essere compensate. Il dosaggio dovrà essere ripreso seguendo lo schema terapeutico esistente. In caso di mancata assunzione delle dosi per un periodo superiore a 7 giorni, sarà necessario procedere a una nuova titolazione della dose terapeutica.

### *Modo di somministrazione*

Uso orale.

Il cibo può causare un aumento della concentrazione di Epidyolex; pertanto, l'assunzione del medicamento deve avvenire in modo costante a stomaco vuoto oppure a stomaco pieno, incluse diete chetogeniche. In caso di assunzione con il cibo, dovrebbe essere mantenuta il più possibile una composizione simile dei pasti (vedere paragrafo «Farmacocinetica»).

### **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo «Composizione».

Se si verificano reazioni di ipersensibilità in un paziente durante il trattamento con Epidyolex, il medicamento deve essere sospeso.

Pazienti con un innalzamento delle transaminasi di oltre 3 volte il limite superiore della norma (ULN) e livelli di bilirubina 2 volte superiori al valore ULN (vedere paragrafo «Avvertenze e misure precauzionali»).

### **Avvertenze e misure precauzionali**

#### Danno epatocellulare

Epidyolex può indurre un innalzamento dose-correlato delle transaminasi epatiche (alanina aminotransferasi [ALT] e/o aspartato aminotransferasi [AST]) (vedere paragrafo «Effetti indesiderati»). Questi aumenti si verificano abitualmente nei primi due mesi di trattamento; tuttavia sono stati osservati casi fino a 18 mesi dopo l'inizio del trattamento, particolarmente tra i pazienti che assumevano in concomitanza valproato.

Negli studi clinici, la maggioranza degli aumenti di ALT si è verificata tra i pazienti che assumevano in concomitanza valproato. L'incidenza degli aumenti delle transaminasi era aumentata anche dall'uso concomitante di clobazam, anche se in misura minore rispetto a valproato. In caso di innalzamento

delle transaminasi si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose o la sospensione di valproato o di clobazam. L'innalzamento delle transaminasi si è risolto interrompendo l'assunzione di Epidyolex o riducendo la dose di Epidyolex e/o di valproato in circa due terzi dei casi. In circa un terzo dei casi l'innalzamento delle transaminasi si è risolto durante il trattamento continuato con Epidyolex, senza riduzione della dose.

I pazienti con livelli di transaminasi al basale oltre il valore ULN hanno presentato tassi di innalzamento delle transaminasi più elevati durante l'assunzione di Epidyolex. In alcuni pazienti, l'effetto sinergico del trattamento concomitante con valproato su valori di transaminasi elevati al basale ha determinato un rischio più elevato di innalzamento delle transaminasi.

In uno studio non controllato condotto su pazienti con indicazione diversa dall'epilessia, 2 pazienti anziani hanno presentato, insieme all'innalzamento delle transaminasi, un aumento dei livelli di fosfatasi alcalina pari a oltre 2 volte il valore ULN. Questi livelli si sono normalizzati dopo l'interruzione del trattamento con Epidyolex.

### *Monitoraggio*

In generale gli aumenti delle transaminasi di oltre 3 volte il valore ULN in presenza di bilirubina elevata senza altra spiegazione plausibile sono un importante fattore predittivo di danno epatico severo. L'identificazione tempestiva di un aumento dei livelli delle transaminasi può ridurre il rischio di esiti seri. I pazienti con livelli di transaminasi al basale circa 3 volte superiori al valore ULN o un aumento della bilirubina di circa 2 volte il valore ULN devono essere sottoposti ad accertamenti prima di avviare la terapia con Epidyolex.

Prima di avviare la terapia con Epidyolex, misurare i livelli sierici di transaminasi (ALT e AST), fosfatasi alcalina e bilirubina totale.

I livelli sierici delle transaminasi (ALT, AST), della fosfatasi alcalina e della bilirubina totale devono essere misurati a 2 settimane, 1 mese, 2 mesi, 3 mesi e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con Epidyolex e successivamente a intervalli regolari o in base alle indicazioni cliniche.

Con variazioni del dosaggio di Epidyolex superiori a 10 mg/kg/die o variazioni nella somministrazione di medicinali noti per indurre effetti epatici (aggiunte o modificazione di dosi), è necessario riavviare questo schema di monitoraggio.

Qualora un paziente manifesti sintomi o segni clinici indicativi di disfunzione epatica, procedere tempestivamente alla misurazione dei livelli sierici delle transaminasi e della bilirubina totale, e sospendere (temporaneamente o definitivamente, secondo i casi) il trattamento con Epidyolex.

Epidyolex deve essere sempre interrotto in caso di aumento dei livelli delle transaminasi superiore a 3 volte il valore ULN e in caso di aumento dei livelli di bilirubina superiore a 2 volte il valore ULN. Anche i pazienti che presentano un innalzamento persistente delle transaminasi superiore a 5 volte il valore ULN devono interrompere il trattamento. I pazienti con un innalzamento delle transaminasi sieriche prolungato nel tempo devono essere sottoposti ad accertamenti per escludere altre possibili cause. Valutare l'opportunità di modificare le dosi di altri medicinali noti per indurre effetti epatici (ad es. valproato e clobazam) e somministrati in concomitanza (vedere paragrafo «Interazioni»).

### Pazienti con compromissione della funzionalità epatica moderata e grave (Child-Pugh B e C)

I pazienti con funzionalità epatica compromessa non sono stati inclusi negli studi clinici cardine. L'uso di Epidyolex nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh B) deve avvenire solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, nonché sotto stretto monitoraggio dei parametri di funzionalità epatica e con dosaggio ridotto (vedere paragrafo «Posologia/Impiego»).

L'uso di Epidyolex nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh C) è sconsigliato.

### Sonnolenza e sedazione

Epidyolex può indurre sonnolenza e sedazione, che si verificano più comunemente durante le fasi iniziali del trattamento e possono ridursi in intensità con la continuazione del trattamento stesso. Questi casi si sono verificati con maggiore frequenza fra i pazienti in terapia concomitante con clobazam (vedere paragrafi «Interazioni» ed «Effetti indesiderati»). Altre sostanze con effetto depressivo sul SNC, come l'alcol, possono potenziare la sonnolenza e la sedazione.

### Polmonite

Durante l'uso di Epidyolex è stato osservato un aumentato rischio di polmonite. Negli studi clinici controllati in pazienti con LGS o DS il 6% dei pazienti trattati con Epidyolex ha avuto una polmonite rispetto all'1% dei pazienti che ricevevano placebo. Negli studi clinici controllati in pazienti con TSC, il 4% dei pazienti trattati con Epidyolex ha avuto una polmonite rispetto all'1% dei pazienti che ricevevano placebo. La frequenza della polmonite non è sembrata essere dose-dipendente: il 5% dei pazienti trattati con Epidyolex 20 mg/kg/die ha sviluppato una polmonite rispetto al 9% dei pazienti trattati con Epidyolex 10 mg/kg/die. L'incidenza di polmonite era maggiore nei pazienti che ricevevano clobazam in co-somministrazione. I medici prescrittori devono monitorare i pazienti per segni e sintomi di polmonite, incluse sonnolenza e sedazione significative.

### Aumento della frequenza delle crisi

Analogamente a quanto accade con altri AED, durante il trattamento con Epidyolex è possibile che si verifichi un aumento clinicamente rilevante della frequenza delle crisi; ciò potrebbe richiedere un aggiustamento della dose di Epidyolex e/o di AED concomitanti oppure la sospensione del trattamento con Epidyolex, qualora il rapporto beneficio/rischio risulti negativo.

### Ideazione e comportamento suicidari

Fra pazienti in terapia con AED per varie indicazioni sono stati segnalati casi di ideazione e comportamento suicidari. Una metanalisi di studi randomizzati con AED e controllati con placebo ha mostrato un lieve aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo causale di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio con Epidyolex.

I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari e deve essere presa in considerazione l'opportunità di avviare una terapia adeguata. I pazienti e le persone che li assistono devono essere avvisati di consultare il medico nel caso in cui si manifestino segni di ideazione o comportamento suicidari.

### Etanolo nella formulazione

Questo medicamento contiene 7,9% p/v di etanolo (alcol) (79 mg/ml di etanolo corrispondenti al 10% v/v di etanolo anidro), cioè fino a 691 mg di etanolo per dose di Epidyolex (12,5 mg/kg per un adulto del peso di 70 kg). Ciò corrisponde a 17 ml di birra o 7 ml di vino per dose.

