ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epidyolex 100 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di cannabidiolo.

Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene:

79 mg di etanolo anidro

736 mg di olio di sesamo raffinato

0,0003 mg di alcol benzilico

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Soluzione trasparente, da incolore a gialla

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epidyolex è indicato, come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (*Lennox Gastaut syndrome*, LGS) o a sindrome di Dravet (*Dravet syndrome*, DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età.

Epidyolex è indicato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa (*tuberous sclerosis complex*, TSC) nei pazienti a partire da 2 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Epidyolex deve essere avviata e monitorata da personale medico esperto nel trattamento dell'epilessia.

Posologia

Per LGS e DS

La dose iniziale raccomandata di cannabidiolo è di 2,5 mg/kg due volte al giorno (5 mg/kg/die) per una settimana. 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 4.4).

Per TSC

La dose iniziale raccomandata di cannabidiolo è di 2,5 mg/kg due volte al giorno (5 mg/kg/die) per una settimana. 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 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 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 4.4).

Le raccomandazioni relative alla dose per LGS, DS e TSC sono riassunte nella tabella sottostante:

Tabella 1 – Raccomandazioni relative alla dose

	LGS e DS	**TSC**
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 confezione di Epidyolex contiene:

- Due siringhe da 1 mL con graduazioni da 0,05 mL (ogni graduazione da 0,05 mL corrisponde a 5 mg di cannabidiolo)
- Due siringhe da 5 mL con graduazioni da 0,1 mL (ogni graduazione da 0,1 mL corrisponde a 10 mg di cannabidiolo)

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.

Aggiustamenti della dose di altri medicinali assunti in associazione con cannabidiolo
Un medico con esperienza nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con farmaci antiepilettici (*antiepileptic drugs*, AEDs) deve valutare la necessità di aggiustamenti della dose di cannabidiolo o del(i) medicinale(i) concomitante(i) al fine di gestire potenziali interazioni farmacologiche (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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. È possibile che sia necessaria una titolazione più lenta oppure più rapida, secondo le indicazioni cliniche e a discrezione del medico prescrittore.

Mancata assunzione di dosi
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.

Popolazioni speciali

Anziani
Gli studi clinici sul cannabidiolo 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 loro risposta sia diversa da quella dei pazienti più giovani.

In linea generale, la scelta della dose per un paziente anziano deve avvenire con cautela, partendo solitamente dall'estremità inferiore dell'intervallo di dosaggio e considerando la maggiore frequenza di funzionalità epatica, renale o cardiaca ridotte e di patologie concomitanti o altre terapie in corso (vedere paragrafo 4.4 alla voce Danno epatocellulare e paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Il cannabidiolo può essere somministrato a pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa senza aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Non esistono esperienze su pazienti con insufficienza renale nella fase terminale. Non è noto se il cannabidiolo sia dializzabile.

Compromissione epatica
Il cannabidiolo 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) o severa (Child-Pugh C) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa si consiglia una dose iniziale inferiore. La titolazione della dose deve avvenire seguendo le istruzioni riportate nella tabella sottostante.

Tabella 2 - Aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica moderata o severa

Compromissione epatica	**Dose iniziale** **Per LGS, DS e TSC**	**Dose di mantenimento** **Per LGS e DS**	**Seconda settimana** **Per TSC**	**Dose massima raccomandata** **Per LGS e DS**	**Dose massima raccomandata** **Per TSC**
Moderata	1,25 mg/kg due volte al giorno (2,5 mg/kg/die)	2,5 mg/kg due volte al giorno (5 mg/kg/die)		5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die)	6,25 mg/kg due volte al giorno (12,5 mg/kg/die)
Severa	0,5 mg/kg due volte al giorno (1 mg/kg/die)	1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die)		2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg/die)*	2,5 mg/kg due volte al giorno (5 mg/kg/die)*

*Dosi più elevate di cannabidiolo nei pazienti con compromissione epatica severa possono essere prese in considerazione laddove i potenziali benefici superino i rischi.

Popolazione pediatrica

Con LGS e DS
Non esistono usi pertinenti di cannabidiolo nei bambini di età inferiore a 6 mesi. La sicurezza e l'efficacia del cannabidiolo nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 2 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Con TSC
Non c'è un uso rilevante di cannabidiolo nei bambini di età inferiore a 1 mese. La sicurezza e l'efficacia del cannabidiolo nei bambini di età compresa tra 1 mese e 2 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili per i pazienti di età compresa tra 1 e 2 anni sono descritti al paragrafo 5.1 ma non si possono formulare raccomandazioni posologiche.

Modo di somministrazione

Uso orale
Il cibo può aumentare i livelli di cannabidiolo; pertanto, la sua assunzione deve avvenire costantemente a stomaco vuoto oppure a stomaco pieno, inclusa la dieta chetogenica. Quando viene assunto con il cibo, si devono prendere in considerazione cibi aventi composizione simile, se possibile (vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda la somministrazione orale; tuttavia, laddove necessario, il sondino nasogastrico e il sondino per gastrostomia possono essere metodi accettabili di somministrazione enterale.

Per ulteriori informazioni sull'impiego di sondini nutrizionali, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con un innalzamento delle transaminasi di oltre 3 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) e livelli di bilirubina 2 volte superiori al valore ULN (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Danno epatocellulare

Il cannabidiolo può indurre un innalzamento dose-correlato delle transaminasi epatiche (alanina aminotransferasi [ALT] e/o aspartato aminotransferasi [AST]) (vedere paragrafo 4.8). Questo aumento si verifica 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 è aumentata anche con l'impiego 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 oppure un aggiustamento della dose di clobazam.

L'innalzamento delle transaminasi si è risolto interrompendo l'assunzione di cannabidiolo o riducendo la dose di cannabidiolo 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 cannabidiolo, 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 cannabidiolo. 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 circa 2 volte il valore ULN. Questi livelli elevati si sono normalizzati dopo l'interruzione del trattamento con cannabidiolo.

Monitoraggio
In generale, 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 cannabidiolo.

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

Monitoraggio di routine
I livelli sierici delle transaminasi e bilirubina totale devono essere misurati a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con cannabidiolo e successivamente a intervalli regolari o in base alle indicazioni cliniche.

Con variazioni del dosaggio di cannabidiolo 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.

Intensificazione del monitoraggio
Nei pazienti che presentano valori elevati di ALT o AST al basale e nei pazienti che assumono valproato, i livelli sierici delle transaminasi e bilirubina totale devono essere misurati a 2 settimane, 1 mese, 2 mesi, 3 mesi e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con cannabidiolo e successivamente a intervalli regolari o secondo le indicazioni cliniche. Con variazioni del dosaggio di cannabidiolo 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 bilirubina totale e sospendere (temporaneamente o definitivamente, secondo i casi) il trattamento con cannabidiolo. Il cannabidiolo 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 sostenuto 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 4.5).

<u>Sonnolenza e sedazione</u>

Il cannabidiolo 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 nei pazienti in terapia concomitante con clobazam (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Altre sostanze con effetto depressivo sul SNC, come l'alcol, possono potenziare la sonnolenza e la sedazione.

<u>Aumento della frequenza delle crisi</u>

Analogamente a quanto accade con altri AED, durante il trattamento con cannabidiolo è possibile che si verifichi un aumento clinicamente rilevante della frequenza delle crisi; ciò potrebbe richiedere un aggiustamento della dose di cannabidiolo e/o di AED concomitanti oppure la sospensione del trattamento con cannabidiolo, qualora il rapporto beneficio/rischio risulti negativo. Negli studi clinici di fase III che indagano su LGS, DS e TSC, la frequenza osservata dello stato epilettico è risultata simile tra i gruppi cannabidiolo e i gruppi placebo.

Ideazione e comportamento suicidari

Nei 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 di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio con il cannabidiolo.

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.

Calo ponderale

Il cannabidiolo può causare una perdita di peso corporeo o una riduzione del guadagno ponderale (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti affetti da LGS, DS e TSC tale effetto è apparso essere correlato alla dose. In alcuni casi il calo ponderale è stato segnalato come un evento avverso. La riduzione dell'appetito e il calo ponderale possono determinare una leggera riduzione nella crescita staturale. È necessario controllare periodicamente il continuo calo ponderale/l'assenza di guadagno ponderale per valutare se proseguire il trattamento con cannabidiolo.

Eccipienti con effetti noti

Olio di sesamo
Questo medicinale contiene olio di sesamo raffinato che può essere raramente causa di gravi reazioni allergiche.

Alcol benzilico
Questo medicinale contiene 0,0003 mg/mL di alcol benzilico, corrispondenti a 0,0026 mg per dose massima di Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg per dose [TSC] in un adulto del peso di 70 kg). L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.
Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in soggetti con compromissione epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Etanolo
Ogni mL di Epidyolex contiene 79 mg di etanolo, equivalenti al 10% v/v di etanolo anidro, ossia fino a 691,3 mg di etanolo per singola dose massima di Epidyolex (12,5 mg/kg) in un adulto del peso di 70 kg (9,9 mg di etanolo per kg). Per un adulto del peso di 70 kg, ciò equivale a 17 mL di birra o 7 mL di vino per dose.

Popolazioni non studiate

Nel programma di sviluppo clinico per TSC non sono stati inclusi pazienti con compromissione cardiovascolare clinicamente significativa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Induttori di CYP3A4 o CYP2C19

La rifampicina, un potente induttore di CYP3A4/2C19, alla dose di 600 mg/die ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di cannabidiolo e di 7-idrossi-cannabidiolo (7-OH-CBD, un metabolita attivo del cannabidiolo) rispettivamente di circa il 30% e il 60%. Altri potenti induttori di CYP3A4 e/o CYP2C19, come carbamazepina, enzalutamide, mitotano, iperico, se somministrati in concomitanza con cannabidiolo possono provocare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cannabidiolo e di 7-OH-CBD di simile entità. Tali variazioni possono determinare una riduzione dell'efficacia del cannabidiolo. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

Inibitori delle UGT

Cannabidiolo è un substrato di UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7. Non sono stati condotti studi formali di interazione farmacologica con cannabidiolo in associazione a inibitori delle UGT; pertanto è necessario prestare attenzione in caso di somministrazione concomitante di medicinali noti per essere inibitori di queste UGT. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di cannabidiolo e/o dell'inibitore in caso di somministrazione combinata.

Terapie concomitanti con AED

La farmacocinetica del cannabidiolo è complessa e può causare interazioni con gli AED assunti in concomitanza dal paziente. Il trattamento con cannabidiolo e/o AED concomitanti deve pertanto essere aggiustato durante i regolari controlli medici ed è necessario un attento monitoraggio del paziente per eventuali reazioni farmacologiche avverse. Inoltre, occorre 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, stiripentolo ed everolimus. 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*.

