

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Epidyolex 100 mg/mL soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 100 mg ta' cannabidiol.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni fih:

79 mg ta' anhydrous ethanol

736 mg ta' żejt tal-ġuľglien raffinat

0.0003 mg ta' benzyl alcohol

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Soluzzjoni orali

Soluzzjoni čara, bla kulur jew ta' kulur isfar

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epidyolex huwa indikat għall-użu bħala terapija aġġuntiva għal aċċessjonijiet assoċjati mas-sindrome ta' Lennox-Gastaut (LGS, *Lennox-Gastaut syndrome*) jew is-sindrome ta' Dravet (DS, *Dravet syndrome*) flimkien ma' clobazam, għal pazjenti li jkollhom sentejn jew aktar.

Epidyolex huwa indikat għall-użu bħala terapija aġġuntiva għal aċċessjonijiet assoċjati mal-kumplex ta' sklerozi tuberuża (TSC - *tuberous sclerosis complex*) għal pazjenti li jkollhom sentejn jew aktar.

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

Epidyolex għandu jinbeda u jkun taħt is-superviżjoni ta' toħha li għandhom esperjenza fit-trattament tal-epilessija.

Pożoġi

Għal LGS u DS

Id-doža rakkodata tal-bidu ta' cannabidiol hija ta' 2.5 mg/kg li tittieħed darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum) għal ġimgħa waħda. Wara ġimgħa, id-doža għandha tiżdied għal doža ta' manteniment ta' 5 mg/kg darbtejn kuljum (10 mg/kg/jum). Abbażi tar-rispons kliniku u t-tollerabilità individwali, kull doža tista' tiżdied aktar f'inkrementi ta' kull ġimgħa ta' 2.5 mg/kg li jingħataw darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum) sad-doža massima rakkodata ta' 10 mg/kg/jum darbtejn kuljum (20 mg/kg/jum).

Kull meta jkun hemm žieda fid-doža li tkun ogħla minn 10 mg/kg/jum, sad-doža massima rakkodata ta' 20 mg/kg/jum, għandhom jiġu kkunsidrati l-benefiċċju u r-riskju individwali u għandha tiġi segwita l-iskeda shiħa tal-monitoraġġ (ara sezzjoni 4.4).

Għal TSC

Id-doža rakkodata tal-bidu ta' cannabidiol hija ta' 2.5 mg/kg li tittieħed darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum) għal ġimgħa waħda. Wara ġimgħa, id-doža għandha tiżdied għal doža ta' 5 mg/kg darbtejn kuljum (10 mg/kg/jum) u r-rispons kliniku u t-tollerabilità għandhom jiġu evalwati. Abbażi tar-rispons kliniku u t-tollerabilità individwali, kull doža tista' tiżdied aktar f'inkrementi ta' kull ġimgħa ta' 2.5 mg/kg li jingħataw darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum) sa doža massima rakkodata ta' 12.5 mg/kg/jum darbtejn kuljum (25 mg/kg/jum).

Kull meta jkun hemm žieda fid-doža li tkun ogħla minn 10 mg/kg/jum, sad-doža massima rakkodata ta' 25 mg/kg/jum, għandhom jiġu kkunsidrati l-benefiċċju u r-riskju individwali u għandha tiġi segwita l-iskeda shiħa tal-monitoraġġ (ara sezzjoni 4.4).

Ir-rakkodazzjonijiet tad-doža għal LGS, DS u TSC huma miġbura fil-qosor fit-tabella li ġejja:

Tabella 1: Rakkodazzjonijiet tad-doža

	LGS u DS	TSC
Doža tal-bidu – l-ewwel ġimgħa	2.5 mg/kg li tittieħed darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum)	
It-tieni ġimgħa	Doža ta' manteniment 5 mg/kg darbtejn kuljum (10 mg/kg/jum)	5 mg/kg darbtejn kuljum (10 mg/kg/jum)
Titrażżjoni addizzjonali kif xieraq (passi inkrementali)	inkrementi ta' kull ġimgħa ta' 2.5 mg/kg mogħtija darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum)	
Doža massima rakkodata	10 mg/kg darbtejn kuljum (20 mg/kg/jum)	12.5 mg/kg darbtejn kuljum (25 mg/kg/jum)

Kull kartuna ta' Epidyolex hija fornuta b':

- Żewġ siringi ta' 1 mL iggradwati f'inkrementi ta' 0.05 mL (kull inkrement ta' 0.05 mL jikkorrispondi għal 5 mg ta' cannabidiol)
- Żewġ siringi ta' 5 mL iggradwati f'inkrementi ta' 0.1 mL (kull inkrement ta' 0.1 mL jikkorrispondi għal 10 mg ta' cannabidiol)

Jekk id-doža kkalkulata tkun 100 mg (1 mL) jew anqas, għandha tintuża s-siringa tal-ħalq iż-ġgħar ta' 1 mL.