La piccola quantità di alcol in questo medicamento non ha effetti evidenti.

### Alcol benzilico

Questo medicamento contiene 0,0003 mg/ml di alcol benzilico, corrispondenti a 0,0026 mg per dose di Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg per dose per un adulto del peso di 70 kg).

L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

C'è un rischio maggiore nei bambini piccoli a causa di accumulo.

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se assolutamente necessario, a causa del rischio di accumulo e tossicità ("acidosi metabolica"), specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale, e in gravidanza o allattamento.

### Olio di sesamo raffinato

Epidyolex contiene olio di sesamo raffinato che può raramente causare gravi reazioni allergiche.



### Interazioni

#### *Studi in vitro*

Cannabidiolo è un substrato di CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7.

I dati *in vitro* inducono a supporre che il cannabidiolo, a concentrazioni clinicamente rilevanti, sia un inibitore delle attività indotte da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 e UGT2B7. Il metabolita 7-carbossi-cannabidiolo (7-COOH-CBD), a concentrazioni clinicamente rilevanti, è un inibitore dell'attività mediata da UGT1A1, UGT1A4 e UGT1A6 *in vitro*.

A concentrazioni clinicamente rilevanti, il cannabidiolo induce l'espressione dell'mRNA per CYP1A2 e CYP2B6.

Non si può escludere che il cannabidiolo inibisca l'efflusso mediato da P-gp o BCRP nell'intestino.

Il metabolita 7-COOH-CBD è un substrato di P-gp/MDR1 e possiede potenziali attività di inibizione su BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e OAT3.

Il cannabidiolo e il metabolita 7-OH-CBD non sono substrati di P-gp, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3.

Il metabolita 7-OH-CBD non è un inibitore dei principali trasportatori di captazione renale ed epatica OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, OATP1B1 e OATP1B3.

Il cannabidiolo non è un substrato né un inibitore dei trasportatori di captazione cerebrale OATP1A2 e OATP2B1.

A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti il cannabidiolo e 7-OH-CBD non sono inibitori dei trasportatori di efflusso BSEP.

La farmacocinetica di Epidyolex è complessa e può causare interazioni con gli AED assunti in concomitanza dal paziente. La dose di Epidyolex e/o degli AED concomitanti deve pertanto essere aggiustata durante i regolari controlli medici ed è necessario un attento monitoraggio del paziente per eventuali reazioni farmacologiche avverse. Occorre inoltre tenere in considerazione l'opportunità di monitorare le concentrazioni plasmatiche.

Il potenziale rischio di interazioni farmacologiche con altri AED concomitanti è stato valutato in volontari sani e in pazienti epilettici per clobazam, valproato e stiripentolo (750 mg, 2 volte al giorno nei volontari sani e 20 mg/kg/die nei pazienti). Sebbene non siano stati condotti studi formali di

interazione farmacologica per altri AED, un coinvolgimento di fenitoina e lamotrigina è indicato da dati *in vitro*.

Sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione farmacologica per altri AED, un coinvolgimento di fenitoina e lamotrigina è indicato da dati *in vitro*. Interazioni e raccomandazioni sul dosaggio con AED e altri farmaci sono riassunte nella tabella seguente:

Tabella

Farmaci concomitanti	Effetto sul livello plasmatico Rapporti medi geometrici (IC al 90%)	Note e raccomandazioni
<b>Farmaci antiepilettici (AED)</b>		
Valproato	<p>AUC<sub>tau</sub> di CBD: 1,05 (0,90, 1,24) C<sub>max</sub> di CBD: 0,74 (0,58, 0,93)</p> <p>AUC<sub>tau</sub> di 7-OH-CBD: 1,22 (0,96, 1,55) C<sub>max</sub> di 7-OH-CBD: 0,97 (0,67, 1,41)</p> <p>AUC<sub>tau</sub> di valproato: da 0,83 (0,75, 0,92) a 0,99 (0,90, 1,08) C<sub>max</sub> di valproato: da 0,87 (0,79, 0,95) a 1,01 (0,95, 1,07)</p> <p>AUC<sub>tau</sub> di 4-ene-VPA: 0,70 (0,62, 0,80) C<sub>max</sub> di 4-ene-VPA: 0,77 (0,66, 0,90)</p>	<p>L'uso concomitante di Epidyolex e valproato aumenta l'incidenza di innalzamento delle transaminasi (vedere "Avvertenze e misure precauzionali"). Il meccanismo di queste interazioni è tuttora ignoto. In presenza di aumenti clinicamente significativi delle transaminasi, è necessario ridurre o sospendere la somministrazione di cannabidiolo e/o valproato contemporaneamente in tutti i pazienti, fino a quando non si osserva una scomparsa di tale innalzamento (vedere "Avvertenze e misure precauzionali"). I dati disponibili non sono sufficienti a valutare il rischio di una somministrazione concomitante di altri medicinali epatotossici con cannabidiolo (vedere "Avvertenze e misure precauzionali").</p> <p>L'uso concomitante di Epidyolex e valproato aumenta l'incidenza di diarrea ed eventi di riduzione dell'appetito. Il meccanismo di queste interazioni non è noto.</p> <p>Non ci sono cambiamenti farmacocinetici clinicamente significativi né per CBD né per VPA o i loro metaboliti.</p>
Clobazam	<p>AUC<sub>tau</sub> di CBD: 1,30 (1,00, 1,70) C<sub>max</sub> di CBD: 1,34 (0,93, 1,95)</p> <p>AUC<sub>tau</sub> di 7-OH-CBD: 1,47 (1,26, 1,70) C<sub>max</sub> di 7-OH-CBD: 1,73 (1,36, 2,20)</p> <p>AUC<sub>tau</sub> di clobazam: da 1,06 (0,90, 1,24) a 1,21 (1,05, 1,39) C<sub>max</sub> di clobazam: 1,00 (0,83, 1,19) a 1,20 (1,05, 1,38)</p> <p>AUC<sub>tau</sub> di N-CLB: 2,64 (1,95, 3,58) a 3,38 (2,62, 4,36) C<sub>max</sub> di N-CLB: 2,22 (1,42, 3,46) a 3,39 (2,61, 4,39)</p>	<p>L'uso concomitante di Epidyolex e clobazam determina un aumento dell'incidenza di sonnolenza e sedazione (vedere "Avvertenze e misure precauzionali" e "Effetti indesiderati"). È opportuno considerare una riduzione della dose di clobazam in presenza di sonnolenza o sedazione, quando clobazam viene somministrato in concomitanza con Epidyolex.</p> <p>La somministrazione simultanea di Epidyolex e clobazam non ha effetto sui livelli plasmatici di cannabidiolo o clobazam. Tuttavia si verificano interazioni farmacocinetiche bidirezionali, che influenzano i metaboliti attivi (N-desmetilclobazam e 7-idrossi cannabidiolo).</p> <p>L'aumento dei livelli sistemici di questi principi attivi può determinare un potenziamento dei loro effetti farmacologici e un aumento delle reazioni avverse dei medicinali. Pertanto possono essere necessari aggiustamenti della dose di Epidyolex o di clobazam.</p>
Stiripentolo	<p>AUC<sub>tau</sub> di CBD: 1,03 (0,94, 1,14) C<sub>max</sub> di CBD: 1,13 (0,96, 1,33)</p> <p>AUC<sub>tau</sub> di 7-OH-CBD: 0,72 (0,61, 0,85) C<sub>max</sub> di 7-OH-CBD: 0,71 (0,51, 0,99)</p> <p>AUC<sub>t</sub> di stiripentolo: da 1,30 (1,09, 1,55) a 1,55 (1,42, 1,69) C<sub>max</sub> di stiripentolo: 1,17 (1,03, 1,33) - 1,28 (1,08, 1,52)</p>	<p>La somministrazione combinata di Epidyolex con stiripentolo ha determinato un lieve aumento del livello di stiripentolo nel plasma. La rilevanza clinica è sconosciuta, ma è necessario un monitoraggio attento del paziente per eventuali reazioni avverse da medicinali.</p> <p>Non ci sono effetti sui livelli plasmatici di cannabidiolo. In uno studio condotto su volontari sani, l'interazione ha determinato una diminuzione di C<sub>max</sub> e AUC del metabolita attivo 7-OH-CBD.</p>

## Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Farmaci concomitanti	Effetto sul livello plasmatico Rapporti medi geometrici (IC al 90%)	Note e raccomandazioni
Fenitoina	Non è stata studiata una possibile interazione dei medicinali.	L'esposizione a fenitoina può subire un aumento in caso di somministrazione concomitante di Epidyolex, in quanto la fenitoina viene metabolizzata principalmente attraverso CYP2C9, che viene inibito <i>in vitro</i> dal cannabidiolo. La fenitoina possiede un indice terapeutico ristretto, pertanto la combinazione di Epidyolex con fenitoina deve essere avviata con cautela e, qualora insorgano problemi di tollerabilità, è opportuno prendere in considerazione una riduzione della dose di fenitoina.
Lamotrigina	Non è stata studiata una possibile interazione dei medicinali.	Lamotrigina è un substrato di enzimi UGT, incluso UGT2B7, che viene inibito dal cannabidiolo <i>in vitro</i> . I livelli plasmatici di lamotrigina possono aumentare in caso di somministrazione concomitante di Epidyolex.
Everolimus	Non è stata studiata una possibile interazione dei medicinali.	Non sono stati eseguiti studi di interazione specifici con inibitori del mTOR (per es. everolimus) o inibitori della calcineurina (per es. tacrolimus). In considerazione delle possibili interazioni che possono causare aumento delle concentrazioni plasmatiche degli inibitori del mTOR/inibitori della calcineurina, è necessario esercitare cautela nella cosomministrazione di questi medicinali e considerare un monitoraggio dei valori ematici degli inibitori del mTOR/della calcineurina.
<b>Substrati / Inibitori di CYP2C19</b>		
Fluconazolo	<p>AUC<sub>t</sub> di CBD: 1,21 (1,08, 1,36) C<sub>max</sub> di CBD: 1,24 (1,05, 1,47)</p> <p>AUC<sub>t</sub> di 7-OH-CBD: 0,71 (0,61, 0,82) C<sub>max</sub> di 7-OH-CBD: 0,59 (0,48, 0,72)</p> <p>L'effetto sul fluconazolo non è stato studiato.</p>	<p>Fluconazolo, un potente inibitore di CYP2C19, ha solo un effetto ridotto sull'esposizione a CBD e provoca una piccola diminuzione dell'esposizione a 7-OH-CBD. Nessuno di questi cambiamenti è considerato clinicamente significativo.</p> <p>Epidyolex può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di medicinali metabolizzati da CYP2C19 come clobazam e omeprazolo (vedere sopra). È opportuno valutare una riduzione della dose di medicinali concomitanti che sono substrati sensibili di CYP2C19 o hanno un indice terapeutico ristretto.</p>
<b>Induttori di CYP2C19</b>		
Rifampicina	<p>AUC<sub>t</sub> di CBD: 0,68 (0,61, 0,75) C<sub>max</sub> di CBD: 0,66 (0,56, 0,78)</p> <p>AUC<sub>t</sub> di 7-OH-CBD: 0,37 (0,33, 0,41) C<sub>max</sub> di 7-OH-CBD: 0,33 (0,29, 0,38)</p> <p>L'effetto sulla rifampicina non è stato studiato.</p>	Rifampicina e altri potenti induttori di CYP2C19 possono ridurre la concentrazione plasmatica di cannabidiolo e di conseguenza l'efficacia di Epidyolex.
<b>Substrati / Inibitori di CYP3A4</b>		
Midazolam	<p>AUC<sub>t</sub> di midazolam: 0,92 (0,78, 1,09) C<sub>max</sub> di midazolam: 0,80 (0,67, 0,96)</p> <p>AUC<sub>t</sub> di 1'-idrossimidazolam: 1,68 (1,41, 2,01) C<sub>max</sub> di 1'-idrossimidazolam: 1,12 (0,93, 1,34)</p> <p>L'effetto sul cannabidiolo non è stato studiato.</p>	Epidyolex non ha nessun effetto sulla clearance di midazolam e non si prevede che influenzi la clearance di altri substrati sensibili di CYP3A4.

## Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Farmaci concomitanti	Effetto sul livello plasmatico Rapporti medi geometrici (IC al 90%)	Note e raccomandazioni
Itraconazolo	AUC <sub>t</sub> di CBD: 1,05 (0,96, 1,15) C <sub>max</sub> di CBD: 1,01 (0,82, 1,25)  AUC <sub>t</sub> di 7-OH-CBD: 1,17 (1,07, 1,27) 7-OH-CBD C <sub>max</sub> : 1,06 (0,90, 1,25)  L'effetto sull'itraconazolo non è stato studiato.	Itraconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, non ha nessun influsso sull'esposizione a CBD, e provoca un aumento estremamente ridotto e clinicamente insignificante dell'esposizione a 7-OH-CBD.
<b>Induttori di CYP3A4</b>		
per es., rifampicina, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)	Vedere i dati degli studi su rifampicina (induttori di CYP2C19)	Potenti induttori di CYP3A4 possono ridurre la concentrazione plasmatica di cannabidiolo e di conseguenza l'efficacia di Epidyolex. Può essere necessario un aggiustamento della dose.
<b>Substrati / Inibitori di CYP2C8 e CYP2C9</b>		
per es. repaglinide, warfarina	Non è stata studiata una possibile interazione farmacologica.	Una riduzione della dose dei substrati di CYP2C8 e CYP2C9 deve essere considerata, se clinicamente appropriata, qualora si manifestino effetti indesiderati con concomitante somministrazione di Epidyolex.
<b>Substrati / Inibitori di CYP1A2 e CYP2B6</b>		
per es., teofillina, caffaina, bupropione, efavirenz	Non è stata studiata una possibile interazione farmacologica.	Un aggiustamento della dose dei substrati di CYP1A2 e CYP2B6 deve essere considerata, se clinicamente appropriata.
<b>Substrati / Inibitori di UGT1A7, UGT1A9, e UGT2B7</b>		
per es., diflunisal, propofolo, fenofibrato, gemfibrozil, morfina, lorazepam	Non è stata studiata una possibile interazione farmacologica.	Una riduzione della dose dei substrati di UGT1A7, UGT1A9, e UGT2B7 o di Epidyolex deve essere considerata, se clinicamente appropriata, qualora si verificano effetti indesiderati con concomitante somministrazione di Epidyolex.
<b>Substrati / Inibitori di UGT1A1, UGT1A4 e UGT1A6</b>		
per es., lamotrigina, olanzepina, paracetamolo	Non è stata studiata una possibile interazione farmacologica.	Il metabolita 7-COOH-CBD è un inibitore dell'azione mediata da UGT1A1, UGT1A4 e UGT1A6 <i>in vitro</i> . In caso di somministrazione concomitante dei substrati con queste UGT, può essere necessaria una riduzione delle dosi.
<b>Contraccettivi orali</b>		
per es., etinilestradiolo, levonorgestrel	Non è stata studiata una possibile interazione farmacologica.	Cannabidiolo non è un induttore di CYP3A4; quindi non è previsto che modifichi la farmacocinetica dei contraccettivi ormonali orali.

### Gravidanza, allattamento

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Epidyolex in donne in gravidanza sono finora molto limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo «Dati preclinici»).

A scopo precauzionale, Epidyolex non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che i potenziali benefici per la madre non siano chiaramente superiori ai potenziali rischi per il feto.

### *Allattamento*

Non esistono dati clinici relativi alla presenza di Epidyolex o dei suoi metaboliti nel latte materno, agli effetti sul neonato allattato al seno o agli effetti sulla produzione di latte.

Gli studi sperimentali sugli animali hanno mostrato alterazioni tossicologiche negli animali in allattamento quando la madre era trattata con cannabidiolo (vedere paragrafo «Dati preclinici»).

Data la forte affinità di legame del cannabidiolo con le proteine e la probabile facilità con cui esso passa dal plasma al latte materno, a scopo precauzionale l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento.

### *Fertilità*

Non sono disponibili dati sull'effetto di Epidyolex sulla fertilità umana.

Non sono stati osservati effetti sulla capacità riproduttiva di maschi e femmine di ratto a dosi orali di cannabidiolo fino a 150 mg/kg/die (vedere paragrafo «Dati preclinici»).

### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Epidyolex altera notevolmente la capacità di guidare i veicoli e di usare macchinari, in quanto può causare sonnolenza e sedazione (vedere paragrafo «Avvertenze e misure precauzionali»).