Clobazam
In caso di somministrazione concomitante di cannabidiolo e clobazam si verificano interazioni farmacocinetiche bidirezionali. Sulla base di uno studio condotto su volontari sani, si può verificare un aumento (di 3-4 volte) dei valori di N-desmetilclobazam (un metabolita attivo di clobazam) quando clobazam è associato al cannabidiolo; questo fenomeno è presumibilmente mediato dall'inibizione di CYP2C19, con nessun effetto sui livelli di clobazam. Inoltre, si è osservata una maggiore esposizione al 7-OH-CBD, per il quale l'area plasmatica sotto la curva (*area under the curve*, AUC) è aumentata del 47% (vedere paragrafo 5.2). L'aumento dei livelli sistemici di questi principi attivi può determinare un potenziamento dei loro effetti farmacologici e un aumento delle reazioni farmacologiche avverse. L'uso concomitante di cannabidiolo e clobazam determina un aumento dell'incidenza di sonnolenza e sedazione rispetto al placebo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). È opportuno considerare una riduzione della dose di clobazam in presenza di sonnolenza o sedazione, quando clobazam viene somministrato in concomitanza con cannabidiolo.

Valproato
L'uso concomitante di cannabidiolo e valproato aumenta l'incidenza di innalzamento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.8). Il meccanismo di queste interazioni è tuttora ignoto. In caso di aumenti clinicamente significativi delle transaminasi, è necessario ridurre o sospendere la somministrazione di cannabidiolo e/o l'uso concomitante di valproato in tutti i pazienti fino a quando non si osserva un recupero di tale innalzamento. I dati disponibili non sono sufficienti a valutare il rischio di una somministrazione concomitante di altri medicinali epatotossici con cannabidiolo (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di cannabidiolo e valproato aumenta l'incidenza di diarrea e riduzione dell'appetito. Il meccanismo di queste interazioni è ignoto.

Stiripentolo
Quando in uno studio condotto su volontari sani il cannabidiolo è stato associato a stiripentolo, si è verificato un aumento dei livelli di stiripentolo del 28% per quanto riguarda la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e del 55% per quanto riguarda l'AUC. Nei pazienti, tuttavia, l'effetto è risultato minore, con un aumento dei livelli di stiripentolo del 17% per la C_{max} e del 30% per l'AUC. L'importanza clinica di questi risultati non è stata oggetto di studio. È necessario un monitoraggio attento del paziente per eventuali reazioni farmacologiche avverse.

Fenitoina
L'esposizione a fenitoina può subire un aumento in caso di somministrazione concomitante di cannabidiolo, in quanto la fenitoina viene metabolizzata principalmente attraverso CYP2C9, che viene inibito dal cannabidiolo *in vitro*. Non sono stati condotti studi clinici su questa interazione. La fenitoina possiede un indice terapeutico ristretto, pertanto l'associazione del cannabidiolo con la fenitoina deve essere avviata con cautela e, qualora insorgano problemi di tollerabilità, è opportuno prendere in considerazione una riduzione della dose di fenitoina.

Lamotrigina
Lamotrigina è un substrato di enzimi UGT, incluso UGT2B7, che viene inibito dal cannabidiolo *in vitro*. Non sono stati condotti studi clinici su questa interazione. I livelli di lamotrigina possono aumentare in caso di somministrazione concomitante di cannabidiolo.

Everolimus
In uno studio condotto su volontari sani, la co-somministrazione di cannabidiolo (12,5 mg/kg due volte al giorno) con il substrato di P-gp e CYP3A4 everolimus (5 mg) ha determinato un aumento dell'esposizione a everolimus pari a circa 2,5 volte sia per la C_{max} che per l'AUC. Si ritiene che il meccanismo di questa interazione dipenda dall'inibizione dell'efflusso di P-gp a livello intestinale, con un conseguente aumento della biodisponibilità di everolimus, dal momento che il cannabidiolo non ha influito sull'esposizione al midazolam in un altro studio d'interazione. Nessun effetto è stato osservato sull'emivita di everolimus e ciò conferma l'assenza di effetti inibitori sistemici del cannabidiolo sull'attività di P-gp e CYP3A4. Quando si inizia il trattamento con cannabidiolo in pazienti che assumono everolimus, monitorare le concentrazioni terapeutiche di everolimus e regolare la dose di conseguenza. Quando si inizia il trattamento con everolimus in pazienti che assumono cannabidiolo a dosi stabili, si raccomanda una dose iniziale di everolimus inferiore unitamente al monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche del farmaco.

<u>Potenziali interferenze di cannabidiolo con altri medicinali</u>

Substrati di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 e UGT2B7
Dati *in vivo* ottenuti dalla somministrazione di cannabidiolo allo stato stazionario (750 mg due volte al giorno) in concomitanza con una singola dose di caffeina (200 mg), un substrato sensibile del CYP1A2, hanno evidenziato un aumento dell'esposizione alla caffeina del 15% per la C_{max} e del 95% per l'AUC, rispetto alla somministrazione della sola caffeina. Questi dati indicano che il cannabidiolo è un inibitore debole del CYP1A2. Analoghi modesti aumenti dell'esposizione sono osservabili con altri substrati sensibili del CYP1A2 (ad es. teofillina o tizanidina). L'importanza clinica di questi dati non è stata oggetto di studio. È necessario un monitoraggio attento del paziente per eventuali reazioni farmacologiche avverse.

I dati *in vitro* suggeriscono la probabilità di interazioni farmacologiche con substrati del CYP2B6 (ad es. bupropione, efavirenz), uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9) (ad es. diflunisal, propofol, fenofibrato) e UGT2B7 (ad es. gemfibrozil, morfina, lorazepam) in caso di somministrazione con cannabidiolo. È prevedibile che la co-somministrazione di cannabidiolo determini anche interazioni clinicamente significative con i substrati del CYP2C8 (repaglinide) e del CYP2C9 (ad es. warfarin).

I dati *in vitro* hanno dimostrato che il cannabidiolo inibisce il CYP2C19, e può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di farmaci metabolizzati da questo isoenzima, come clobazam e omeprazolo. È opportuno valutare una riduzione della dose di medicinali concomitanti che sono substrati sensibili di CYP2C19 o hanno un indice terapeutico ristretto.

A causa della potenziale inibizione dell'attività enzimatica occorre prendere in considerazione una riduzione della dose dei substrati di UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 e CYP2C9, se clinicamente appropriato, in caso di reazioni avverse durante la somministrazione concomitante con cannabidiolo. A causa della potenziale induzione e inibizione dell'attività enzimatica, occorre prendere in considerazione un aggiustamento della dose dei substrati di CYP1A2 e CYP2B6, se clinicamente appropriato.

Valutazione in vitro delle interazioni con gli enzimi UGT
Dati *in vitro* suggeriscono che, a concentrazioni clinicamente rilevanti, il cannabidiolo è un inibitore reversibile dell'attività di UGT1A9 e UGT2B7. Il metabolita 7-carbossi-cannabidiolo (7-COOH-CBD) è anche un inibitore dell'attività mediata da UGT1A1, UGT1A4 e UGT1A6 *in vitro.* In caso di somministrazione concomitante di cannabidiolo con substrati di queste UGT, potrebbe essere necessaria una riduzione delle dosi di tali substrati.

Substrati sensibili di P-gp somministrati per via orale
La co-somministrazione di cannabidiolo ed everolimus, un substrato di P-gp e CYP3A4, orale ha aumentato la biodisponibilità di everolimus, probabilmente a causa dell'inibizione dell'efflusso di everolimus mediato da P-gp a livello intestinale. Aumenti dell'esposizione di altri substrati sensibili di P-gp somministrati per via orale (ad es. sirolimus, tacrolimus, digossina) possono verificarsi in caso di co-somministrazione con cannabidiolo. Prendere in considerazione il monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche del farmaco e una riduzione della dose di altri substrati di P-gp in caso di somministrazione per via orale e in concomitanza con cannabidiolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di cannabidiolo in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, il cannabidiolo 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 cannabidiolo o dei suoi metaboliti nel latte materno, agli effetti sul neonato allattato al seno o agli effetti sulla produzione di latte.

Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato alterazioni tossicologiche negli animali in allattamento quando la madre era trattata con cannabidiolo (vedere paragrafo 5.3).

Non sono stati condotti studi clinici riguardanti l'escrezione di cannabidiolo nel latte materno. Data la forte affinità di legame del cannabidiolo con le proteine e la probabile facilità con cui 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 cannabidiolo 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 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il cannabidiolo altera notevolmente la capacità di guidare i veicoli e di usare macchinari in quanto può causare sonnolenza e sedazione (vedere paragrafo 4.4). Si 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 cannabidiolo stia effettivamente compromettendo le loro capacità (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Le reazioni avverse più comuni sono: sonnolenza (23%), appetito ridotto (21%), diarrea (20%), piressia (16%), vomito (12%) e stanchezza (10%).

Le cause più frequenti di interruzione della terapia sono state innalzamento delle transaminasi (2%), sonnolenza (2%) e appetito ridotto (1%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con cannabidiolo negli studi clinici controllati con placebo sono elencate nella tabella sottostante in base alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3 - Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse segnalate negli studi clinici**
Infezioni ed infestazioni	Comune	Polmonite[a]
		Infezione delle vie urinarie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Emoglobina diminuita
		Ematocrito diminuito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Comune	Irritabilità
		Aggressività
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza[a]
	Comune	Letargia
		Crisi epilettiche
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
		Vomito
	Comune	Nausea
Patologie epatobiliari	Comune	AST aumentata
		ALT aumentata
		GGT aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
Patologie renali e urinarie	Comune	Creatinina ematica aumentata
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia
		Stanchezza
Esami diagnostici	Comune	Calo ponderale

[a] 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
Il cannabidiolo può provocare aumenti dose-correlati di ALT e AST (vedere paragrafo 4.4).

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% nei pazienti trattati con cannabidiolo rispetto a < 1% nei pazienti del gruppo placebo.

Meno dell'1% dei pazienti in terapia con cannabidiolo ha presentato livelli di ALT o AST superiori a 20 volte il valore ULN. Tra i pazienti che assumevano cannabidiolo si sono verificati casi di innalzamento delle transaminasi associati a ricovero ospedaliero.

Fattori di rischio per danno epatocellulare
Uso concomitante di valproato e clobazam, dose di cannabidiolo e innalzamento delle transaminasi al basale

Uso concomitante di valproato e clobazam
Nei pazienti trattati con cannabidiolo 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% tra coloro che assumevano anche valproato e clobazam, del 19% tra coloro che assumevano anche valproato (senza clobazam), del 3% tra coloro che assumevano anche clobazam (senza valproato) e del 3% tra coloro che non assumevano nessuno dei due medicinali.

Dose
Aumenti di ALT di oltre 3 volte il valore ULN sono stati segnalati nel 15% dei pazienti che assumevano cannabidiolo alla dose di 20 o 25 mg/kg/die rispetto al 3% dei pazienti che assumevano cannabidiolo alla dose di 10 mg/kg/die.
Il rischio di un aumento di ALT è stato maggiore a dosi superiori a 25 mg/kg/die nello studio controllato su TSC.

