

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 (LGS) o a sindrome di Dravet (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 (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 di dosaggio per LGS, DS e TSC sono riassunte nella tabella sottostante:

Tabella 1 – Raccomandazioni di dosaggio

	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.

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). 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	Dose di mantenimento	Seconda settimana	Dose massima raccomandata	Dose massima raccomandata
	Per LGS, DS e TSC	Per LGS e DS	Per TSC	Per LGS e DS	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.

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 (AED) 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).

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 vie 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 (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).

Sonnolenza e sedazione

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.

Aumento della frequenza delle crisi

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 (vedere Tabella 3). 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.

Olio di sesamo nella formulazione

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

Alcol benzilico nella formulazione

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.

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 farmaci 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 (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 4.4). 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 (vedere paragrafo 4.4). 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 il dosaggio 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.

Potenziati interferenze di cannabidiolo con altri medicinali

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.

Etanolo nella formulazione

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.

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, appetito ridotto, diarrea, piressia, affaticamento e vomito.

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

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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3 - Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse segnalate negli studi clinici
Infezioni ed infestazioni	Comune	Polmonite ^a , infezioni delle vie urinarie
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	Rash
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia, affaticamento
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 farmaci.

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 dosaggi 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 dosaggi superiori a 25 mg/kg/die nello studio controllato su TSC. Il tasso di sonnolenza e sedazione (inclusa letargia) è stato superiore tra i pazienti in terapia concomitante con clobazam (il 43% dei pazienti trattati con cannabidiolo che assumevano clobazam rispetto al 14% dei pazienti trattati con cannabidiolo che non assumevano clobazam).

Crisi convulsive

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 convulsive 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 $\geq 5\%$ 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 mg/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.

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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 50\%$ DELLE CRISI DI CADUTA (ANALISI DEI RESPONDER)					
Percentuale di responder $\geq 50\%$, 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 sanitari 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 50\%$ DELLE CRISI CONVULSIVE (ANALISI DEI RESPONDER)					
Percentuale di responder $\geq 50\%$, 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

epilettriche 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 $\geq 50\%$ di risposta nello studio su TSC (popolazione complessiva di pazienti)

	<i>Studio GWPCARE6</i>	
	Cannabidiolo 25 mg/kg/die (n = 75)	Placebo (n = 76)
<i>Endpoint primario – Riduzione percentuale della frequenza di crisi associate a TSC^a</i>		
<i>Crisi associate a TSC</i>		
Riduzione % dal basale	48,6%	26,5%
<i>Riduzione % rispetto al placebo</i>		
	30,1%	
IC al 95%	13,9%; 43,3%	
valore <i>p</i>	0,0009	
<i>Endpoint secondario principale – RIDUZIONE $\geq 50\%$ delle crisi associate a TSC (ANALISI DEI RESPONDER)</i>		
Percentuale di pazienti con una riduzione $\geq 50\%$	36%	22,4%
valore <i>p^b</i>	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. Nello studio OLE, la riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi associate a TSC rispetto al basale è stata del 61% durante le Settimane 1–12 ($N = 199$), tendenza che si è mantenuta nel corso delle Settimane 37–48, con una riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi associate a TSC rispetto al basale pari al 68%.

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 sovratraumatiche 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 dei 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 DS, LGS 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, moderata o severa rispetto a pazienti con funzionalità renale nella norma. 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 50\%$. 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, ovvero un aumento di ALT, AST e GGT, diarrea, affaticamento, perdita di appetito, rash 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 più 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 un dosaggio 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 [MRHD] di 25 mg/kg/die).

Uno studio sullo sviluppo embrio-fetale (EFD) condotto su conigli ha valutato dosi di 50, 80 o 125 mg/kg/die. La dose di 125 mg/kg/die ha determinato una riduzione di peso del feto e un aumento di variazioni strutturali fetali associate a tossicità a livello materno. Le esposizioni plasmatiche materne al cannabidiolo 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 (PND) 4-6, seguite da somministrazione orale di 0, 100, 150 o 250 mg/kg nei PND 7-77) ha determinato un aumento del peso corporeo, un ritardo della maturazione sessuale nei maschi, effetti neurocomportamentali, aumento della densità minerale ossea e vacuolizzazione degli epatociti. Non è stata stabilita una dose senza effetti. La dose più bassa responsabile di tossicità nello sviluppo nei ratti giovani (15 mg/kg per via sottocutanea/100 mg/kg per via orale) è stata associata ad esposizioni di cannabidiolo (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). Il flacone è imballato in un astuccio di cartone insieme a due siringhe calibrate da 5 mL e due siringhe calibrate da 1 mL per la somministrazione orale (stantuffo in HDPE e corpo in polipropilene) e due 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.

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 farmaco, il sondino deve essere sempre irrigato tra un farmaco 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

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

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

EU/1/19/1389/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.