Jekk id-doža kkalkulata tkun aktar minn 100 mg (1 mL), għandha tintuża s-siringa tal-ħalq akbar ta' 5 mL.

Id-doža kkalkulata għandha tiġi mqarrba sal-inkrement gradwat l-aktar viċin.

Aġġustamenti fid-doža ta' prodotti medicinali oħra li jintużaw flimkien ma' cannabidiol
Tabib li jkollu esperjenza fit-trattament ta' pazjenti li jkunu qed jingħataw mediciċini konkomitanti kontra l-epilessija (AEDs, antiepileptic drugs) għandu jevalwa l-ħtieġa għal aġġustamenti fid-doža ta' cannabidiol jew tal-prodott(i) medicinali konkomitanti biex jiġu mmaniġġati interazzjonijiet bejn mediciċina u ohra potenzjali (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Twaqqif

Jekk cannabidiol ikollu jiġi mwaqqaf, id-doža għandha titwaqqaf b'mod gradwali. Fil-provi kliniči, it-twaqqif ta' cannabidiol inkiseb billi tnaqqset id-doža b'madwar 10% kuljum għal 10 ijiem. Tista' tkun meħtieġa titrażżjoni 'l isfel aktar mghaż-ġġla jew aktar bil-mod, kif klinikament indikat, skont id-diskrezzjoni ta' min jagħmel ir-riċetta.

Meta wieħed jinsa jieħu doža

F'każ li l-pazjent jinsa jieħu doža waħda jew aktar, m'għandhiex tittieħed doža oħra minflok id-doži li nqabżu. Id-doža għad jibda skont l-iskeda tat-trattament li digħi teżisti. F'każ li l-pazjent jinsa jieħu d-doži għal aktar minn 7 ijiem, għandha ssir it-titrazzjoni mill-ġdid tad-doža terapewtika.

Popolazzjonijiet specjali

Anzjani

Provi kliniči ta' cannabidiol fit-trattament ta' LGS, DS u TSC ma kinux jinkludu numru suffiċjenti ta' pazjenti li kellhom aktar minn 55 sena biex jiġi ddeterminat jekk jirrispondux b'mod differenti jew le mill-pazjenti ta' età iż-ġħar.

Generalment, l-għażla tad-doža għal pazjenti anzjani għandha ssir b'kawtela, normalment tibda fil-livell baxx tal-firxa tad-doža għad, li jirrifletti l-frekwenza akbar ta' funzjoni epatika, renali u kardijaka mnaqqsa, u tal-mard konkomitanti u terapija oħra fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4 taħt korriġment epatoċċellulari u 5.2).

Indeboliment renali

Cannabidiol jista' jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever mingħajr aġġustament fid-doža (ara sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda esperjenza għal pazjenti b'marda renali tal-aħħar stadju. Mhux magħruf jekk cannabidiol jistax jiġi dijalisizzat.

Indeboliment epatiku

Cannabidiol ma jeħtiegx aġġustament fid-doža f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh A).

Għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh B) jew sever (Child-Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Hija rakkomandata doža tal-bidu aktar baxxa f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever. It-titrazzjoni tad-doža għandha ssir kif muri fid-dettal fit-tabella hawn taħt.

Tabella 2: Aġġustamenti fid-doža għal pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever

Indeboliment epatiku	Doža tal-bidu Għal LGS, DS u TSC	Doža ta' manteniment Għal LGS u DS	It-tieni ġimgha Għal TSC	Doža massima rakkomandata Għal LGS u DS	Doža massima rakkomandata Għal TSC
Moderat	1.25 mg/kg darbtejn kuljum (2.5 mg/kg/jum)	2.5 mg/kg darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum)		5 mg/kg darbtejn kuljum (10 mg/kg/jum)	6.25 mg/kg darbtejn kuljum (12.5 mg/kg/jum)
Sever	0.5 mg/kg darbtejn kuljum (1 mg/kg/jum)	1 mg/kg darbtejn kuljum (2 mg/kg/jum)		2 mg/kg darbtejn kuljum (4 mg/kg/jum)*	2.5 mg/kg darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum)*

*Doži ogħla ta' cannabidiol jistgħu jiġu kkunsidrat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever fejn il-benefiċċċi potenzjali jegħi l-bu r-riskji.