Innalzamento delle transaminasi al basale
In studi controllati (vedere paragrafo 5.1) condotti su pazienti in terapia con cannabidiolo 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). In totale nel 5% dei pazienti (tutti in terapia con valproato) che hanno assunto cannabidiolo 10 mg/kg/die è stato osservato un aumento di ALT di oltre 3 volte rispetto al 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% (tutti in terapia con valproato).

Sonnolenza e sedazione
Negli studi controllati (vedere paragrafo 4.4) con cannabidiolo in pazienti affetti da LGS, DS e TSC si sono osservati casi di sonnolenza e sedazione (inclusa letargia) nel 29% dei pazienti trattati con cannabidiolo (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). Queste reazioni avverse sono state osservate con maggiore incidenza a dosi 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).

Crisi epilettiche
Nello studio controllato su pazienti con TSC, è stato osservato un aumento della frequenza di eventi avversi associati a un peggioramento delle crisi epilettiche a dosi oltre i 25 mg/kg/die. Malgrado non sia stato stabilito uno schema preciso, gli eventi avversi hanno evidenziato un aumento della frequenza o dell'intensità delle crisi, oppure l'insorgenza di nuovi tipi di crisi. La frequenza degli eventi avversi

associati a un peggioramento delle crisi epilettiche è stata dell'11% nei pazienti in terapia con cannabidiolo 25 mg/kg/die e del 18% nei pazienti in terapia con cannabidiolo a dosi superiori a 25 mg/kg/die, rispetto al 9% nei pazienti che assumevano placebo.

Calo ponderale
Il cannabidiolo può causare una perdita di peso corporeo o una riduzione del guadagno ponderale (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti affetti da LGS, DS e TSC, il calo ponderale è apparso essere correlato alla dose: il 21% dei pazienti in terapia con cannabidiolo 20 o 25 mg/kg/die ha manifestato una diminuzione del peso corporeo di ≥ 5% rispetto al 7% tra i pazienti in terapia con cannabidiolo 10 mg/kg/die. In alcuni casi il calo ponderale è stato segnalato come un evento avverso (vedere Tabella 3 precedente). La riduzione dell'appetito e il calo ponderale potrebbero determinare una leggera riduzione nella crescita staturale.

Diarrea
Il cannabidiolo può causare diarrea correlata alla dose. Negli studi controllati su LGS e DS, la frequenza dei casi di diarrea è stata del 13% nei pazienti in terapia con cannabidiolo 10 mg/kg/die e del 21% nei pazienti in terapia con cannabidiolo 20 mg/kg/die, rispetto al 10% nei pazienti che assumevano placebo. In uno studio controllato su TSC, la frequenza dei casi di diarrea è stata del 31% nei pazienti in terapia con cannabidiolo 25 mg/kg/die e del 56% nei pazienti in terapia con cannabidiolo a dosi superiori a 25 /g/kg/die, rispetto al 25% nei pazienti che assumevano placebo.

Negli studi clinici, l'episodio iniziale di diarrea si è verificato abitualmente nelle prime 6 settimane di trattamento con cannabidiolo. La durata mediana della diarrea è stata di 8 giorni. La diarrea ha comportato una riduzione della dose di cannabidiolo nel 10% dei pazienti, l'interruzione temporanea della dose nell'1% dei pazienti e la sospensione definitiva nel 2% dei pazienti.

Anomalie ematologiche
Il cannabidiolo può determinare riduzioni 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. È stata inoltre osservata una corrispondente riduzione dell'ematocrito, con una variazione media di −1,3% nei pazienti trattati con cannabidiolo.

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 definita in laboratorio (definita come concentrazione normale di emoglobina al basale con un valore inferiore al limite inferiore di normalità a un successivo intervallo di osservazione).

Aumenti della creatinina
Il cannabidiolo 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 e TSC è stato osservato un aumento della creatinina sierica pari al 10% circa nelle prime 2 settimane di trattamento con cannabidiolo. Tale aumento è risultato reversibile negli adulti sani. La reversibilità non è stata valutata negli studi su LGS, DS o TSC.

Polmonite
Negli studi controllati con cannabidiolo in pazienti affetti da LGS, DS e TSC si sono osservati casi di polmonite nel 6% dei pazienti trattati con cannabidiolo rispetto all'1% dei pazienti che assumevano placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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 lieve. Queste reazioni avverse sono scomparse al termine dello studio.

Trattamento dei casi di sovradosaggio

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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici; 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).

Effetti farmacodinamici

Il potenziale effetto anticonvulsivante additivo osservato nei pazienti e derivante dall'interazione farmacocinetica bidirezionale tra cannabidiolo e clobazam comporta un aumento dei livelli circolanti dei rispettivi metaboliti attivi, 7-OH-CBD (aumento di 1,5 volte circa) e N-CLB (aumento di 3 volte circa) (vedere paragrafi 4.5, 5.1 e 5.2).

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. Circa il 50% dei pazienti era in terapia concomitante con clobazam. La maggioranza dei pazienti che non assumevano clobazam aveva seguito in precedenza un trattamento con clobazam, successivamente interrotto.

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 cannabidiolo rispetto al gruppo placebo. Nella definizione di crisi di caduta rientravano le crisi atoniche, toniche o tonico-cloniche che hanno causato o avrebbero potuto causare una caduta al suolo o una lesione del soggetto. 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.

Sono state condotte analisi di sottogruppo su molteplici fattori, incluso l'impiego di cAED. I risultati dell'analisi di sottogruppo condotta sui pazienti trattati con clobazam rispetto ai pazienti trattati senza clobazam hanno indicato un'incertezza statistica residua riguardo agli effetti di un trattamento con cannabidiolo nei pazienti che non assumono clobazam. In questa popolazione, l'efficacia non è stata stabilita.

Nella Tabella 4 sono riassunti i dati relativi all'endpoint primario di riduzione percentuale delle crisi di caduta rispetto al basale e alla misura secondaria principale della percentuale di pazienti che ha mostrato una riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi di caduta, nonché i risultati dell'analisi di sottogruppo per queste misure di esito tra i pazienti in terapia concomitante con clobazam.

Tabella 4 - Misure di esito primario e secondario principale con ≥ 50% di risposta e analisi di sottogruppo negli studi su LGS

		Totale	**N**	**Sottogruppo con clobazam**	**N**
CRISI DI CADUTA OGNI 28 GIORNI					
Riduzione percentuale rispetto al basale[a]					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg/die	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg/die	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg/die	43,9%	86	62,4%	42
Differenza o riduzione percentuale rispetto al placebo (IC al 95%), valore *p*[b]					
GWPCARE3	10 mg/kg/die	19,2 (7,7-31,2) *p* = 0,0016		29,6% (2,4%-49,2%) *p* = 0,0355[c]	
	20 mg/kg/die	21,6 (6,7-34,8) *p* = 0,0047		53,8% (35,7%-66,8%) *p* < 0,0001[c]	
GWPCARE4	20 mg/kg/die	17,2 (4,1-30,3) *p* = 0,0135		45,7% (27,0%-59,6%) *p* < 0,0001[c]	
RIDUZIONE ≥ 50% DELLE CRISI DI CADUTA (ANALISI DEI *RESPONDER*)					
Percentuale di *responder* ≥ 50%, valore *p*[d]					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg/die	35,6% *p* = 0,0030	73	40,5% *p* = 0,0584[c]	37
	20 mg/kg/die	39,5% *p* = 0,0006	76	55,6% *p* = 0,0021[c]	36
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg/die	44,2% *p* = 0,0043	86	54,8% *p* = 0,0140[c]	42

IC = intervallo di confidenza al 95%.
[a] I dati relativi alla popolazione totale sono presentati come riduzione percentuale mediana rispetto al basale. I dati del sottogruppo con clobazam sono presentati come riduzione percentuale rispetto al basale stimata da un'analisi di regressione binomiale negativa.

[b] I dati totali sono presentati come differenza mediana stimata e valore *p* ottenuti da un test della somma dei ranghi di Wilcoxon. I dati relativi ai sottogruppi con clobazam sono stimati mediante un'analisi di regressione binomiale negativa.
[c] Valore *p* nominale.
[d] Il valore *p* totale si basa su un test di Cochran-Mantel-Haenszel; i valori *p* nominali per i sottogruppi con clobazam si basano su un'analisi di regressione logistica.

Altre misure di esito secondario nel sottogruppo di pazienti trattati in concomitanza con clobazam
Il cannabidiolo è stato associato a un aumento della percentuale di soggetti che hanno presentato una riduzione pari o superiore al 75% nella frequenza delle crisi di caduta durante il periodo di trattamento in ogni studio (11% per cannabidiolo 10 mg/kg/die, dal 31% al 36% per cannabidiolo 20 mg/kg/die, dal 3% al 7% per placebo).

In ogni studio i pazienti che hanno assunto cannabidiolo hanno presentato una maggiore riduzione percentuale mediana delle crisi totali rispetto al placebo (53% per 10 mg/kg/die, dal 64% al 66% per 20 mg/kg/die, 25% per ciascun gruppo placebo; $p = 0{,}0025$ per 10 mg/kg/die e $p < 0{,}0001$ per ciascun gruppo 20 mg/kg/die rispetto al placebo).

Maggiori miglioramenti delle condizioni generali, misurati in base ai punteggi ottenuti alla scala Global Impression of Change somministrata in occasione dell'ultima visita, sono stati riferiti da operatori sanitati e pazienti con entrambi i dosaggi di cannabidiolo (76% per 10 mg/kg/die, 80% per ciascun gruppo 20 mg/kg/die, dal 31% al 46% per placebo; $p = 0{,}0005$ per 10 mg/kg/die e $p < 0{,}0001$ e 0,0003 per 20 mg/kg/die rispetto al placebo).

Rispetto al placebo, durante il periodo di trattamento in ogni studio, il cannabidiolo è stato associato a un aumento del numero di giorni senza crisi di caduta equivalente a 3,3 giorni ogni 28 giorni (10 mg/kg/die) e da 5,5 a 7,6 giorni ogni 28 giorni (20 mg/kg/die).

Terapia aggiuntiva in pazienti affetti da sindrome di Dravet
L'efficacia del cannabidiolo 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. Circa il 65% dei pazienti assumeva clobazam in concomitanza. La maggioranza dei pazienti che non assumevano clobazam aveva seguito in precedenza una terapia con clobazam ma l'aveva successivamente interrotta.

L'endpoint primario è stato rappresentato dalla 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 dalla variazione percentuale, rispetto al basale, del numero delle crisi convulsive ogni 28 giorni durante l'intero periodo di trattamento (GWPCARE1) per i gruppi cannabidiolo rispetto al gruppo placebo. Nella definizione di crisi convulsiva rientravano le 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%.

Sono state condotte analisi di sottogruppo su molteplici fattori, incluso l'impiego di cAED. I risultati dell'analisi di sottogruppo condotta sui pazienti trattati con clobazam rispetto ai pazienti trattati senza clobazam hanno indicato al momento un'incertezza statistica residua riguardo agli effetti di un trattamento con cannabidiolo nei pazienti che non assumono clobazam. In questa popolazione, l'efficacia non è stata stabilita.