Raccomandare ai pazienti di evitare la guida di veicoli o l'uso di macchinari fino a quando non abbiano acquisito un'esperienza sufficiente a giudicare se il medicamento stia effettivamente compromettendo le loro capacità (vedere paragrafo «Effetti indesiderati»).

### **Effetti indesiderati**

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate con Epidyolex somministrato nell'intervallo di dosaggio raccomandato di 10 - 25 mg/kg/die.

Le reazioni avverse più comuni sono: sonnolenza, appetito ridotto, diarrea, piresia, affaticamento e vomito.

La causa più frequente di interruzione della terapia è stata l'innalzamento delle transaminasi.

Le reazioni avverse segnalate con Epidyolex negli studi clinici controllati con placebo sono elencate nell'elenco seguente in base alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1'000$ ,

< 1/100). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

*Elenco di effetti indesiderati (comprese le frequenze).*

*Infezioni ed infestazioni*

*Comune:* Polmonite<sup>a</sup>, infezioni delle vie urinarie

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Molto comune:* Appetito ridotto (21%)

*Disturbi psichiatrici*

*Comune:* Irritabilità, aggressività

*Patologie del sistema nervoso*

*Molto comune:* Sonnolenza<sup>a</sup> (26%)

*Comune:* Letargia, crisi epilettiche

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

*Comune:* Tosse

*Patologie gastrointestinali*

*Molto comune:* Diarrea (24%), vomito (13%)

*Comune:* Nausea

*Patologie epatobiliari*

*Comune:* AST aumentata, ALT aumentata, GGT aumentata

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

*Comune:* Rash

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

*Molto comune:* Piressia (16%), affaticamento (10%)

*Esami diagnostici*

*Comune:* Calo ponderale

<sup>a</sup> Termini raggruppati: **Polmonite:** polmonite, polmonite da RSV, polmonite da Mycoplasma, polmonite da adenovirus, polmonite virale, polmonite da aspirazione; **Sonnolenza:** sonnolenza, sedazione.

### *Descrizione di reazioni avverse selezionate*

#### *Danno epatocellulare*

Epidyolex può provocare aumenti dose-correlati dei valori di ALT e AST (vedere paragrafo «Avvertenze e misure precauzionali»).

In studi controllati su LGS, DS (con dosi di 10 o 20 mg/kg/die) e TSC (con dosi di 25 mg/kg/die), l'incidenza di aumenti di ALT superiori a 3 volte il valore ULN è stata pari al 12% fra i pazienti trattati con Epidyolex rispetto a  $\leq 1\%$  fra i pazienti del gruppo placebo. Meno dell'1% dei pazienti in terapia con Epidyolex ha presentato livelli di ALT o AST superiori a 20 volte il valore ULN. Tra i pazienti che assumevano Epidyolex si sono verificati casi di innalzamento delle transaminasi associati a ricovero ospedaliero.

#### *Fattori di rischio per danno epatocellulare*

Somministrazione concomitante di valproato e clobazam, dose di Epidyolex e innalzamento delle transaminasi al basale.

#### *Somministrazione concomitante di valproato e clobazam*

Nei pazienti trattati con Epidyolex a dosi di 10, 20 e 25 mg/kg/die, l'incidenza di aumenti di ALT superiori a 3 volte il valore ULN è stata del 23% fra coloro che assumevano anche valproato e clobazam, del 19% fra coloro che assumevano anche valproato (senza clobazam), del 3% fra coloro che assumevano anche clobazam (senza valproato) e del 3% fra coloro che non assumevano nessuno dei due farmaci.

#### *Dose*

Aumenti di ALT di oltre 3 volte il valore ULN sono stati segnalati nel 15% dei pazienti che assumevano Epidyolex alla dose di 20 o 25 mg/kg/die rispetto al 3% dei pazienti che assumevano Epidyolex alla dose di 10 mg/kg/die.

Il rischio di un aumento di ALT è stato maggiore a dosaggi superiori a 25 mg/kg/die nello studio controllato su TSC.

#### *Innalzamento delle transaminasi al basale*

In studi controllati (vedere paragrafo «Proprietà/effetti», «Farmacodinamica»). Condotti su pazienti in terapia con Epidyolex 20 o 25 mg/kg/die, la frequenza degli aumenti di ALT superiori a 3 volte il valore ULN emergenti dal trattamento è stata del 29% (l'80% di questi pazienti era in terapia con valproato) quando l'ALT era già superiore all'ULN al basale, mentre quando l'ALT risultava nella

norma al basale, tale frequenza è stata del 12% (l'89% di questi pazienti era in terapia con valproato). Nel 5% dei pazienti (tutti in terapia con valproato) che assumevano Epidyolex 10 mg/kg/die è stato osservato un aumento di ALT di oltre 3 volte il valore ULN quando l'ALT era già superiore all'ULN al basale, mentre quando l'ALT risultava nella norma al basale, tale percentuale è stata del 3% dei pazienti (tutti in terapia con valproato).

### *Sonnolenza e sedazione*

Negli studi controllati con Epidyolex in pazienti affetti da LGS, DS e TSC si sono osservati casi di sonnolenza e sedazione (inclusa letargia) nel 29% dei pazienti trattati con Epidyolex (30% dei pazienti che assumevano cannabidiolo a dosi di 20 o 25 mg/kg/die e 27% dei pazienti che assumevano cannabidiolo alla dose di 10 mg/kg/die). Questi effetti indesiderati sono stati osservati con maggiore incidenza a dosaggi superiori a 25 mg/kg/die nello studio controllato su TSC. Il tasso di sonnolenza e sedazione (inclusa letargia) è stato superiore tra i pazienti in terapia concomitante con clobazam (il 43% dei pazienti trattati con cannabidiolo che assumevano clobazam rispetto al 14% dei pazienti trattati con cannabidiolo che non assumevano clobazam).

### *Calo ponderale*

Epidyolex può causare una perdita di peso corporeo o una riduzione del guadagno ponderale. Nei pazienti affetti da LGS, DS o TSC, il calo ponderale è apparso essere correlato alla dose: il 21% dei pazienti trattati con cannabidiolo 20 o 25 mg/kg/die ha manifestato una diminuzione del peso corporeo  $\geq 5\%$  rispetto al 7% dei pazienti trattati con cannabidiolo 10 mg/kg/die. In alcuni casi il calo ponderale è stato segnalato come evento avverso (vedere elenco precedente). La riduzione dell'appetito e il calo ponderale possono determinare una leggera riduzione nella crescita staturale.

È necessario controllare periodicamente un calo ponderale/un'assenza di incremento ponderale costante per valutare l'opportunità di proseguire il trattamento con Epidyolex.

### *Anomalie ematologiche*

Epidyolex può determinare riduzioni nei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito. Nei pazienti affetti da LGS, DS e TSC, la riduzione media dell'emoglobina dal basale al termine del trattamento è stata pari a  $-0,36$  g/dl nei pazienti trattati con cannabidiolo a dosi di 10, 20 o 25 mg/kg/die e  $0,20$  g/dl nei pazienti con placebo. È stata inoltre osservata una corrispondente riduzione dell'ematocrito, con una variazione media di  $-1,3\%$  nei pazienti trattati con Epidyolex e  $-0,3\%$  nei pazienti con placebo.

Non vi è stato alcun effetto sugli indici degli eritrociti. Nel corso dello studio, il 27% dei pazienti trattati con cannabidiolo affetti da LGS e DS e il 38% dei pazienti trattati con cannabidiolo (25 mg/kg/die) affetti da TSC ha sviluppato una nuova anemia confermata in laboratorio (definita come



concentrazione normale di emoglobina al basale con una misurazione al di sotto del limite inferiore di normalità a un successivo intervallo di osservazione) rispetto al 14% dei pazienti con LGS o DS del gruppo placebo, e al 15% dei pazienti con TSC del gruppo placebo.

### *Aumenti della creatinina*

Epidyolex può determinare un aumento della creatinina sierica. Il meccanismo d'azione non è stato ancora stabilito. In studi controllati su adulti sani e pazienti affetti da LGS, DS o TSC è stato osservato un aumento della creatinina sierica pari al 10% circa nelle prime 2 settimane di trattamento con Epidyolex. Tale aumento risultava reversibile negli adulti sani. La reversibilità non è stata valutata negli studi su LGS, DS o TSC.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIVIS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Posologia eccessiva**

#### *Segni e sintomi*

Le esperienze con dosi superiori alla dose terapeutica raccomandata sono limitate. In soggetti adulti sani che hanno assunto una dose singola di 6'000 mg, equivalente a una dose superiore a 85 mg/kg per un adulto di 70 kg, sono stati segnalati casi di sonnolenza e diarrea da lieve a moderata. Queste reazioni avverse sono scomparse al termine dello studio.