Popolazzjoni pedjatrika

B'LGS u DS

M'hemmx użu rilevanti ta' cannabidiol fi tfal li jkollhom inqas minn 6 xhur. Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' cannabidiol fit-tfal li għandhom bejn 6 xhur u sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

B'TSC

M'hemmx użu rilevanti ta' cannabidiol fi tfal li jkollhom inqas minn xahar. Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' cannabidiol fit-tfal li għandhom bejn xahar u sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. Id-data

disponibbli attwalment f'pazjenti li għandhom bejn sena u sentejn hija deskritta f'sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożologija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

L-ikel jista' jžid il-livelli ta' cannabidiol u għalhekk għandu jittieħed b'mod konsistenti jew mal-ikel, jew fuq stonku vojt, inkluż id-dieta ketoġenika. Meta jittieħed mal-ikel, għandu jiġi kkunsidrat ikel b'kompożizzjoni simili, jekk dan ikun possibbli (ara sezzjoni 5.2).

L-ghoti mill-ħalq huwa rakkomandat; madankollu, meta jkun meħtieg, it-tubi nażogastrici u tal-gastrostomija jistgħu jkunu metodi aċċettabbli għall-ghoti enterali.

Għal aktar informazzjoni dwar l-użu tat-tubi li jgħaddi l-ikel minnhom ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva oħra elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjentili jkollhom židiet fil-livelli ta' transaminases ogħla minn 3 darbiet aktar mil-limitu massimu tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) u livell ta' bilirubina ogħla minn darbtejn aktar mil-limitu massimu tan-normal (ara sezzjoni 4.4.)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Korriement epatoċċellulari

Cannabidiol jista' jikkawża židiet fil-livelli ta' transaminases tal-fwied (alanine aminotransferase [ALT] u/jew aspartate aminotransferase [AST]) marbuta mad-doża (ara sezzjoni 4.8). Iż-židiet fil-livelli tipikament iseħħu fl-ewwel xahrejn tal-bidu tat-trattament; madankollu, kien hemm każijiet osservati sa 18-il xahar wara l-bidu tat-trattament, b'mod partikolari f'pazjenti li jkunu qed jieħdu valproate fl-istess hin.

Fil-provi kliniči, il-maġgoranza ta' židiet fil-livelli ta' ALT seħħew fil-pazjenti li kienu qed jieħdu valproate fl-istess hin. L-użu fl-istess hin ta' clobazam żied ukoll l-incidenta taż-židiet fil-livelli ta' transaminases, għalkemm fi grad inqas minn valproate. Għandhom jiġu kkunsidrati l-aġġustament fid-doża jew it-twaqqif ta' valproate jew l-aġġustament fid-doża ta' clobazam jekk iseħħu židiet fil-livelli ta' transaminases.

Il-fejqan taż-židiet fil-livelli ta' transaminases seħħi mat-twaqqif ta' cannabidiol jew it-tnaqqis ta' cannabidiol u/jew l-użu ta' valproate fl-istess hin f'madwar żewġ terzi tal-każijiet. F'madwar terz tal-każijiet, iż-židiet fil-livelli ta' transaminases fiequ matul trattament kontinu b'cannabidiol, mingħajr tnaqqis fid-doża.

Il-pazjenti bil-livelli ta' transaminases fil-linja bażi ogħla mill-ULN kellhom rati għolja ta' židiet fil-livelli ta' transaminases meta kienu qed jieħdu cannabidiol. F'xi pazjenti, effett sinerġistiku tat-trattament fl-istess hin b'valproate maż-židiet fil-livelli ta' transaminases fil-linja bażi rriżulta f'riskju ogħla ta' židiet fil-livelli ta' transaminases.

Fi studju mhux ikkontrollat f'pazjenti b'indikazzjoni differenti mhux tal-epilessija, żewġ pazjenti anzjani kellhom židiet fil-livelli ta' alkaline phosphatase ogħla minn darbtejn aktar l-ULN flimkien ma' židiet fil-livelli ta' transaminases. Iż-židiet fil-livelli żiedu wara t-twaqqif ta' cannabidiol.

Monitoraġġ

Generalment, iż-židiet fil-livelli ta' transaminases ogħla minn 3 darbiet aktar l-ULN fil-preżenza ta' bilirubina elevata mingħajr spjegazzjoni alternattiva huma element importanti li jipprevedi korriement

tal-fwied sever. L-identifikazzjoni fil-bidu ta' židiet fil-livelli ta' transaminases tista' tnaqqas ir-riskju ta' riżultat serju. Pazjenti b'židiet fil-livelli ta' transaminases fil-linja baži ogħla minn 3 darbiet aktar l-ULN, jew židiet fil-livelli tal-bilirubina ogħla minn darbtejn aktar l-ULN, għandhom jiġu evalwati qabel ma jinbeda t-trattament b'cannabidiol.

Qabel ma jinbeda t-trattament b'cannabidiol, għandhom jinkisbu l-livelli ta' transaminases fis-serum (ALT u AST) u l-livelli totali ta' bilirubina.