Nella Tabella 5 sono riassunti i dati relativi all'endpoint primario di riduzione percentuale delle crisi convulsive rispetto al basale e alla misura secondaria principale della percentuale di pazienti che ha mostrato una riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi convulsive rispetto al basale, nonché i risultati dell'analisi di sottogruppo per queste misure di esito nei pazienti in terapia concomitante con clobazam.

Tabella 5 - Misure di esito primario e secondario principale con ≥ 50% di risposta e analisi di sottogruppo negli studi su DS

		Totale	**N**	**Sottogruppo con clobazam**	**N**
CRISI CONVULSIVE OGNI 28 GIORNI					
Riduzione percentuale rispetto al basale[a]					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg/die	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg/die	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg/die	38,9%	61	53,6%	40
Differenza o riduzione percentuale rispetto al placebo (IC al 95%), valore *p*[b]					
GWPCARE2	10 mg/kg/die	29,8% (8,4%-46,2%) *p* = 0,0095		37,4% (13,9%-54,5%) *p* = 0,0042[c]	
	20 mg/kg/die	25,7% (2,9%-43,2%) *p* = 0,0299		30,8% (3,6%-50,4%) *p* = 0,0297[c]	
GWPCARE1	20 mg/kg/die	22,8 (5,4-41,1) *p* = 0,0123		42,8% (17,4%-60,4%) *p* = 0,0032[c]	
RIDUZIONE ≥ 50% DELLE CRISI CONVULSIVE (ANALISI DEI *RESPONDER*)					
Percentuale di *responder* ≥ 50%, valore *p*[d]					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg/die	43,9% *p* = 0,0332	66	55,6% *p* = 0,0623[c]	45
	20 mg/kg/die	49,3% *p* = 0,0069	67	62,5% *p* = 0,0130[c]	40
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg/die	42,6% *p* = 0,0784	61	47,5% *p* = 0,0382[c]	40

IC = intervallo di confidenza al 95%.
[a] Per lo studio GWPCARE1 i dati totali sono presentati come riduzione percentuale mediana rispetto al basale. I dati relativi allo studio GWPCARE2 e ai sottogruppi con clobazam sono presentati come riduzione percentuale rispetto al basale stimata con un'analisi di regressione binomiale negativa.
[b] Per lo studio GWPCARE1 i dati totali sono presentati come differenza mediana stimata e valore *p* ottenuti da un test della somma dei ranghi di Wilcoxon. I dati relativi allo studio GWPCARE2 e ai sottogruppi con clobazam sono stimati mediante un'analisi di regressione binomiale negativa.
[c] Valore *p* nominale.
[d] Il valore *p* totale si basa su un test di Cochran-Mantel-Haenszel; il valore *p* nominale per i sottogruppi con clobazam si basa su un'analisi di regressione logistica.

Altre misure di esito secondario nel sottogruppo di pazienti trattati in concomitanza con clobazam
Il cannabidiolo è stato associato a un aumento della percentuale di soggetti che hanno presentato una riduzione pari o superiore al 75% nella frequenza delle crisi convulsive durante il periodo di trattamento in ogni studio (36% per cannabidiolo 10 mg/kg/die, 25% per ciascun gruppo con cannabidiolo 20 mg/kg/die, dal 10% al 13% per placebo).

In ogni studio i pazienti che hanno assunto cannabidiolo hanno presentato una maggiore riduzione percentuale delle crisi totali rispetto al placebo (66% per 10 mg/kg/die, dal 54% al 58% per 20 mg/kg/die, dal 27% al 41% per placebo; p = 0,0003 per 10 mg/kg/die e p = 0,0341 e 0,0211 per 20 mg/kg/die rispetto al placebo).

Maggiori miglioramenti delle condizioni generali, misurati in base ai punteggi ottenuti alla scala Global Impression of Change somministrata in occasione dell'ultima visita, sono stati riferiti da caregiver e pazienti con entrambi i dosaggi di cannabidiolo (73% per 10 mg/kg/die, dal 62% al 77% per 20 mg/kg/die, dal 30% al 41% per placebo; p = 0,0009 per 10 mg/kg/die e p = 0,0018 e 0,0136 per 20 mg/kg/die rispetto al placebo).

Rispetto al placebo, durante il periodo di trattamento in ogni studio il cannabidiolo è stato associato a un aumento del numero di giorni senza crisi convulsive equivalente a 2,7 giorni ogni 28 giorni (10 mg/kg/die) e da 1,3 a 2,2 giorni ogni 28 giorni (20 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, cannabidiolo deve essere inizialmente titolato alla dose di mantenimento raccomandata di 10 mg/kg/die (vedere paragrafo 4.2). 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 4.2).

Dati in aperto

In entrambi gli studi randomizzati su LGS, il 99,5% dei pazienti (N = 366) che hanno portato a termine lo studio è stato arruolato nello studio di estensione in aperto a lungo termine (OLE) (GWPCARE5). Nel sottogruppo di pazienti con LGS trattati in concomitanza con clobazam per un periodo variabile da 37 a 48 settimane (N = 168), la riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi di caduta rispetto al basale è stata del 71% durante le Settimane 1-12 (N = 168); tale valore è stato mantenuto fino alle Settimane 37-48 con una riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi di caduta del 62% rispetto al basale.

In entrambi gli studi randomizzati su DS, il 97,7% dei pazienti (N = 315) che hanno portato a termine lo studio è stato arruolato nello studio GWPCARE5. Nel sottogruppo di pazienti con DS trattati in concomitanza con clobazam per un periodo variabile da 37 a 48 settimane (N = 148), la riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi convulsive rispetto al basale è stata del 64% durante le Settimane 1-12 (N = 148); tale valore si è mantenuto fino alle Settimane 37-48 con una riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi convulsive del 58% rispetto al basale.

Terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da sclerosi tuberosa complessa (TSC)
L'efficacia del cannabidiolo (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 cannabidiolo 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 6 sono riassunti l'endpoint primario della riduzione percentuale rispetto al basale del numero di crisi associate a TSC e la misura secondaria principale della percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza delle crisi associate a TSC di almeno il 50% per la dose massima raccomandata di 25 mg/kg/die.

Tabella 6 – Misure di esito primario e secondario principale con ≥ 50% di risposta nello studio su TSC (popolazione complessiva di pazienti)

	Studio GWPCARE6	
	Cannabidiolo 25 mg/kg/die (n = 75)	**Placebo** (n = 76)
Endpoint primario – Riduzione percentuale della frequenza di crisi associate a TSC[a]		
Crisi associate a TSC **Riduzione % dal basale**	48,6%	26,5%
Riduzione % rispetto al placebo	30,1%	
IC al 95%	13,9%; 43,3%	
valore *p*	0,0009	
Endpoint secondario principale – RIDUZIONE ≥ 50% delle crisi associate a TSC (ANALISI DEI RESPONDER)		
Percentuale di pazienti con una riduzione ≥ 50%	36%	22,4%
valore *p* [b]	0,0692	

IC = intervallo di confidenza al 95%.
[a] I dati dello studio GWPCARE6 sono presentati come riduzione percentuale rispetto al basale, stimata mediante un'analisi di regressione binomiale negativa.
[b] Il valore *p* complessivo si basa su un test di Cochran-Mantel-Haenszel.

Analisi di sottogruppo con e senza trattamento con clobazam

Nello studio GWPCARE6, il 22,7% dei pazienti con TSC nel gruppo 25 mg/kg/die e il 32,9% dei pazienti nel gruppo placebo hanno assunto in concomitanza clobazam. Dai risultati dell'analisi di sottogruppo per uso concomitante di clobazam è emerso che il cannabidiolo possiede effetti anticonvulsivanti aggiuntivi in presenza di clobazam.

Nel sottogruppo di pazienti trattati in concomitanza con clobazam, i pazienti in terapia con cannabidiolo 25 mg/kg/die hanno presentato una riduzione del 61,1% rispetto al basale della frequenza

delle crisi associate a TSC in confronto alla riduzione del 27,1% osservata nel gruppo placebo; tali dati sono basati su un'analisi di regressione binomiale negativa. Rispetto al placebo, il cannabidiolo è stato associato a una riduzione del 46,6% (*p* nominale = 0,0025) delle crisi associate a TSC (IC al 95%: 20,0%-64,4%).

Nel sottogruppo di pazienti in trattamento senza clobazam concomitante, i pazienti in terapia con cannabidiolo 25 mg/kg/die hanno presentato una riduzione rispetto al basale della frequenza delle crisi associate a TSC pari al 44,4% in confronto alla riduzione del 26,2% osservata nel gruppo placebo; tali dati sono basati su un'analisi di regressione binomiale negativa. Rispetto al placebo, il cannabidiolo è stato associato a una riduzione del 24,7% (*p* nominale = 0,0242) delle crisi associate a TSC (IC al 95%: 3,7%-41,1%).

Misure di esito secondario aggiuntive per cannabidiolo 25 mg/kg/die (popolazione complessiva di pazienti)

Il cannabidiolo è stato associato a un aumento della percentuale di soggetti (16,0%) che hanno presentato una riduzione della frequenza delle crisi associate a TSC pari o superiore al 75% durante il periodo di trattamento, rispetto al gruppo placebo (0%).

I pazienti in terapia con cannabidiolo hanno presentato una maggiore riduzione percentuale del numero di crisi totali (48,1%) rispetto al placebo (26,9%).

Secondo i punteggi riferiti da caregiver e pazienti alla scala Global Impression of Change in occasione dell'ultima visita, il 68,6% dei pazienti del gruppo cannabidiolo ha avvertito un miglioramento rispetto al 39,5% del gruppo placebo.

Rispetto al placebo, il cannabidiolo 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 del cannabidiolo 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. La dose modale mediana è stata di 25 mg/kg/die e il periodo di trattamento mediano è stato di 90 settimane (intervallo: 2,6-209 settimane). Nello studio OLE, la riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi associate a TSC rispetto al basale è stata del 54% durante le Settimane 1–12 (N = 199), tendenza che si è mantenuta nel corso delle Settimane 85–96 (N = 98), con una riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi associate a TSC rispetto al basale pari al 75%.