#### *Trattamento*

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione e si deve somministrare una terapia sintomatica adeguata, oltre ad eseguire il monitoraggio dei parametri vitali.

### **Proprietà/effetti**

#### *Codice ATC*

N03AX24

#### *Meccanismo d'azione*

I meccanismi con cui il cannabidiolo esercita i suoi effetti anticonvulsivanti negli esseri umani non sono noti con precisione.

Il cannabidiolo non esercita i suoi effetti anticonvulsivanti tramite interazione con i recettori cannabinoidi.

Il cannabidiolo riduce l'ipereccitabilità neuronale agendo sulla modulazione del calcio intracellulare tramite i canali GPR55 (recettore 55 accoppiato alle proteine G) e TRPV1 (recettore vanilloide a potenziale transitorio di tipo 1) e sulla modulazione della trasduzione del segnale mediata dall'adenosina mediante l'inibizione della captazione cellulare di adenosina attraverso il trasportatore nucleosidico equilibrativo di tipo 1 (ENT1).

### *Farmacodinamica*

Nessuna informazione specifica.

### *Efficacia clinica*

#### Terapia aggiuntiva in pazienti affetti dalla sindrome di Lennox-Gastaut (LGS)

L'efficacia del cannabidiolo come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate alla sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è stata oggetto di valutazione in due studi randomizzati, controllati con placebo, a doppio cieco e a gruppi paralleli (GWPCARE3 e GWPCARE4). Ogni studio consisteva in un periodo basale di 4 settimane, un periodo di titolazione di 2 settimane e un periodo di mantenimento di 12 settimane. L'età media della popolazione in studio era di 15 anni e il 94% dei soggetti ha assunto 2 o più farmaci antiepilettici concomitanti (cAED) nel corso dello studio. I cAED più utilizzati (> 25% dei pazienti) in entrambi gli studi sono stati: valproato, clobazam, lamotrigina, levetiracetam e rufinamide.

L'endpoint primario è stato rappresentato dalla variazione percentuale, rispetto al basale, del numero delle crisi di caduta ogni 28 giorni durante l'intero periodo di trattamento per il gruppo Epidyolex rispetto al gruppo placebo. Nella definizione di crisi di caduta rientrano crisi atoniche, toniche o tonico-cloniche. Gli endpoint secondari principali sono stati: la percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza delle crisi di caduta di almeno il 50%, la variazione percentuale della frequenza delle crisi totali rispetto al basale e il punteggio ottenuto alla scala Global Impression of Change somministrata al soggetto/caregiver (S/CGIC) in occasione dell'ultima visita. Questi risultati sono riassunti nella tabella 1:

**Tabella 1: Misurazioni degli endpoint principali primario e secondari negli studi su LGS**

	Studio GWPCARE3			Studio GWPCARE4	
	Epidyolex	Epidyolex	Placebo	Epidyolex	Placebo
	20 mg/kg/ die	10 mg/kg/ die		20 mg/kg/ die	

## Informazione professionale dei medicinali per uso umano

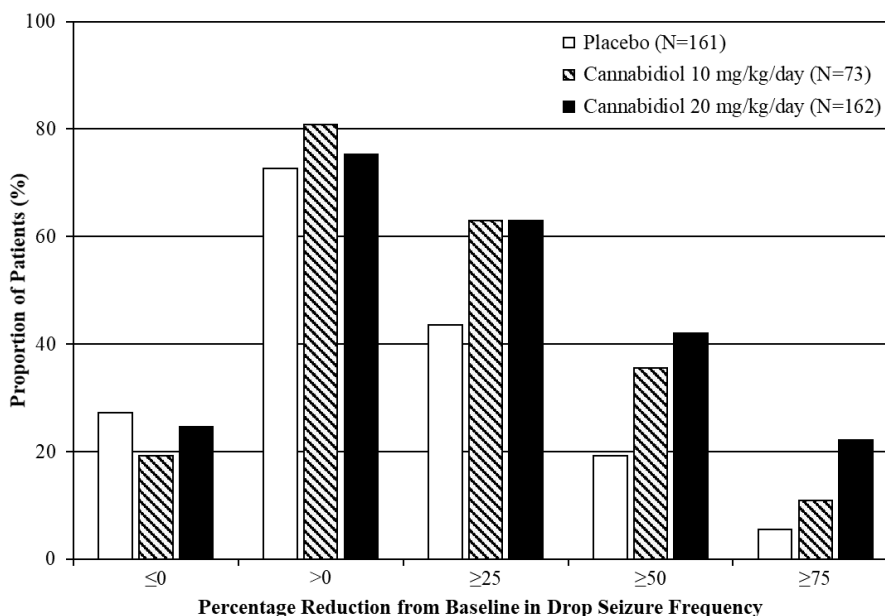
	(n = 76)	(n = 73)	(n = 76)	(n = 86)	(n = 85)
<b>Endpoint primario – Riduzione percentuale della frequenza delle crisi di caduta</b>					
<b>Crisi di caduta</b>					
<b>Riduzione % mediana</b>	41,9	37,2	17,2	43,9	21,8
<b>Rispetto al placebo</b>					
<b>Differenza</b>	21,6	19,2		17,2	
IC al 95%	6,7; 34,8	7,7; 31,2		4,1; 30,3	
Valore p	0,005	0,002		0,014	
<b>Endpoint secondari principali</b>					
<b>Tasso di risposta al 50%<sup>a</sup></b>	39,5 %	35,6 %	14,5 %	44,2 %	23,5 %
Valore p	0,001	0,003		0,004	
<b>Crisi epilettiche totali</b>					
<b>Riduzione % mediana</b>	38,4	36,4	18,5	41,2	13,7
<b>Rispetto al placebo</b>					
<b>Differenza</b>	18,8	19,5		21,1	
IC al 95%	4,4; 31,8	7,5; 30,4		9,4; 33,3	
Valore p	0,009	0,002		0,001	
<b>Risultati medi dell'impressione generale di cambiamento del paziente/caregiver (S/CGIC) (ultima visita)</b>	3,2 (l. migliorata)	3,0 (l. migliorata)	3,6 (nessun cambiamento)	3,0 (l. migliorata)	3,7 (nessun cambiamento)
Valore p	0,044	0,002		0,001	

IC= intervallo di confidenza al 95 %;

a = la percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza delle crisi di caduta di almeno il 50%;

l. = leggermente.

**Figura 1: Percentuale cumulativa dei pazienti sotto cannabidiolo e placebo secondo la categoria di comportamento delle crisi nel periodo di trattamento nei pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut (GWPCARE3 e GWPCARE4)**



Riduzione percentuale della frequenza delle crisi di caduta rispetto al basale

Placebo (n=161)

Cannabidiolo 10 mg/kg/die (n=73)

Cannabidiolo 20 mg/kg/die (n=162)

Proporzione di pazienti (%)

Rispetto al placebo, durante il periodo di trattamento in ogni studio, Epidyolex è stato associato a un aumento del numero di giorni senza crisi di caduta equivalente a 3-5 giorni ogni 28 giorni in più (con 20 mg/kg/die) rispetto al placebo e a 3 giorni ogni 28 giorni in più (con 10 mg/kg/die) rispetto al placebo.

#### Terapia aggiuntiva in pazienti affetti dalla sindrome di Dravet

L'efficacia di Epidyolex come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet (DS) è stata oggetto di valutazione in due studi randomizzati, controllati con placebo, a doppio cieco e a gruppi paralleli (GWPCARE2 e GWPCARE1). Ogni studio consisteva in un periodo basale di 4 settimane, un periodo di titolazione di 2 settimane e un periodo di mantenimento di 12 settimane. L'età media della popolazione in studio era di 9 anni; il 94% dei soggetti ha assunto 2 o più farmaci antiepilettici concomitanti (cAED) nel corso dello studio. I cAED più utilizzati (> 25% dei pazienti) in entrambi gli studi sono stati: valproato, clobazam, stiripentolo e levetiracetam.