Monitoraġġ ta' rutina

Il-livelli ta' transaminases fis-serum u l-livelli totali ta' bilirubina għandhom jinkisbu wara xahar wieħed, 3 xhur, u 6 xhur wara l-bidu tat-trattament b'cannabidiol, u regolarmen wara jew kif klinikament indikat.

Hekk kif isehħu bidliet fid-doża ta' cannabidiol ogħla minn 10 mg/kg/jum jew bidliet fil-prodotti mediciinali (bidla fid-doża jew židiet) li huma magħrufa li jkollhom impatt fuq il-fwied, din l-iskeda ta' monitoraġġ għandha terġa' tibda mill-ġdid.

Monitoraġġ intensifikat

Pazjenti b'židiet identifikati fil-livelli ta' ALT jew AST fil-linja baži u pazjenti li qed jieħdu valproate għandu jkollhom livelli ta' transaminases fis-serum u ta' bilirubina totali miksuba wara ġimaginej, xahar, xahrejn, 3 xhur, u 6 xhur wara l-bidu tat-trattament b'cannabidiol, u b'mod perjodiku wara dan jew kif klinikament indikat. Hekk kif isehħu bidliet fid-doża ta' cannabidiol ogħla minn 10 mg/kg/jum jew bidliet fil-prodotti mediciinali (bidla fid-doża jew židiet) li huma magħrufa li jkollhom impatt fuq il-fwied, din l-iskeda ta' monitoraġġ għandha terġa' tibda mill-ġdid.

Jekk pazjent jiżviluppa sinjalji jew sintomi klinici li jissuġġerixxu disfunzjoni epatika, it-transminases fis-serum u l-bilirubina totali għandhom jiġu mkejla fil-pront u t-trattament b'cannabidiol għandu jiġi interrott jew imwaqqaf, kif xieraq. Cannabidiol għandu jiġi mwaqqaf fi kwalunkwe pazjent b'židiet fil-livelli ta' transaminases ogħla minn 3 darbiet aktar l-ULN u fil-livelli ta' bilirubina ogħla minn darbtejn aktar l-ULN. Pazjenti b'židiet sostnuti fil-livelli ta' transaminases ta' aktar minn 5 darbiet aktar l-ULN għandhom ukoll iwaqqfu it-trattament. Pazjenti b'židiet fil-livelli ta' transaminases fis-serum fit-tul għandhom jiġu evalwati għal kawzi oħra possibbli. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' kwalunkwe prodott mediciinali li jingħata flimkien u li magħruf li jaftettwa l-fwied (eż., valproate u clobazam) (ara sezzjoni 4.5).

Ngħas u sedazzjoni

Cannabidiol jista' jikkawża ngħas u sedazzjoni, li jseħħu b'mod aktar komuni kmieni fit-trattament u jistgħu jonqsu bi trattament kontinwu. L-okkorrenza kienet ogħla għal dawk il-pazjenti li kienu qed jieħdu clobazam fl-istess hin (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8). Depressanti oħra tas-CNS, inkluż alkohol, jistgħu jsaħħu l-effett tan-ngħas u s-sedazzjoni.

Żieda fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet

Bhal b'mediċini kontra l-epilessija oħra, żieda klinikament rilevanti fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet tista' sseħħi matul it-trattament b'cannabidiol, li tista' tirrikjedi aġġustament fid-doża ta' cannabidiol u/jew AEDs mogħtija fl-istess hin, jew twaqqif ta' cannabidiol, jekk il-benefiċċju mar-riskju jkun negattiv. Fil-provi klinici ta' fażi 3 li investigaw LGS, DS u TSC, il-frekwenza osservata ta' status epilepticus kienet simili bejn il-gruppi ta' cannabidiol u l-plaċebo.

Imġiba u ḥsibijiet suwiċidali

Il-formazzjoni ta' ħsieb u mgħiba biex jitwettaq suwiċidju gew irrappurtati fpazjenti ttrattati b'AEDs f'diversi indikazzjonijiet. Meta-analiżi ta' provi b'AEDs ikkontrollati bil-plaċebo u fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, uriet ukoll żieda żgħira fir-riskju ta' formazzjoni ta' ħsieb u mgħiba biex jitwettaq suwiċidju. Il-mekkaniżmu ta' dan riskju muhiex magħruf u d-data disponibbli ma teskludix il-possibbiltà ta' żieda fir-riskju għal cannabidiol.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' formazzjoni ta' ġsieb u mgħiba biex jitwettaq suwiċidju, u għandu jiġi kkunsidrat trattament xieraq. Il-pazjenti u l-persuni li jieħdu ġsieb il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku jekk jitfaċċaw sinjali ta' formazzjoni ta' ġsieb u mgħiba biex jitwettaq suwiċidju.