Abuso

In uno studio sul potenziale abuso nell'uomo, la somministrazione acuta di cannabidiolo a consumatori adulti, non dipendenti, di sostanze stupefacenti a dosi terapeutiche e sovraterapeutiche ha prodotto risposte positive trascurabili nelle scale che misuravano il livello soggettivo di gradimento della droga (*Drug Liking*) e di probabilità di riassumere la droga (*Take Drug Again*). Rispetto a dronabinolo (THC di sintesi) e alprazolam, cannabidiolo ha un basso potenziale di abuso.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con cannabidiolo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle crisi epilettiche associate a LGS, DS e TSC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Lo studio GWPCARE6, condotto su pazienti affetti da TSC, ha incluso 8 bambini di età compresa tra 1 e 2 anni in tutti i gruppi di trattamento. Nonostante l'esiguità dei dati, l'effetto terapeutico e la tollerabilità osservati sono risultati simili a quelli presenti nei pazienti di età superiore ai 2 anni; tuttavia, l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica nei bambini di età < 2 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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 studi condotti su volontari sani, la co-somministrazione di cannabidiolo (750 o 1 500 mg) 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 in volontari sani. Sebbene l'effetto con un pasto a basso contenuto lipidico/calorico sia leggermente inferiore, l'aumento dell'esposizione è comunque marcato (C_{max} quadruplicata, AUC triplicata). Inoltre, l'assunzione di cannabidiolo con latte vaccino ha incrementato l'esposizione di circa 3 volte per la C_{max} e di 2,5 volte per l'AUC. Anche l'assunzione di cannabidiolo con alcool ha provocato un incremento dell'esposizione al cannabidiolo, con un aumento dell'AUC del 63%.

Negli studi randomizzati controllati non sono stati imposti orari alla somministrazione delle dosi di cannabidiolo rispetto all'orario dei pasti. Un pasto ad elevato contenuto lipidico ha dimostrato anche di aumentare la biodisponibilità di cannabidiolo (di 3 volte) nei pazienti. Tale aumento è stato moderato quando lo stato prandiale del paziente non era completamente noto, ossia l'aumento della biodisponibilità relativa era pari a 2,2 volte.

Per ridurre al minimo la variabilità nella biodisponibilità del cannabidiolo per il singolo paziente, la somministrazione di cannabidiolo deve essere uniformata in relazione ai pasti assunti, inclusa la dieta chetogenica (ad alto contenuto lipidico), ossia Epidyolex deve essere assunto in modo costante con o senza cibo. Se assunto insieme ai pasti, si devono prendere in considerazione alimenti aventi composizione simile, se possibile.

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 del cannabidiolo.

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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 del UGT responsabili della coniugazione di fase II del cannabidiolo sono UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7.

Studi condotti su soggetti sani hanno mostrato che non vi sono state differenze significative nell'esposizione plasmatica al cannabidiolo nei metabolizzatori intermedi e ultra rapidi del CYP2C19 rispetto ai metabolizzatori estensivi. 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 cannabidiolo, 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.

Escrezione
La clearance plasmatica del cannabidiolo dopo la somministrazione di una dose singola di 1 500 mg è di circa 1 111 L/h. Il cannabidiolo viene metabolizzato prevalentemente per via epatica e intestinale ed escreto nelle feci, con un *pathway* minore rappresentato dalla clearance renale del farmaco progenitore.

Il cannabidiolo non interagisce con i principali trasportatori renali ed epatici senza modalità che possano presumibilmente causare interazioni farmacologiche di rilievo.

Linearità

La C_{max} e l'AUC del cannabidiolo sono quasi dose-proporzionali nell'intervallo di dosaggio terapeutico (10-25 mg/kg/die). Dopo una singola dose, l'esposizione nell'intervallo compreso tra 750 mg e 6 000 mg aumenta in un modo inferiore alla dose-proporzionalità, e ciò indica che l'assorbimento del cannabidiolo può essere saturabile. Anche la somministrazione multipla nei pazienti affetti da TSC ha indicato che l'assorbimento è saturabile a dosi superiori a 25 mg/kg/die.

Farmacocinetica in particolari gruppi di pazienti

Effetti indotti dall'età, dal peso, dal sesso e dall'etnia
Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno dimostrato l'assenza di effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione al cannabidiolo dovuti a età, peso corporeo, sesso o etnia di appartenenza.

Anziani
La farmacocinetica del cannabidiolo non è stata oggetto di studio in soggetti di età superiore a 74 anni.

Pazienti pediatrici
La farmacocinetica del cannabidiolo non è stata oggetto di studio in pazienti 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 cannabidiolo in studi clinici e in un programma di accesso allargato.

Compromissione renale
Non sono stati osservati effetti sulla C_{max} né sull'AUC del cannabidiolo a seguito della somministrazione di una dose singola di cannabidiolo da 200 mg in soggetti con compromissione renale lieve (CLcr da 50 a 80 mL/min), moderata (CLcr da 30 a < 50 mL/min) o severa (CLcr < 30 mL/min) rispetto a pazienti con funzionalità renale nella norma (CLcr > 80 mL/min). Il farmaco non è stato oggetto di studio in pazienti con insufficienza renale in fase terminale.

Compromissione 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). Il cannabidiolo deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa. Nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa si consiglia una dose iniziale inferiore. La titolazione della dose deve avvenire seguendo le istruzioni riportate nel paragrafo 4.2.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

In LGS

In pazienti affetti da LGS, la modellistica farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) di popolazione ha indicato la presenza di una relazione di efficacia dell'esposizione per la probabilità di raggiungere una riduzione ≥ 50% della frequenza delle crisi di caduta in tutte le dosi di cannabidiolo sperimentate (0 [placebo], 10 e 20 mg/kg/die). È stata riscontrata una correlazione positiva significativa tra l'AUC del cannabidiolo e la probabilità di una risposta ≥ 50%. L'analisi dei tassi di risposta ha dimostrato anche l'esistenza di una correlazione nella relazione esposizione-risposta per il metabolita attivo del cannabidiolo (7-OH-CBD). L'analisi PK/PD ha dimostrato inoltre che le esposizioni sistemiche al cannabidiolo sono risultate correlate ad alcuni eventi avversi, ovverosia un aumento di ALT, AST e GGT, diarrea, stanchezza, perdita di appetito, eruzione cutanea e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). Clobazam (in un'analisi separata) è stata una covariata significativa, responsabile della probabilità di un aumento di GGT, una riduzione della perdita di appetito e un aumento della sonnolenza.

In TSC

Nei pazienti affetti da TSC non si osserva una relazione esposizione-risposta basata su endpoint di efficacia, poiché le dosi valutate si trovano all'estremo superiore della relazione dose/risposta. Tuttavia, una relazione esposizione-risposta è stata stabilita per il metabolita 7-OH-CBD in relazione all'innalzamento di AST. Nessun'altra relazione PK/PD con endpoint di sicurezza è stata identificata per CBD o i suoi metaboliti.

Studi di interazione farmacologica

Valutazione in vitro delle interazioni farmacologiche
Il cannabidiolo è un substrato di CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7.
I dati *in vitro* sembrano indicare che, a concentrazioni clinicamente rilevanti, il cannabidiolo sia un inibitore dell'attività di 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* (vedere anche paragrafo 4.5).

A concentrazioni clinicamente rilevanti, il cannabidiolo induce l'espressione *in vitro* del mRNA per CYP1A2 e CYP2B6. Uno studio *in vivo* con caffeina ha mostrato che il cannabidiolo non ha indotto CYP1A2 *in vivo.*

Il cannabidiolo e il suo metabolita 7-OH-CBD non interagiscono con i principali trasportatori di captazione renale ed epatica e, pertanto, è improbabile che si verifichino interazioni farmacologiche con: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 e OATP1B3. Il cannabidiolo non è un substrato né un inibitore dei trasportatori di captazione cerebrale OATP1A2 e OATP2B1. *In vitro* il cannabidiolo e il 7-OH-CBD non sono substrati né inibitori dei trasportatori di efflusso P-gp/MDR1, BCRP o BSEP. Dati *in vivo* con everolimus dimostrano che il cannabidiolo può influire sull'efflusso mediato da P-gp di un substrato di P-gp nell'intestino (vedere paragrafo 4.5), ma in base a uno studio di midazolam *in vivo* il cannabidiolo non ha inibito né indotto CYP3A4. Il metabolita 7-COOH-CBD è un substrato di P-gp/MDR1 e possiede potenziali attività di inibizione su BCRP, OATP1B3 e OAT3.

Valutazione in vivo delle interazioni farmacologiche
Studi di interazione farmacologica con AED
Le potenziali interazioni tra il cannabidiolo (alla dose di 750 mg BID in volontari sani e 20 mg/kg/die in pazienti) e altri AED sono state esaminate in studi di interazione farmacologica condotti su volontari sani e in pazienti e in un'analisi farmacocinetica di popolazione sulle concentrazioni plasmatiche del farmaco ricavate da studi controllati con placebo sul trattamento di pazienti affetti da LGS.

L'associazione di cannabidiolo e clobazam ha indotto un aumento dell'esposizione al metabolita attivo N-desmetilclobazam, con nessun effetto sui livelli di clobazam. Sebbene l'esposizione al cannabidiolo non sia stata notevolmente influenzata dall'uso di clobazam, i livelli del metabolita attivo 7-OH-CBD sono risultati superiori usando questi farmaci in associazione. Pertanto, potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose di cannabidiolo o di clobazam.

La co-somministrazione di cannabidiolo ed everolimus ha determinato un aumento dell'esposizione a everolimus. Pertanto, quando everolimus e cannabidiolo vengono utilizzati in concomitanza possono essere necessari aggiustamenti della dose e un monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche di everolimus.

Le interazioni *in vivo* per clobazam, everolimus e altri AED concomitanti sono riassunte nella tabella sottostante.

Tabella 7 – Interazioni farmacologiche tra cannabidiolo e farmaci antiepilettici concomitanti

Terapie concomitanti con AED	**Effetti di AED sul cannabidiolo**	**Effetti del cannabidiolo su AED**
Clobazam	Nessun effetto sui livelli di cannabidiolo. Interazione con conseguente aumento dell'esposizione del metabolita attivo 7-OH-CBD[a] in studi VS.*	Nessun effetto sui livelli di clobazam. Interazione con conseguente aumento di circa 3 volte dell'esposizione al metabolita N-desmetilclobazam.[b]
Valproato	Nessun effetto su CBD né sui suoi metaboliti.	Nessun effetto sull'esposizione all'acido valproico né sull'esposizione al presunto metabolita epatotossico acido 2-propil-4-pentenoico (4-ene-VPA)
Stiripentolo	Nessun effetto sui livelli di cannabidiolo. Interazione con conseguente riduzione (del 30% circa) di C_{max} e AUC del metabolita attivo 7-OH-CBD in studi condotti su VS* e pazienti con epilessia.	Interazione con conseguente aumento del 28% circa di C_{max} e aumento del 55% di AUC in uno studio condotto su VS* e aumenti del 17% di C_{max} e del 30% di AUC nei pazienti.
Everolimus	L'effetto di everolimus sui livelli di cannabidiolo non è stato valutato.	In uno studio condotto su VS*, la somministrazione concomitante di cannabidiolo (12,5 mg/kg BID) ed everolimus (5 mg) ha determinato un aumento dell'esposizione a everolimus di circa 2,5 volte sia per la C_{max} che per l'AUC.