L'endpoint primario era la variazione della frequenza delle crisi convulsive durante il periodo di trattamento (dal Giorno 1 al termine del periodo di valutazione) rispetto al basale (GWPCARE2) e la variazione percentuale mediana del numero delle crisi convulsive ogni 28 giorni durante l'intero periodo di trattamento per il gruppo Epidyolex rispetto al gruppo placebo (GWPCARE1). Nella definizione di crisi convulsiva rientravano crisi atoniche, toniche, cloniche e tonico-cloniche. Gli endpoint secondari principali per GWPCARE2 sono stati: la percentuale di pazienti con una riduzione

della frequenza delle crisi convulsive di almeno il 50%, la variazione della frequenza delle crisi totali e il punteggio ottenuto alla scala Global Impression of Change somministrata al caregiver (CGIC) in occasione dell'ultima visita. L'endpoint secondario principale per GWPCARE1 è stato la percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza delle crisi convulsive di almeno il 50%. Questi risultati sono riassunti nella tabella 2.

**Tabella 2: Misurazioni degli endpoint principali primario e seconda negli studi su DS**

	<i>Studio GWPCARE2</i>			<i>Studio GWPCARE1</i>	
	<b>Epidyolex 20 mg/kg/ die (n = 67)</b>	<b>Epidyolex 10 mg/kg/ die (n = 66)</b>	<b>Placebo  (n = 65)</b>	<b>Epidyolex 20 mg/kg/ die (n = 61)</b>	<b>Placebo  (n = 59)</b>
<b>Endpoint primario</b>	<b><i>Riduzione della frequenza delle crisi convulsive</i></b>			<b><i>Riduzione percentuale della frequenza delle crisi convulsive</i></b>	
<b>Crisi convulsive Riduzione % mediana/ Riduzione %</b>	45,7	48,7	26,9	38,9	13,3
<b>Rispetto al placebo Riduzione %</b>	25,7	29,8			
<b>Differenza</b>				22,8	
IC al 95%	2,9; 43,2	8,4; 46,2		5,4; 41,1	
Valore p	0,030	0,010		0,012	
<b><i>Endpoint secondari principali</i></b>					
<b>Percentuale di risposta al 50%<sup>a</sup></b>	49,3 %	43,9 %	26,2 %	42,6 %	27,1 %
Valore p	0,007	0,033		0,078	
<b>Crisi epilettiche totali Riduzione % mediana/ Riduzione %</b>	47,3	56,4	29,7	*	
<b>Rispetto al placebo Riduzione %</b>	25,1	38,0			
<b>Differenza</b>					

IC al 95%	3,5; 41,9	20,1; 51,9		
Valore p	0,026	<0,001		
<b>Risultati medi dell'impressione generale di cambiamento del paziente/caregiver (S/CGIC) (ultima visita)</b>	3.1 (l. migliorata)	2.8 (l. migliorata)	3.6 (nessun cambiamento)	*
Valore p	0,028	0,001		

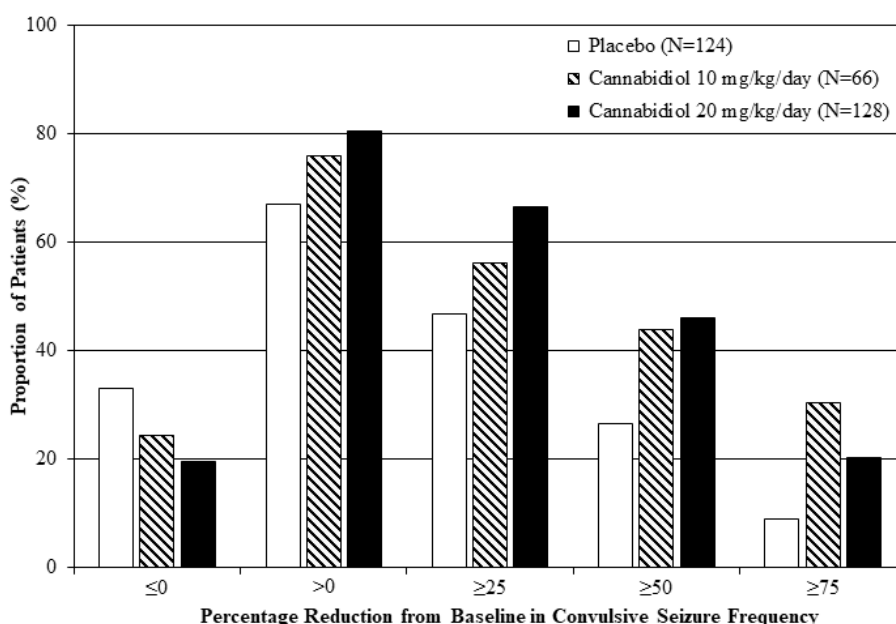
IC= intervallo di confidenza al 95 %; Differenza= Differenza di trattamento (12 settimane);

a = Percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza delle crisi convulsive di almeno il 50%

l. = leggermente.

\* Nello studio GWPCARE1 le crisi totali e gli endpoint di CGIC non sono stati inclusi nel controllo delle ipotesi formali, per questo non viene mostrato alcun risultato.

**Figura 2: Percentuale cumulativa dei pazienti in trattamento con Epidyolex e placebo secondo la categoria di comportamento delle crisi nel periodo di trattamento dei pazienti con sindrome di Dravet (GWPCARE2 e GWPCARE1)**



Riduzione percentuale della frequenza delle crisi convulsive rispetto al basale

Placebo (n=124)

Cannabidiolo 10 mg/kg/die (n=66)

Cannabidiolo 20 mg/kg/die (n=128)

Percentuale dei pazienti (%)

Durante il periodo di trattamento di ciascuno studio, Epidyolex è stato associato a un aumento del numero di giorni senza crisi convulsive; ciò corrispondeva a 1 - 1,5 giorni in più ogni 28 giorni rispetto al placebo (con 20 mg/kg/die) o a 2-2,5 giorni in più ogni 28 giorni rispetto al placebo (con 10 mg/kg/die).

### *Popolazione adulta*

La popolazione con DS degli studi GWPCARE2 e GWPCARE1 era costituita prevalentemente da pazienti pediatrici; solo 5 pazienti erano adulti di 18 anni (1,6%) e di conseguenza i dati ottenuti in relazione all'efficacia e alla sicurezza per la popolazione adulta affetta da DS sono da considerarsi limitati.

### *Relazione dose-risposta*

Data l'assenza di una relazione dose-risposta coerente tra i dosaggi da 10 mg/kg/die e 20 mg/kg/die negli studi su LGS e DS (vedere figure 1 e 2), Epidyolex deve essere inizialmente titolato alla dose di mantenimento raccomandata di 10 mg/kg/die (vedere paragrafo "Posologia/Impiego"). In singoli pazienti è possibile prendere in considerazione un'ulteriore titolazione fino alla dose massima di 20 mg/kg/die, in base al rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafo "Posologia/Impiego").

### *Risultati degli studi in aperto*

In entrambi gli studi randomizzati su LGS, il 99,5% dei pazienti che hanno portato a termine lo studio è stato arruolato nello studio di estensione in aperto a lungo termine (GWPCARE5). In questo studio la riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi di caduta rispetto al basale nei pazienti con LGS trattati per un periodo variabile da 37 a 48 settimane (N = 299) è stata del 55% durante le Settimane 1-12; tale valore è stato mantenuto fino alle Settimane 37-48 con una riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi di caduta del 60% rispetto al basale.

In entrambi gli studi randomizzati su DS, il 97,7% dei pazienti che hanno portato a termine lo studio è stato arruolato in GWPCARE5. In questo studio la riduzione percentuale media della frequenza delle crisi epilettiche nei pazienti con DS trattati per un periodo da 37 a 48 settimane (n = 214) è stata del 56% rispetto al valore di partenza nelle settimane da 1 a 12, e tale riduzione si è mantenuta (54%) fino alle settimane da 37 a 48.

### *Terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da sclerosi tuberosa complessa (TSC)*

L'efficacia di Epidyolex (25 e 50 mg/kg/die) come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a TSC è stata valutata in uno studio randomizzato a doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli (GWPCARE6). Lo studio consisteva di un periodo basale di 4 settimane, un periodo di titolazione di 4 settimane e un periodo di mantenimento di 12 settimane (16 settimane di trattamento e un periodo iniziale di valutazione).

L'età media della popolazione in studio era di 14 anni e tutti i pazienti, ad eccezione di uno, assumevano uno o più AED concomitanti (cAED) durante lo studio. I cAED impiegati più comunemente (> 25% dei pazienti) erano valproato (45%), vigabatrina (33%), levetiracetam (29%) e clobazam (27%).