Tnaqqis fl-piż

Cannabidiol jista' jikkawża telf ta' piż tal-ġisem jew tnaqqis fiż-żieda ta' piż tal-ġisem (ara sejjjoni 4.8). F'pazjenti b'LGS, DS u TSC, dan jidher li kien relataż mad-doża. F'xi każijiet, it-tnaqqis fil-piż kien irrapprtatt bħala avveniment avvers. Tnaqqis fl-apptit u telf ta' piż jistgħu jirriżultaw f'żieda fit-tul kemm kemm imnaqqsa. Telf ta' piż kontinwu/nuqqas ta' żieda fil-piż għandhom jiġu ċekkjati minn żmien għal żmien biex jiġi evalwat jekk it-trattament b'cannabidiol għandux jitkompli.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Żejt tal-ġulġlien

Dan il-prodott medicinali fih żejt tal-ġulġlien raffinat li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiči serji f'każijiet rari.

Benzyl alcohol

Dan il-prodott medicinali fih 0.0003 mg/mL ta' benzyl alcohol, li jikkorrispondi għal 0.0026 mg tad-doża massima ta' Epidyolex (Epidyolex 12.5 mg/kg f'kull doża (TSC) għal adult li jiżen 70 kg). Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiči.

Volumi għoljin għandhom jintużaw b'kawtela u biss jekk ikun meħtieġ, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi minħabba r-riskju ta' akkumulazzjoni u tossiċċità (aċidożi metabolika - *metabolic acidosis*).

Ethanol

Kull mL ta' Epidyolex fih 79 mg ta' ethanol, ekwivalenti għal 10% v/v anhydrous ethanol, jiġifieri, sa 691.3 mg ethanol f'kull doża waħda massima ta' Epidyolex (12.5 mg/kg) għal adult li jiżen 70 kg (9.9 mg ethanol/ kg). Għal adult li jiżen 70 kg, dan huwa ekwivalenti għal 17 mL birra, jew 7 mL nbid f'kull doża.

Popolazzjonijiet li ma ġewx studjati

Pazjenti b'indeboliment kardjovaskulari sinifikanti ma kinu inkluži fil-programm ta' žvilupp kliniku tat-TSC.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Indutturi ta' CYP3A4 u CYP2C19

Is-sustanza qawwija li tinduċi CYP3A4/2C19, rifampicin (600 mg mogħtija darba kuljum) naqqset il-konċentrazzjonijiet ta' cannabidiol u 7-hydroxy-cannabidiol (7-OH-CBD; metabolit attiv ta' cannabidiol) fil-plażma b'madwar 30% u 60%, rispettivament. Indutturi qawwija ta' CYP3A4 u/jew CYP2C19 oħrajn, bħal carbamazepine, enzalutamide, mitotane, St. John's wort, meta jingħataw fl-istess hin ma' cannabidiol, jistgħu wkoll iwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' cannabidiol u ta' 7-OH-CBD fil-plażma b'ammont simili. Dawn il-bidliet jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl-effettivitā ta' cannabidiol. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża.

Inhibituri ta' UGT

Cannabidiol huwa sottostrat għal UGT1A7, UGT1A9 u UGT2B7. Ma saru l-ebda studji formalii dwar l-interazzjoni bejn il-mediċini b'cannabidiol flimkien ma' inhibituri ta' UGT, u għalhekk għandha tiġi eż-żerċitata l-kawtela meta jingħataw prodotti medicinali flimkien li huma inhibituri magħrufa ta' dawn

il-UGTs. Jista' jkun meħtieg tnaqqis fid-doža ta' cannabidiol u/jew tal-inhibitur meta jingħataw flimkien.

Trattamenti bl-AED fl-istess ħin

Il-farmakokinetika ta' cannabidiol hija kumplessa u tista' tilkkawża interazzjonijiet mat-trattamenti konkomitanti b'AED tal-pazjent. Cannabidiol u/jew trattament konkomitanti b'AED għandu għalhekk jiġi aġġustat matul superviżjoni medika regolari u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għal reazzjonijiet avversi tal-mediċina. Barra minn hekk, għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ ta' konċentrazzjoni fil-plażma.

Il-potenzjal għal interazzjonijiet bejn medicina u oħra b'AEDs konkomitanti oħra ġie evalwat f'voluntiera b'saħħithom u pazjenti b'epilessija għal clobazam, valproate, stiripentol u everolimus. Għalkemm ma saru l-ebda studji formali dwar interazzjonijiet bejn medicina u oħra għal AEDs oħra, phenytoin u lamotrigine huma indirizzati abbaži ta' *data in-vitro*.