[a] Aumenti medi del 47% di AUC e del 73% di C_{max}.
[b] Dati basati su C_{max} e AUC.
*VS = volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenicità e Cancerogenicità

In uno studio di cancerogenicità sui topi, la somministrazione orale di Epidyolex (0 [acqua], 0 [veicolo], 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 nei topi femmina alla piu alta dose testata. Alla più alta dose valutata, le esposizioni plasmatiche (AUC) nei topi erano circa 7 volte superiori rispetto all'esposizione prevista nell'uomo a una dose di 25 mg/kg/die.

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

Studi di genotossicità non hanno evidenziato attività mutagena o clastogena.

Tossicità della 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 (circa 34 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo [*maximum recommended human dose*, MRHD] di 25 mg/kg/die).

Uno studio sullo sviluppo embrio-fetale (*embryo foetal development*, 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 e la NOAEL (dose senza effetti avversi osservati) per la tossicità dello sviluppo embrio-fetale nei conigli 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 a basse o intermedie dosi. Il 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 ≥ 150 mg/kg/die. Il 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.

Tossicità giovanile

Nei ratti giovani, la somministrazione di cannabidiolo per 10 settimane (dosi da 0 o 15 mg/kg per via sottocutanea nei giorni post-natali *(postnatal days*, PNDs) 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 (AUC) circa 8 volte superiori a quelle nell'uomo a 25 mg/kg/die.

In un altro studio la somministrazione di cannabidiolo a ratti giovani è iniziata dai PND 4-21 (come iniezione sottocutanea) e dai PND 22-50 (come iniezione endovenosa). È stato stabilito un NOAEL di 15 mg/kg/die.

Abuso

Studi correlati all'abuso, condotti su animali, dimostrano 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di sesamo raffinato
Etanolo anidro
Sucralosio (E955)
Aroma di fragola (incluso alcol benzilico)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Usare entro 12 settimane dopo la prima apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Sono disponibili le seguenti confezioni di Epidyolex 100 mg/mL soluzione orale:

100 mL (1 flacone da 100 mL) insieme a 2 siringhe calibrate da 5 mL e 2 siringhe calibrate da 1 mL per la somministrazione orale (stantuffo in HDPE e corpo in polipropilene) e due adattatori per flacone (LDPE).

300 mL (3 flaconi da 100 mL) insieme a 2 siringhe calibrate da 5 mL e 2 siringhe calibrate da 1 mL per la somministrazione orale (stantuffo in HDPE e corpo in polipropilene) e tre adattatori per flacone (LDPE).

Le siringhe da 5 mL hanno graduazioni da 0,1 mL; le siringhe da 1 mL hanno graduazioni da 0,05 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Possono essere utilizzati sondini nasogastrici in silicone, di lunghezza superiore a 50 cm fino a un massimo di 125 cm e di diametro superiore a 5 Fr fino a un massimo di 12 Fr. Evitare l'uso di sondini nasogastrici in silicone di lunghezza pari o inferiore a 50 cm e di diametro pari o inferiore a 5 Fr. Possono essere utilizzati sondini gastrici in silicone di lunghezza compresa tra 0,8 cm e 4 cm e di diametro compreso tra 12 Fr e 24 Fr. Non utilizzare sondini in polivinilcloruro e poliuretano.

Dopo la somministrazione, il sondino per nutrizione enterale deve essere irrigato almeno una volta con acqua a temperatura ambiente. Se si somministra più di un medicinale, il sondino deve essere sempre irrigato tra un medicinale e l'altro. Si raccomanda un volume di irrigazione circa 5 volte superiore al volume di adescamento del sondino (con un minimo di 3 mL per i sondini più corti/sottili fino a un massimo di 20 mL per i sondini più lunghi/grandi). Nei pazienti con restrizione di liquidi è possibile che il volume di irrigazione debba essere modificato.

I sondini enterali dotati di connessioni ENFit® richiedono l'uso di siringhe e adattatori per flaconi compatibili ENFit. Per ottimizzare l'esattezza della dose, è necessario utilizzare siringhe da 1 mL per le dosi ≤ 1 mL.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 settembre 2019
Data del rinnovo più recente: 26 luglio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Soluzione orale – Astuccio di cartone contenente 100 mL (1 flacone da 100 mL) di soluzione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epidyolex 100 mg/mL soluzione orale
cannabidiolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di cannabidiolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene olio di sesamo raffinato, etanolo e aroma di fragola (incluso alcol benzilico).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale
Un flacone da 100 mL
Due siringhe per somministrazione orale da 1 mL con adattatore per flacone
Due siringhe per somministrazione orale da 5 mL con adattatore per flacone

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(A) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Smaltire il residuo non utilizzato 12 settimane dopo la prima apertura del flacone.
Data di prima apertura:

____/_____/_____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1389/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

epidyolex

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Soluzione orale – Astuccio di cartone contenente 300 mL (3 flaconi da 100 mL) di soluzione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epidyolex 100 mg/mL soluzione orale
cannabidiolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di cannabidiolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene olio di sesamo raffinato, etanolo e aroma di fragola (incluso alcol benzilico).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale
3 flaconi da 100 mL
Due siringhe per somministrazione orale da 1 mL con adattatore per flacone
Due siringhe per somministrazione orale da 5 mL con due adattatori per flacone

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Smaltire il residuo non utilizzato 12 settimane dopo la prima apertura del flacone.
Data di prima apertura:

____/_____/_____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1389/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

epidyolex

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epidyolex 100 mg/mL soluzione orale
cannabidiolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di cannabidiolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene olio di sesamo raffinato, etanolo e aroma di fragola (incluso alcol benzilico).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(A) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Smaltire il residuo non utilizzato 12 settimane dopo la prima apertura del flacone.
Data di prima apertura:
____/_____/_____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1389/001 (confezione da 1 flacone da 100 mL)
EU/1/19/1389/002 (confezione da 3 flaconi da 100 mL)

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Epidyolex 100 mg/mL soluzione orale
cannabidiolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere o di far prendere al paziente questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei o per il paziente.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Epidyolex e a cosa serve
2. Cosa deve sapere lei o il paziente prima di prendere Epidyolex
3. Come lei o il paziente deve prendere Epidyolex
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Epidyolex
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Epidyolex e a cosa serve

Epidyolex contiene cannabidiolo, un medicinale che può essere utilizzato per il trattamento dell'epilessia, una malattia caratterizzata dalla comparsa di crisi o convulsioni.

Epidyolex viene utilizzato in associazione con clobazam oppure con clobazam e altri medicinali antiepilettici per il trattamento delle crisi epilettiche che si verificano in due malattie rare, chiamate sindrome di Dravet e sindrome di Lennox-Gastaut. Può essere utilizzato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini che abbiano almeno 2 anni di età.

Epidyolex viene anche utilizzato in associazione con altri medicinali antiepilettici per il trattamento delle crisi epilettiche che si verificano in una malattia genetica chiamata sclerosi tuberosa complessa (TSC). Può essere utilizzato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini che abbiano almeno 2 anni di età.

2. Cosa deve sapere lei o il paziente prima di prendere Epidyolex

Non prenda Epidyolex
- Se è allergico al cannabidiolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se il medico stabilisce che i risultati di alcuni suoi esami del sangue che riguardano il fegato non sono normali.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Epidyolex oppure durante il trattamento se:
- Soffre o ha sofferto di problemi al fegato, poiché in questo caso il medico potrebbe dover modificare la dose di Epidyolex o potrebbe decidere che Epidyolex non è adatto per lei.
  Il medico potrà prescrivere delle analisi del sangue per controllare le condizioni del fegato prima di iniziare il trattamento con questo medicinale o durante il trattamento, poiché Epidyolex

può causare problemi al fegato. Se il fegato non funziona in modo ottimale, questo trattamento potrebbe dover essere interrotto.
- Nota strane alterazioni dell'umore o del comportamento oppure le vengono pensieri autolesionistici o suicidari. **Si rivolga al medico oppure si rechi in ospedale immediatamente** (vedere paragrafo 4).
- Epidyolex può causare sonnolenza. Eviti di guidare veicoli, usare macchinari o prendere parte ad attività che richiedono vigilanza e precisione di controllo (come andare in bicicletta), fino a quando non capisce quali sono gli effetti di Epidyolex su di lei.
- Smette improvvisamente di prendere Epidyolex (vedere paragrafo 3).
- Mentre sta assumendo Epidyolex le crisi epilettiche avvengono più spesso oppure ha una crisi grave. **Si rivolga al medico oppure si rechi in ospedale immediatamente**.
- Subisce una perdita di peso o non riesce a prendere peso. Il medico controllerà il suo peso e valuterà se il trattamento con Epidyolex debba essere continuato.

Bambini e adolescenti
L'uso di Epidyolex non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Altri medicinali ed Epidyolex
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Prendere Epidyolex insieme ad alcuni altri medicinali potrebbe causare degli effetti indesiderati, influire sull'azione degli altri medicinali oppure influire sull'azione di Epidyolex. Non inizi o interrompa il trattamento con altri medicinali senza prima consultarsi con il medico o il farmacista.
Informi il medico se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, in quanto potrebbe essere necessario modificarne la dose:
- Altri medicinali per l'epilessia, come carbamazepina, clobazam, lamotrigina, lorazepam, fenitoina, stiripentolo e valproato utilizzati per il trattamento delle crisi epilettiche
- Altri medicinali utilizzati per il trattamento di TSC, inclusi everolimus o tacrolimus
- Medicinali utilizzati per il trattamento del reflusso (bruciore di stomaco o rigurgito acido), come l'omeprazolo
- Mitotano (un medicinale per il trattamento dei tumori delle ghiandole surrenali)
- Morfina o diflunisal (medicinali per il trattamento del dolore)
- Efavirenz (un medicinale per il trattamento dell'HIV/AIDS)
- Teofillina (un medicinale per il trattamento dell'asma)
- Caffeina (un medicinale utilizzato per i lattanti con problemi respiratori)
- Propofol (un anestetico utilizzato negli interventi chirurgici)
- Simvastatina, fenofibrato, gemfibrozil (medicinali per la riduzione del colesterolo/dei lipidi)
- Enzalutamide (un medicinale per il trattamento del tumore alla prostata)
- Bupropione (un medicinale che aiuta a smettere di fumare o per il trattamento dell'obesità)
- Iperico (*Hypericum perforatum*) (un rimedio erboristico per il trattamento di forme lievi di ansia)
- Medicinali per il trattamento di infezioni batteriche, come la rifampicina, la claritromicina e l'eritromicina

Epidyolex con cibo
Prenda sempre Epidyolex secondo le istruzioni del medico e in modo regolare con o senza l'assunzione di alimenti, inclusi quelli ad alto contenuto di grassi (come nel caso della dieta chetogenica). Se prende Epidyolex con del cibo, deve assumere degli alimenti simili (ad es., alimenti con un contenuto di grassi simile), se possibile. (Vedere anche paragrafo 3, "Come prendere Epidyolex").