L'endpoint primario è stato la variazione del numero di crisi epilettiche associate a TSC durante il periodo di trattamento (mantenimento e titolazione) rispetto al basale per il gruppo Epydiolex in confronto al gruppo placebo. Le crisi epilettiche associate a TSC sono state definite come crisi focali motorie senza compromissione della coscienza o consapevolezza; crisi focali con compromissione della coscienza o consapevolezza; crisi focali con evoluzione in crisi convulsive generalizzate bilaterali e crisi generalizzate (crisi tonico-cloniche, toniche, cloniche o atoniche). Gli endpoint secondari principali sono stati la percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza delle crisi epilettiche associate a TSC di almeno il 50%, il punteggio ottenuto alla scala Global Impression of Change somministrata al soggetto/caregiver in occasione dell'ultima visita e la variazione percentuale della frequenza delle crisi totali rispetto al basale.

È stato dimostrato che la somministrazione di cannabidiolo 50 mg/kg/die ha indotto un livello di riduzione delle crisi simile a quello indotto dalla dose di 25 mg/kg/die. Tale dose, tuttavia, è stata associata a un aumento del tasso di reazioni avverse rispetto alla dose di 25 mg/kg/die, che resta pertanto la dose massima raccomandata.

Nella Tabella 3 sono riassunti i risultati per la dose massima raccomandata di 25 mg/kg/die.

**Tabella 3: Misure dell'endpoint primario e degli endpoint secondari principali nello studio su TSC (popolazione complessiva di pazienti)**

	<i>Studio</i> GWPCARE6	
	<b>Epidyolex 25 mg/kg/die</b> (n= 75)	<b>Placebo</b> (n= 76)
<b><i>Endpoint primario – Riduzione percentuale della frequenza di crisi associate a TSC<sup>a</sup></i></b>		
<b><i>Crisi epilettiche associate a TSC</i></b>		
<b><i>Riduzione % dal basale</i></b>	48,6%	26,5%
<b><i>Riduzione % rispetto al placebo</i></b>	30,1%	
IC al 95%	13,9%, 43,3%	
Valore p	0,0009	
<b><i>Endpoint secondari principali</i></b>		
Percentuale di pazienti con una riduzione ≥ 50%	36%	22,4%
Valore p <sup>b</sup>	0,0692	



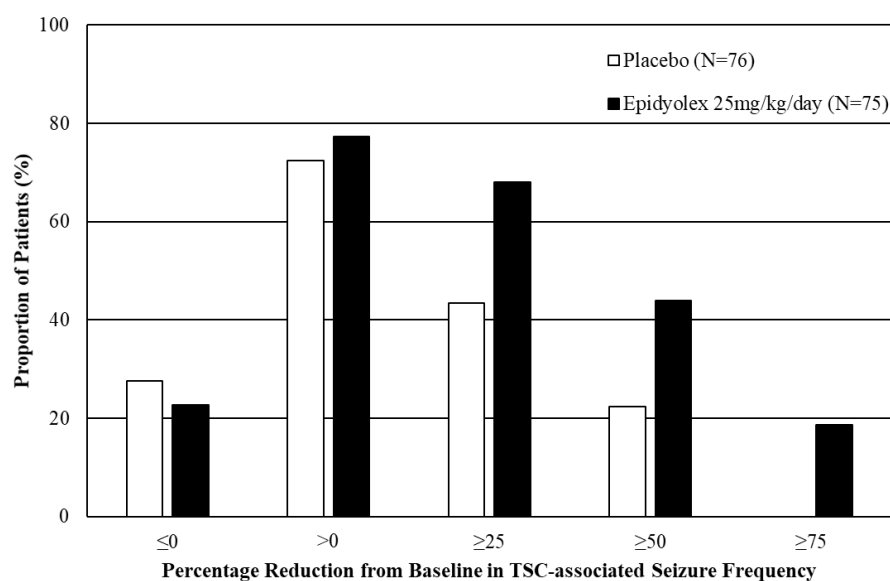
<b>Crisi epilettiche totali</b>		
<b>Riduzione % rispetto al basale</b>	48,1%	26,9%
<b>Riduzione % rispetto al placebo</b>	29,1%	
95% KI	12,7%, 42,4%	
Valore p	0,0013	
<b>Risultati medi dell'impressione generale di cambiamento del paziente/caregiver (S/CGIC) (ultima visita)</b>		
	3,0 (l. migliorata)	3,5 (nessun cambiamento)
Valore p	0,027	

IC= intervallo di confidenza al 95 %

<sup>a</sup> I dati dello studio GWPCARE6 sono presentati come riduzione percentuale rispetto al basale, stimata mediante un'analisi di regressione binomiale negativa.

<sup>b</sup> Il valore p-totale si basa su un test di Cochran-Mantel-Haenszel

**Figura 3: Percentuale cumulativa dei pazienti in trattamento con Epidyolex e placebo secondo la categoria di comportamento delle crisi nel periodo di trattamento dei pazienti con sclerosi tuberosa (GWPCARE6)**



Riduzione percentuale della frequenza delle crisi associate a TSC rispetto al basale

Rispetto al placebo, Epidyolex è stato associato a un aumento del numero di giorni senza crisi epilettiche associate a TSC durante il periodo di trattamento equivalente a 2,82 giorni per 28 giorni.

L'effetto di Epidyolex sugli spasmi infantili/epilettici associati a TSC non è stato valutato in modo compiuto.

### *Dati in aperto*

Dei 201 pazienti che hanno portato a termine lo studio GWPCARE6, il 99,0% (199 pazienti) è stato arruolato nello studio OLE, nel quale la riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi associate a TSC rispetto al basale è stata del 61% durante le Settimane 1–12 (N = 199), tendenza che si è mantenuta nel corso delle Settimane 37–48, con una riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi associate a TSC rispetto al basale pari al 68%.

### *Trattamento con clobazam*

Sulla base dei risultati delle analisi esplorative dei sottogruppi, in presenza di clobazam possono verificarsi azioni antispasmodiche aggiuntive di Epidyolex, che si accompagnano a un maggior rischio di sonnolenza, sedazione e danno epatocellulare (vedere paragrafi «Avvertenze e misure precauzionali», «Interazioni» ed «Effetti indesiderati»).

L'impiego concomitante di Epidyolex e clobazam richiede una valutazione clinica del singolo caso e possibili aggiustamenti della dose di uno o entrambi i medicinali secondo efficacia, tollerabilità e sicurezza.

### *Sicurezza ed efficacia nei pazienti pediatrici*

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Epidyolex in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle crisi epilettiche associate a DS, LGS e TSC. Vedere paragrafo "Posologia/Impiego" per informazioni sull'uso pediatrico.

### *Ulteriori informazioni*

### *Abuso*

In uno studio sul potenziale abuso nell'uomo, la somministrazione acuta di Epidyolex a consumatori adulti, non dipendenti, di sostanze stupefacenti a dosi terapeutiche e sovratraumatiche ha prodotto risposte positive trascurabili nelle scale che misuravano il livello soggettivo di gradimento della droga come "Voglia di assunzione" e "Desiderio di ripetere l'assunzione". Rispetto a dronabinolo (THC di sintesi) e alprazolam, cannabidiolo ha un basso potenziale di abuso.

## **Farmacocinetica**

### *Assorbimento*

Il cannabidiolo compare rapidamente nel plasma con un tempo alla massima concentrazione plasmatica di 2,5-5 ore allo stato stazionario.

Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono state raggiunte entro 2-4 giorni dalla somministrazione due volte al giorno in base alle concentrazioni predose ( $C_{valle}$ ). La rapidità del

raggiungimento dello stato stazionario è legata al profilo di eliminazione multifase del farmaco, in cui l'eliminazione terminale rappresenta solo una piccola frazione della sua clearance.

In uno studio condotto su volontari sani, la co-somministrazione di Epidyolex con un pasto ad alto contenuto lipidico/calorico ha aumentato il tasso e l'entità di assorbimento ( $C_{max}$  quintuplicata e AUC quadruplicata) e ha ridotto la variabilità totale dell'esposizione rispetto allo stato a digiuno nei volontari sani.

### *Distribuzione*

In vitro > 94% di cannabidiolo e dei suoi metaboliti di fase I risultavano legati a proteine del plasma, con un legame preferenziale per l'albumina sierica umana.