Clobazam

Meta cannabidiol u clobazam jingħataw flimkien, isehħu interazzjonijiet tal-PK f'żewġ direzzjonijiet. Abbaži ta' studju f'voluntiera b'saħħithom, jistgħu jseħħu livelli elevati (3 sa 4 darbiet aktar) ta' N-desmethylclobazam (metabolit attiv ta' clobazam) meta jingħata flimkien ma' cannabidiol, x'aktarx medjet minn inibżżjoni ta' CYP2C19, mingħajr l-ebda effett fuq il-livelli ta' clobazam. Barra minn hekk, kien hemm żieda fl-esponenti għal 7-OH-CBD, u l-erja taħt il-kurva (AUC, *area under the curve*) tal-plażma tiegħu żidet b'47% (ara sezzjoni 5.2). Żieda fil-livelli sistemiċi ta' dawn is-sustanzi attivi tista' twassal għal effetti farmakologiċi msaħħha u għal żieda fir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina. L-użu fl-istess ħin ta' cannabidiol u clobazam iżid l-inċidenza tan-nghas u sedazzjoni meta mqabbel ma' placebo (ara sezzjoni 4.4 u 4.8). It-naqqis fid-doža ta' clobazam għandu jiġi kkunsidrat jekk jiġu esperjenzati n-nghas u s-sedazzjoni meta clobazam jingħata flimkien ma' cannabidiol.

Valproate

L-użu fl-istess ħin ta' cannabidiol u valproate jżid l-inċidenza taż-żidiet fil-livelli tal-enzimi tat-transaminases (ara sezzjoni 4.8). Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni għadu mhux magħruf. Jekk isehħu żidiet klinikament sinifikanti fil-livell ta' transaminases, cannabidiol u/jew valproate mogħiġi fl-istess ħin għandu jitnaqqas jew jitwaqqaf fil-pazjenti kollha sakemm jiġi osservat irkupru fiż-żidiet fil-livelli ta' transaminase. M'hemmx biżżejjed *data* disponibbli biex issir evalwazzjoni tar-riskju tal-ġħoti fl-istess ħin ta' prodotti medicinali oħra tossici għall-fwied ucannabidiol (ara sezzjoni 4.4).

L-użu fl-istess ħin ta' cannabidiol u valproate jżid l-inċidenza tad-dijarea u avvenimenti ta' nuqqas fl-aptit. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni mhuwiex magħruf.

Stiripentol

Meta cannabidiol ingħata flimkien ma' stiripentol fi prova f'voluntiera f'saħħithom, kien hemm żieda fil-livelli ta' stiripentol ta' 28% għal konċentrazzjoni massima mkejla fil-plażma (C_{max}) u żieda ta' 55% għal AUC. Madankollu, l-effett fil-pazjenti kien aktar baxx, b'żieda fil-livelli ta' stiripentol ta' 17% fis- C_{max} u ta' 30% fl-AUC. L-importanza klinika ta' dawn ir-riżultati ma' għietx studjata. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina.

Phenytoin

L-esponenti għal phenytoin jista' jiżdied meta jingħata flimkien ma' cannabidiol, għax phenytoin jiġi primarjament metabolizzat permezz ta' CYP2C9 li jiġi inibit permezz ta' cannabidiol *in vitro*. Ma saru l-ebda studji kliniki li investigaw din l-interazzjoni formalment. Phenytoin għandu indiċi terapewtiku dejjaq, għalhekk għandha tiġi eż-żejt kawtela meta wieħed jikkombina cannabidiol ma' phenytoin u jekk jitfaċċaw problemi ta' tollerabbiltà, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doža ta' phenytoin.

Lamotrigine

Lamotrigine huwa sottostrat għall-enzimi ta' UGT inkluż UGT2B7 li tiġi inibita permezz ta' cannabidiol *in vitro*. Ma saru l-ebda studji kliniči li investigaw din l-interazzjoni formalment. Il-livelli ta' lamotrigine jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' cannabidiol.

Everolimus

L-ġhoti flimkien ta' cannabidiol (12.5 mg/kg darbtejn kuljum) mas-substrat ta' P-gp u CYP3A4 everolimus (5 mg) fi studju fuq voluntiera f'saħħithom wassal għal żieda tal-esponiment għal everolimus ta' madwar 2.5 darbiet kemm għal C_{max} u AUC. Huwa maħsub li l-mekkaniżmu għal din l-interazzjoni huwa l-inibizzjoni tal-effluss medjat minn P-gp fl-imsaren, li jwassal għal żieda fil-bijodisponibbiltà ta' everolimus, għaliex cannabidiol ma jaffettwax l-esponiment ta' midazolam fi studju ieħor ta' interazzjoni. Il-half-life ta' everolimus ma kinitx affettwata, li jikkonferma n-nuqqas ta' effetti inibitorji sistemiċi ta' cannabidiol fuq l-attività ta' P-gp u CYP3A4. Meta tibda cannabidiol f'pazjenti li qed jieħdu everolimus, immonitorja l-livelli tal-mediċina terapewtika ta' everolimus u aġġusta d-doża skont dan. Meta tibda everolimus f'pazjenti li qed jieħdu doża stabbli ta' cannabidiol, hija rakkomandata doża tal-bidu iktar baxxa ta' everolimus, flimkien ma' monitoraġġ tal-mediċina terapewtika.