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza oppure se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. In caso di gravidanza non prenda Epidyolex, a meno che il medico non abbia stabilito che i benefici sono superiori ai potenziali rischi. Eviti di allattare al seno durante il trattamento con Epidyolex, perché è probabile che Epidyolex sia presente nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Si rivolga al medico per informazioni sulla guida di veicoli, l'utilizzo di macchinari o l'eventuale pratica di attività sportive da parte del bambino (come andare in bicicletta), perché l'assunzione di questo medicinale potrebbe causare sonnolenza.
Eviti di guidare veicoli, utilizzare macchinari o prendere parte ad attività che richiedono vigilanza e precisione di controllo, fino a quando non avrà la certezza che la sua capacità di svolgere tali attività non è compromessa.

Epidyolex contiene olio di sesamo raffinato, alcol (etanolo), aroma di fragola (incluso alcol benzilico).
Epidyolex contiene olio di sesamo raffinato in grado di causare, in casi rari, una grave reazione allergica.

Ogni mL di Epidyolex contiene 79 mg di etanolo, equivalenti a 10% v/v di etanolo anidro, ossia fino a 691.3 mg di etanolo per singola dose massima di Epidyolex (12,5 mg/kg) in un adulto del peso di 70 kg (9,9 mg di etanolo per kg). Per un adulto del peso di 70 kg, ciò equivale a 17 millilitri (mL) di birra o a 7 mL di vino per dose. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Questo medicinale contiene 0,0003 mg/mL di alcol benzilico, corrispondenti a 0,0026 mg per dose massima di Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg per dose in un adulto del peso di 70 kg).
L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.

Chieda consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando. Questo perchè grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Chieda consiglio al medico o al farmacista se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perchè grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

3. Come lei o il paziente deve prendere Epidyolex

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Epidyolex è una soluzione orale (un liquido da ingerire). Il medico e il farmacista stabiliranno la quantità (in mL) di Epidyolex da prendere ogni giorno, quante volte al giorno prenderlo e quale siringa (da 1 mL o da 5 mL) utilizzare per la dose prescritta.

Il medico calcolerà la dose in base al peso corporeo. Il trattamento potrebbe iniziare a una dose bassa, che il medico aumenterà gradualmente nel corso del tempo. Si rivolga al medico se ha dubbi riguardo alla dose da prendere o se ritiene che sia necessario modificare la dose.

Assumere Epidyolex insieme a un pasto può aumentare la quantità di medicinale assorbita dal suo organismo. Cerchi il più possibile di prendere Epidyolex in maniera regolare rispetto alle sue abitudini alimentari, e seguendo le sue abitudini giornaliere, in modo da ottenere ogni volta lo stesso effetto. Se prende Epidyolex insieme al cibo, deve assumere alimenti simili (ad es. con un contenuto di grassi simile), se possibile.

Se necessario, Epidyolex può essere assunto tramite un sondino nasogastrico o un sondino per gastrostomia. Il medico le fornirà indicazioni su come procedere in questi casi. In caso di dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Se soffre di problemi al fegato, informi il medico perché probabilmente è necessaria una modifica della dose.

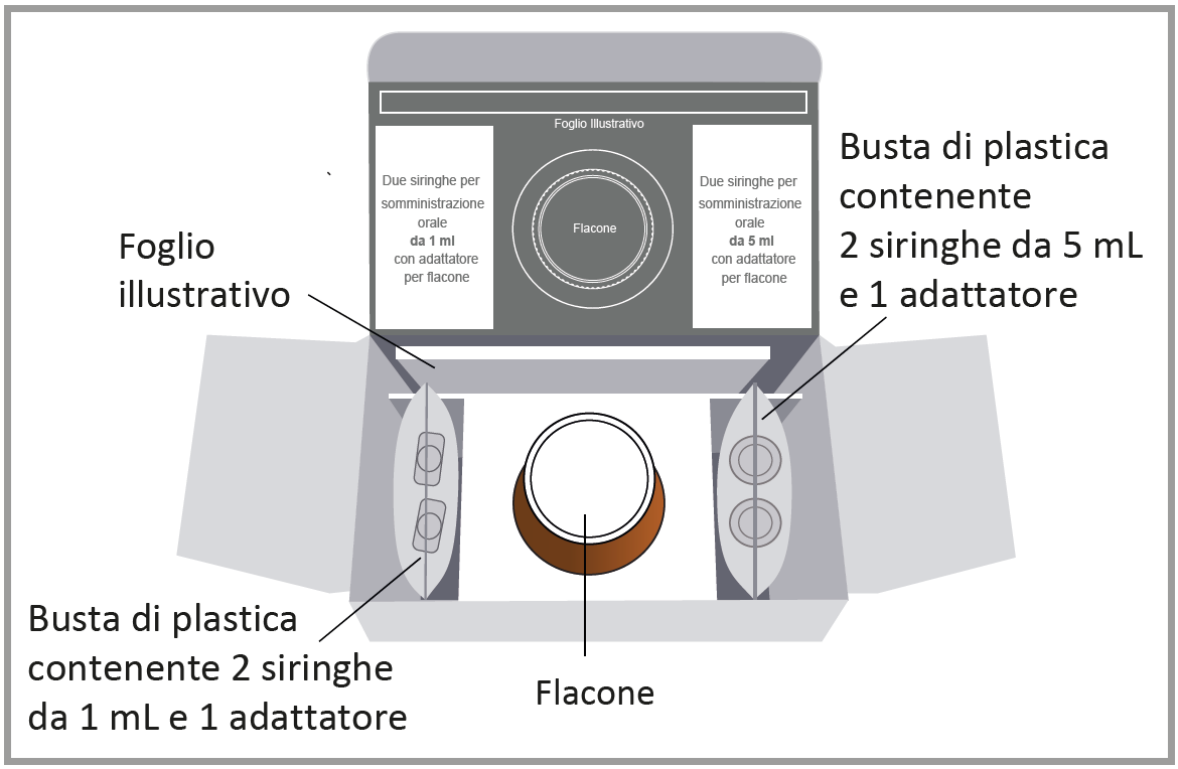
Non riduca la dose o smetta di prendere questo medicinale se non le è stato ordinato dal medico.

Istruzioni per la somministrazione orale di Epidyolex

La confezione da 1 flacone contiene i seguenti articoli:
- flacone di Epidyolex soluzione orale
- una busta di plastica contenente due siringhe da 1 mL e un apposito adattatore per il flacone
- una busta di plastica contenente due siringhe da 5 mL e un apposito adattatore per il flacone

La confezione da 3 flaconi contiene i seguenti articoli:
- tre flaconi di Epidyolex soluzione orale
- una busta di plastica contenente due siringhe da 1 mL e un apposito adattatore per il flacone
- una busta di plastica contenente due siringhe da 5 mL e due appositi adattatori per il flacone

La confezione contiene anche una siringa di riserva per ciascuna gradazione, in caso di danneggiamento o smarrimento di una siringa. Per la confezione da 3 flaconi, sono necessari tutti e tre gli adattatori di entrambe le confezioni di siringhe.



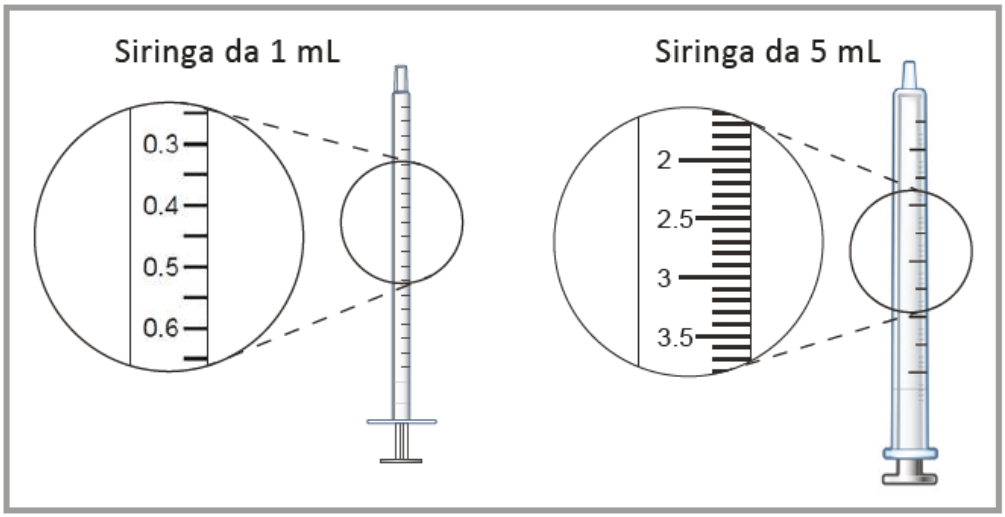
La figura qui sopra è solo a scopo illustrativo.

1. Aprire la busta contenente la siringa da utilizzare per la misurazione della dose orale prescritta.

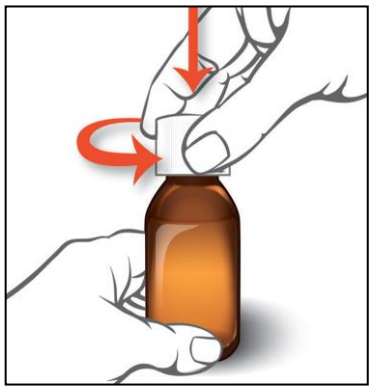
- Se la dose prescritta è **pari o inferiore a 1 mL (100 mg)**, è necessario utilizzare la siringa piccola da 1 mL.
- Se la dose prescritta è **superiore a 1 mL (100 mg)**, è necessario utilizzare la siringa grande da 5 mL.

- Se la dose prescritta è **superiore a 5 mL (500 mg)**, è necessario utilizzare la siringa grande da 5 mL più di una volta. In questo caso, prendere nota di quante volte si riempie la siringa (ad es. scrivendo ogni dose da 5 mL) in modo da evitare errori nella somministrazione della dose.

È importare utilizzare la siringa dosatrice adatta per la dose da somministrare per via orale. Il medico o il farmacista indicherà quale siringa utilizzare in base alla dose prescritta.
Come indicato dal medico o dal farmacista, la busta contenente le altre siringhe con l'adattatore deve essere tolta dalla confezione e gettata via, a meno che il medico o il farmacista non abbiano consigliato di tenere entrambe le siringhe fino a quando non viene stabilita la dose finale. Se viene prescritta una confezione da 3 flaconi, è necessario conservare tutti e tre gli adattatori.

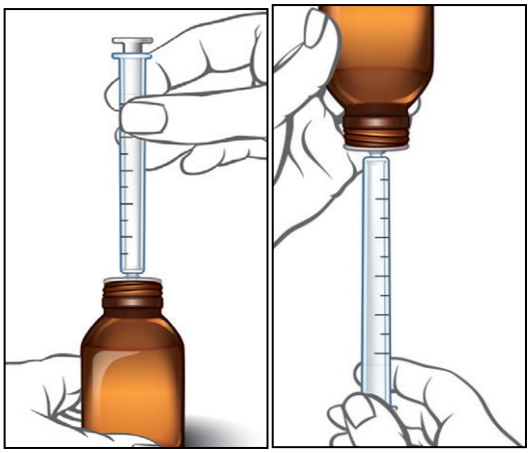


2. Togliere il tappo a prova di bambino dal flacone esercitando una pressione verso il basso e svitando contemporaneamente il tappo in senso antiorario.