Il volume apparente di distribuzione dopo somministrazione orale era elevato nei volontari sani (da 20'963 l a 42'849 l) e superiore al volume idrico corporeo totale, a indicare un'ampia distribuzione di Epidyolex.

### *Metabolismo*

Il cannabidiolo viene ampiamente metabolizzato dal fegato tramite gli enzimi CYP450 e gli enzimi UGT. Le principali isoforme del CYP450 responsabili del metabolismo di fase I del cannabidiolo sono CYP2C19 e CYP3A4. Le isoforme dell'UGT responsabili della coniugazione di fase II del cannabidiolo sono UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7.

I metaboliti di fase I identificati tramite dosaggi standard *in vitro* sono stati: 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD e 6-OH-CBD (un metabolita circolante minore).

Dopo somministrazioni multiple di Epidyolex, il metabolita 7-OH-CBD (attivo in un modello di crisi preclinico) circola nel plasma umano a concentrazioni inferiori a quelle del farmaco originario cannabidiolo (~40% dell'esposizione a CBD), in base all'AUC. Il metabolita circolante con le concentrazioni plasmatiche più alte è 7-COOH-CBD, con un'esposizione allo stato stazionario ca. 50 volte superiore a CBD. Si suppone che questo metabolita non abbia alcuna attività intrinseca.

### *Eliminazione*

L'emivita plasmatica del cannabidiolo è stata di 56-61 ore dopo una somministrazione BID per 7 giorni in volontari sani.

La clearance plasmatica del cannabidiolo dopo la somministrazione di una dose singola di 1'500 mg è di circa 1'111 l/h.

### *Linearità/non linearità*

Dopo una singola dose a digiuno, l'esposizione nell'intervallo compreso tra 750 mg e 6'000 mg aumenta in un modo inferiore alla dose-proporzionalità.

### *Cinetica di gruppi di pazienti speciali*

#### *Disturbi della funzionalità epatica*

Non sono stati osservati effetti sull'esposizione al cannabidiolo o ai suoi metaboliti a seguito della somministrazione di una dose singola di cannabidiolo da 200 mg in soggetti con compromissione epatica lieve.

Nei soggetti con compromissione epatica moderata e severa, le concentrazioni plasmatiche di cannabidiolo sono risultate superiori (AUC da 2,5 a 5,2 volte superiore rispetto a soggetti con funzionalità epatica nella norma).

#### *Disfunzioni renali*

Non sono stati osservati effetti sulla  $C_{max}$  né sull'AUC del cannabidiolo a seguito della somministrazione di una dose singola di Epidyolex da 200 mg in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa rispetto a pazienti con funzionalità renale nella norma. Il farmaco non è stato oggetto di studio in pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

#### *Bambini e adolescenti*

La farmacocinetica del cannabidiolo non è stata oggetto di studio in bambini di età inferiore a 2 anni. Un piccolo numero di pazienti sotto i 2 anni di età affetti da epilessia farmaco-resistente (inclusi pazienti affetti da TSC, LGS e DS) sono stati esposti a Epidyolex in studi clinici e in un programma di accesso allargato.

## **Dati preclinici**

### *Genotossicità*

Studi di genotossicità non hanno evidenziato attività mutagena o clastogena.

### *Cancerogenicità*

In uno studio di cancerogenicità sui topi, la somministrazione orale di Epidyolex (30, 100 o 300 mg/kg/die) per 2 anni ha aumentato l'incidenza di adenomi epatocellulari benigni nei topi maschi

a tutte le dosi testate e alla dose testata più alta nei topi femmina. Alla più alta dose valutata, le esposizioni plasmatiche (AUC) nei topi erano circa 7 volte superiori rispetto all'esposizione prevista nell'uomo a un dosaggio di 25 mg/kg/die.

Non è stato condotto uno studio sul potenziale cancerogeno del cannabidiolo nei ratti.

### *Tossicità per la riproduzione*

Non sono state osservate reazioni avverse sulla fertilità maschile o femminile né sulle funzioni riproduttive nei ratti a dosi fino a 250 mg/kg/die (con un'esposizione circa 34 volte superiore all'esposizione prevista nell'uomo con una dose di 25 mg/kg/die).

Uno studio sullo sviluppo embrio-fetale (EFD) condotto su conigli ha valutato dosi di 50, 80 o 125 mg/kg/die. La dose di 125 mg/kg/die ha determinato una riduzione di peso del feto e un aumento di variazioni strutturali fetali associate a tossicità a livello materno. Le esposizioni plasmatiche materne al cannabidiolo ai valori NOAEL erano inferiori a quelle dell'uomo alla dose di 25 mg/kg/die.

Nei ratti, lo studio EFD ha valutato dosi di 75, 150 o 250 mg/kg/die. Alla dose più elevata è stata osservata mortalità embrio-fetale, senza effetti correlati al trattamento sulla perdita dell'impianto alle dosi basse o intermedie. Il valore NOAEL è stato associato a un'esposizione plasmatica (AUC) materna di circa 9 volte superiore all'esposizione prevista nell'uomo alla dose di 25 mg/kg/die.

Uno studio di sviluppo pre e post natale è stato condotto su ratti a dosi di 75, 150 o 250 mg/kg/die. Sono stati osservati casi di diminuzione della crescita, ritardo della maturazione sessuale, alterazioni comportamentali (ipoattività) ed effetti avversi sullo sviluppo degli organi riproduttivi maschili (dimensioni testicolari ridotte nella prole adulta) e sulla fertilità della prole a dosi  $\geq$  150 mg/kg/die. Il valore NOAEL è stato associato ad esposizioni al cannabidiolo nel plasma materno pari a circa 5 volte quelle nell'uomo alla dose di 25 mg/kg/die.

### *Studi di tossicità in animali giovani*

Nei ratti giovani, la somministrazione di cannabidiolo per 10 settimane (dosi da 0 o 15 mg/kg per via sottocutanea nei giorni post-natali (PND) 4-6, seguite da somministrazione orale di 0, 100, 150 o 250 mg/kg nei PND 7-77) ha determinato un aumento del peso corporeo, un ritardo della maturazione sessuale nei maschi, effetti neurocomportamentali, aumento della densità minerale ossea e vacuolizzazione degli epatociti.

Non è stata stabilita una dose senza effetti. La dose più bassa responsabile di tossicità nello sviluppo nei ratti giovani (15 mg/kg per via sottocutanea/100 mg/kg per via orale) è stata associata ad esposizioni di cannabidiolo circa 8 volte superiori a quelle nell'uomo a 25 mg/kg/die.

### *Altri dati*

In studi non clinici correlati all'abuso è stato dimostrato che il cannabidiolo non produce risposte comportamentali di tipo cannabinoide, inclusa la generalizzazione del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) in uno studio di discriminazione farmacologica. Inoltre il cannabidiolo non induce auto-somministrazione negli animali, suggerendo che non produce effetti gratificanti e non provoca dipendenza fisica o sintomi di astinenza.

### **Altre indicazioni**

#### *Incompatibilità*

Non applicabile.

#### *Stabilità*

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

#### *Stabilità dopo apertura*

Stabilità dopo la prima apertura: usare entro 12 settimane dopo la prima apertura del flacone.

#### *Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Non conservare a temperature superiori a 30 °C.

Non congelare.

Conservare fuori dalla portata dei bambini.

#### *Indicazioni per la manipolazione*

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **Numero dell'omologazione**

67590 (Swissmedic)

### **Confezioni**

Flacone di vetro (tipo III) color ambra, con tappo a vite anti-manomissione a prova di bambino (polipropilene).

## Informazione professionale dei medicinali per uso umano

---

Siringa dosatrice da 1 ml per somministrazione orale (graduazioni da 0,05 ml) (stantuffo in HDPE e corpo in polipropilene) e adattatore per flacone (LDPE.)

Siringa dosatrice da 5 ml per somministrazione orale (graduazioni da 0,1 ml) (stantuffo in HDPE e corpo in polipropilene) e adattatore per flacone (LDPE.)

Ogni confezione include:

Un flacone da 100 ml

Due siringhe dosatrici da 1 ml per la somministrazione orale e un adattatore per flacone

Due siringhe dosatrici da 5 ml per la somministrazione orale e un adattatore per flacone

Categoria di consegna: A

### **Titolare dell'omologazione**

DRAC SA, Murten

### **Fabbricante**

GW Pharma Limited, Sittingbourne / UK

### **Stato dell'informazione**

Agosto 2022