Il-potenzjal ta' cannabidiol li jaffettwa prodotti mediċinali oħra

Sottostrati ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, u UGT2B7

Data in vivo minn dožaġġ ta' cannabidiol fi stat fiss (750 mg darbtejn kuljum) li ngħata flimkien ma' doża waħda ta' kaffeina (200 mg), substrat sensittiv ta' CYP1A2, uriet żieda fl-esponiment għall-kaffeina b'15% għas-C_{max} u 95% għall-AUC meta mqabbla ma' meta l-kaffeina ngħatat wahedha. Din id-data tindika li cannabidiol huwa inibitur dghajnej ta' CYP1A2. Jistgħu jiġi osservati żidet żgħar simili fl-esponiment b'substrati sensittivi oħra ta' CYP1A2 (pereżempju, theophylline jew tizanidine). L-importanza klinika ta' dawn ir-riżultati ma' ġietx studjata. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorat mill-qrib għar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina.

Data in vitro tbassar interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bis-sottostrati ta' CYP2B6 (eż., bupropion, efavirenz), uridine 5' diphospho-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) (eż., diflunisal, propofol, fenofibrate), u UGT2B7 (eż., gemfibrozil, morphine, lorazepam) meta jingħataw flimkien ma' cannabidiol. L-ġhoti flimkien ta' cannabidiol huwa wkoll imbassar li jikkawża interazzjonijiet klinikament sinifikanti ma' sottostrati ta' CYP2C8 (repaglinide) u CYP2C9 (eż., warfarin).

Data in vitro wriet li cannabidiol jinibixxi CYP2C19, li jista' jikkawża żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini li jiġi metabolizzati b'din l-isoenzima bħal clobazam, u omeprazole. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża għal prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin li huma sensittivi għal sottostrati ta' CYP2C19 jew li jkollhom indiċi terapewtiku dejjaq.

Minħabba l-potenzjal għall-inibizzjoni tal-attività tal-enzimi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tas-sottostrati ta' UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8, u CYP2C9, kif ikun klinikament xieraq, jekk ikun hemm reazzjonijiet avversi meta jingħataw flimkien ma' cannabidiol. Minħabba l-potenzjal kemm għall-induzzjoni kif ukoll l-inibizzjoni tal-attività tal-enzimi, għandu jiġi kkunsidrat l-aġġustament fid-doża tas-sottostrati ta' CYP1A2 u CYP2B6, kif ikun klinikament xieraq.

Evalwazzjoni in vitro tal-interazzjoni ma' enzimi UGT

Data in vitro tissuġġerixxi li cannabidiol huwa inibitur riversibbli ta' attività ta' UGT1A9 u UGT2B7 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Il-metabolit 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) huwa wkoll inibitur tal-attività *in vitro* medjata minn UGT1A1, UGT1A4 u UGT1A6. Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-sottostrati meta cannabidiol jingħata fl-istess hin ma'sottostrati ta' dawn il-UGTs.

Substrati sensittivi ta' P-gp mogħtija oralment

L-ġhoti flimkien ta' cannabidiol ma' everolimus mogħti oralment, li huwa substrat ta' P-gp u CYP3A4, żied il-bijodisponibbiltà ta' everolimus probabbilment minħabba l-inibizzjoni tal-effluss medjat minn P-gp fl-imsaren ta' everolimus. Żidet fl-esponiment ta' substrati sensittivi ta' P-gp mogħtija oralment oħra (eż., sirolimus, tacrolimus, digoxin) jistgħu jseħħu mal-ġhoti flimkien ma'

cannabidiol. Għandhom jiġu kkunsidrati monitoraġġ tal-mediciċina terapewtika u tnaqqis fid-doża ta' substrati oħra ta' P-gp meta mogħtija oralment u fl-istess ħin ma' cannabidiol.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Tqala

Hemm biss *data* limitata dwar l-użu ta' cannabidiol f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni, hu preferibbli li cannabidiol ma jintużax waqt it-tqala ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali għall-omm jegħleb biċ-ċar ir-riskju potenzjali lill-fetu.

Treddiġħ

M'hemmx *data* klinika dwar il-preżenza ta' cannabidiol jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tal-bniedem, l-effetti fuq it-tarbija tat-tweliż li qed tredda', jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib.