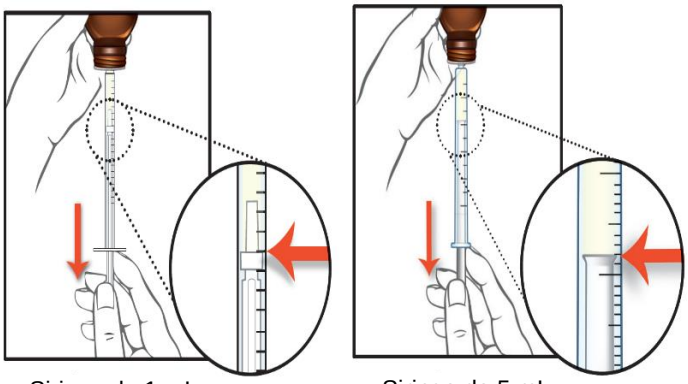
3. Spingere l'apposito adattatore nel collo del flacone, assicurandosi che sia completamente inserito. In caso contrario, l'adattatore potrebbe staccarsi e causare soffocamento.

4. Inserire completamente la punta della siringa orale prescelta nell'adattatore del flacone e, tenendola ben salda, capovolgere il flacone.



5. Estrarre lentamente lo stantuffo della siringa in modo da aspirare il volume (quantità di mL) di soluzione necessaria all'interno della siringa. Allineare l'estremità dello stantuffo con la graduazione di volume prescritto richiesta, come illustrato nella figura a fianco.

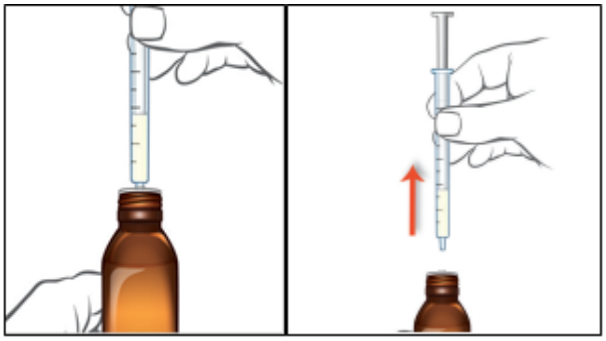
   In presenza di una bolla d'aria nella siringa, reinserire il liquido nel flacone, tenendo sempre il flacone capovolto, e ripetere il punto 5 fino a quando la bolla d'aria non è scomparsa.



Siringa da 1 mL

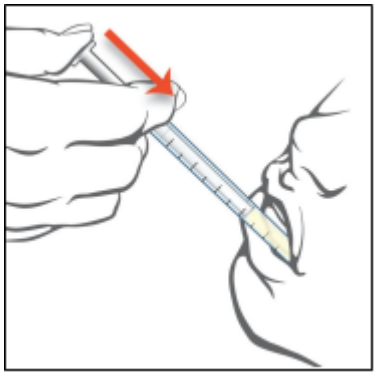
Siringa da 5 mL

6. Raddrizzare il flacone e rimuovere con cautela la siringa per la somministrazione orale dall'adattatore.



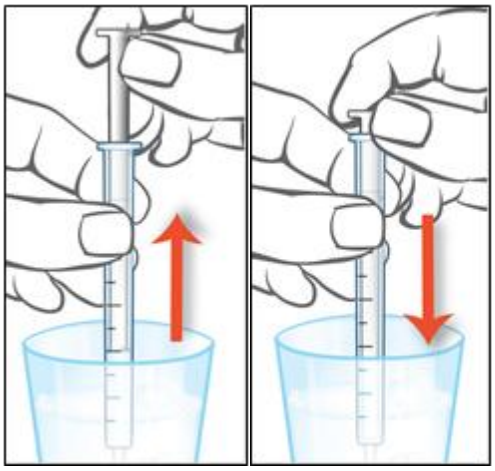
7. Inserire la punta della siringa per la somministrazione orale all'interno della guancia e spingere delicatamente lo stantuffo per rilasciare il medicinale. Non spingere lo stantuffo con forza o dirigere il medicinale sul palato o in gola.

   Se la dose prescritta è superiore a 5 mL, ripetere la procedura dal punto 4 al punto 7 per somministrare la dose utilizzando la siringa da 5 mL.



8. Chiudere bene il flacone riavvitando in senso orario il tappo a prova di bambino- non è necessario rimuovere l'adattatore (il tappo ricoprirà perfettamente l'adattatore).

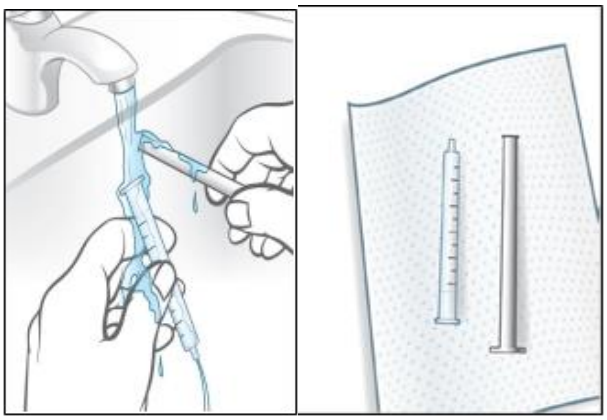
9. Riempire una tazza con acqua tiepida saponata e pulire la siringa per somministrazione orale riempiendola e svuotandola più volte.



10. Estrarre lo stantuffo dal corpo della siringa e risciacquare i due componenti sotto acqua corrente. La siringa per somministrazione orale non deve essere lavata in lavastoviglie.

    Scuotere le parti della siringa per togliere l'acqua in eccesso e lasciarle asciugare all'aria fino al suo riutilizzo. Assicurarsi che la siringa per somministrazione orale sia perfettamente asciutta prima del riutilizzo; se nel flacone dovesse entrare dell'acqua, la soluzione potrebbe intorbidirsi.

    Se la soluzione nel flacone ha un aspetto torbido, ciò non pregiudica l'azione del medicinale. Continuare a utilizzare il medicinale normalmente.



Se lei o il paziente prende più Epidyolex di quanto deve
Se dovesse accadere di prendere una dose di Epidyolex superiore a quella prescritta, informi immediatamente il medico o il farmacista, oppure si rechi al più vicino Pronto Soccorso, portando il medicinale con sé.
I segni che indicano di avere preso più Epidyolex del dovuto includono diarrea e sonnolenza.
Se lei o il paziente dimentica di prendere Epidyolex
Se si dimentica una dose, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva normalmente al momento stabilito. Se vengono saltate molte dosi, si rivolga al medico per sapere la dose esatta da prendere.
Se lei o il paziente interrompe il trattamento con Epidyolex
Non riduca la dose prescritta né interrompa il trattamento con Epidyolex senza aver prima consultato il medico. L'interruzione improvvisa di questo trattamento può aumentare le crisi epilettiche. Il medico le illustrerà come interrompere gradualmente il trattamento con Epidyolex.
Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati possono essere **molto gravi**:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare più di 1 persona su 100):

- Enzimi epatici elevati (aumento delle transaminasi) rilevati agli esami del sangue (possibile segno di un danno al fegato) sono stati segnalati nei pazienti in trattamento con Epidyolex.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Le persone che prendono questo medicinale possono nutrire pensieri di autolesionismo o suicidio. Se in qualsiasi momento dovesse avere pensieri di questo tipo, si rivolga al medico.

Con questo medicinale si possono manifestare i seguenti effetti indesiderati. Si rivolga al medico se avverte uno qualsiasi degli effetti indesiderati sottoelencati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Sonnolenza
- Diarrea
- Riduzione dell'appetito
- Febbre
- Vomito
- Sensazione di stanchezza

Effetti indesiderati comuni (possono interessare più di 1 persona su 100):

- Crisi epilettiche
- Cattivo umore (irritabilità, aggressività)
- Eruzione cutanea
- Mancanza di energia
- Tosse
- Polmonite
- Perdita di peso
- Malessere
- Infezioni delle vie urinarie

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Epidyolex

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Se nel flacone dovesse rimanere della soluzione dopo 12 settimane dalla prima apertura, non usi più la soluzione.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Epidyolex
- Il principio attivo è il cannabidiolo. Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di cannabidiolo.
- Gli altri componenti sono olio di sesamo raffinato, etanolo anidro, sucralosio e aroma di fragola (incluso alcol benzilico) (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Epidyolex e contenuto della confezione
Epidyolex è una soluzione orale dall'aspetto trasparente e dal colore variabile da incolore a giallo. Viene fornita in un flacone di vetro color ambra dotato di tappo a vite a prova di bambino.

Sono disponibili le seguenti confezioni di Epidyolex:

100 mL (1 flacone da 100 mL) insieme a 2 siringhe calibrate da 5 mL e 2 siringhe calibrate da 1 mL per la somministrazione orale e due adattatori per flacone.

300 mL (3 flaconi da 100 mL) insieme a 2 siringhe calibrate da 5 mL e 2 siringhe calibrate da 1 mL per la somministrazione orale e tre adattatori per flacone.

Le siringhe da 5 mL sono graduate con tacche da 0,1 mL; le siringhe da 1 mL sono graduate con tacche da 0,05 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort
Paesi Bassi
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +31 207176898	**Lietuva** Tel: +353 1 968 1631
България Тел.: +353 1 968 1631	**Luxembourg/Luxemburg** Tél/Tel: +31 207176898
Česká republika Tel: +353 1 968 1631	**Magyarország** Tel.: +353 1 968 1631

Danmark Tlf: +45 69918419	**Malta** Tel: +353 1 968 1631
Deutschland Tel: +49(0)3022957821	**Nederland** Tel: +31 207176898
Eesti Tel: +353 1 968 1631	**Norge** Tlf: +353 1 968 1631
Ελλάδα Τηλ: +353 1 968 1631	**Österreich** Tel: +353 1 968 1631
España Jazz Pharmaceuticals Iberia, S.L. Tel: +34 914142493	**Polska** Tel.: +353 1 968 1631
France Exploitant : Jazz Pharmaceuticals France SAS Tél: +33 176728925	**Portugal** Tel: +351 308805626
Hrvatska Tel: +353 1 968 1631	**România** Tel: +353 1 968 1631
Ireland Tel: +353 1 968 1631	**Slovenija** Tel: +353 1 968 1631
Ísland Sími: +353 1 968 1631	**Slovenská republika** Tel: +353 1 968 1631
Italia Jazz Healthcare Italy S.r.l. Tel: +39 (0)800959164	**Suomi/Finland** Puh/Tel: +353 1 968 1631
Κύπρος Τηλ: +353 1 968 1631	**Sverige** Tel: +46 406688521
Latvija Tel: +353 1 968 1631	

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato 04/2025.

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu/. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.