Studji f'annimali wrew bidliet tossikologjici f'annimali li qed ireddgħu, meta l-omm kienet ittrattata b'cannabidiol (ara sezzjoni 5.3).

M'hemmx studji fil-bniedem dwar l-eliminazzjoni ta' cannabidiol fil-ħalib tas-sider. Ladarba cannabidiol jehel hafna mal-proteini u x'aktarx jgħaddi b'mod ħieles mill-plażma għal ħalib, bħala prekawzjoni, it-treddiġħ għandu jieqaf waqt it-trattament.

Fertilità

L-ebda *data* mill-bniedem dwar l-effett ta' cannabidiol fuq il-fertilità mhi disponibbli.

Ma kien innutat l-ebda effett fuq l-abilità riproduttiva tal-firien irġiel u nisa b'doża orali li tasal sa 150 mg/kg/jum ta' cannabidiol (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddeġ magni

Cannabidiol għandu effett qawwi hafna fuq il-ħila biex issuq u thaddeġ magni għax jista' jikkawża n-nġħas u s-sedazzjoni (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew joperaw magni sakemm ikunu kisbu biżżejjed esperjenza biex jieħdu idea jekk jaffettwax l-abiltajiet tagħhom b'mod avvers (ara ezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati b'cannabidiol fil-medda tad-doża rakkodata ta' bejn 10 u 25 mg/kg/jum qed jintwerew hawn taħt.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma n-nġħas (23%), tnaqqis fl-apptit (21%), dijarea (20%), deni (16%), rimettar (12%) u għeja kbira (10%).

L-aktar kawża frekwenti għat-twaqqif kienu ż-żidiet fil-livelli tat-transaminases (2%), nġħas (2%) u tnaqqis fl-apptit (1%).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati b'cannabidiol fl-istudji kliniči kkontrollati bil-plaċebo huma elenkti fit-tabella hawn taħt skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u skont il-frekwenza.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$). F'kull kategorija ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji imniżżla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 3: Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Kategorija	Reazzjonijiet avversi mill-provi klinici
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Pnewmonja ^a
		Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Disturbi taddemm u tassistema limfatika	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-emoglobina
		Tnaqqis fl-ematokrit
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Irritabilità
		Aggressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Nghas ^a
		Letargija
	Komuni	Accessjoni
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Komuni	Sogħla
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea
		Rimettar
	Komuni	Nawsja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Żieda fl-AST
		Żieda fl-ALT
		Żieda fil-GGT
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx
Disturbi fil-kliewi u fissistema urinarja	Komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni
		Għeja kbira
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż

^a Termini Miġbura fi Grupp: **Pnewmonja:** Pnewmonja, Pnewmonja RSV, Pnewmonja mikoplażmali, Pnewmonja adenovirali, Pnewmonja virali, Pnewmonja tal-aspirazzjoni; **Nħas:** Nħas, Sedazzjoni.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Koriment epatoċċellulari

Cannabidiol jista' jikkawża żidiet fil-livelli ta' ALT u AST relatati mad-doża (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju kkontrollati għal LGS, DS (fejn kien qed jirċievu 10 jew 20 mg/kg/jum) u għal TSC (fejn kien qed jirċievu 25 mg/kg/jum), l-inċidenza ta' żidiet fil-livelli ta' ALT ogħla minn 3 darbiet aktar mill-ULN kienet 12% f'pazjenti ttrattati b'cannabidiol meta mqabbla ma' < 1% f'pazjenti fuq il-plaċebo.

Inqas minn 1% ta' pazjenti ttrattati b'cannabidiol kellhom livelli ta' ALT u AST ogħla minn 20 darba aktar l-ULN. Kien hemm każżejjiet ta' żidiet fil-livelli tat-transaminases assoċjati ma' dħul l-isptar f'pazjent li kienu qed jieħdu cannabidiol.

Fatturi ta' riskju għal koriment epatoċċellulari

Valproate u clobazam li jingħataw fl-istess ħin, doża ta' cannabidiol u żidiet fil-livelli ta' transaminases fil-linja bażi

Valproate u clobazam li jingħataw fl-istess ħin

F'pazjenti ttrattati b'cannabidiol li kienu qed jirċievu doži ta' 10, 20, u 25 mg/kg/jum, l-inċidenza ta' żidiet fil-livelli ta' ALT ogħla minn 3 darbiet aktar mill-ULN kienet 23% f'pazjenti li kienu qed jieħdu valproate u clobazam it-tnejn li huma fl-istess ħin, 19% f'pazjenti li kienu qed jieħdu valproate

fl-istess hin (mingħajr clobazam), 3% f' pazjenti li kienu qed jieħdu clobazam fl-istess hin (mingħajr valproate), u 3% f' pazjenti li ma kienu qed jieħdu l-ebda prodott medicinali.

Doža

Iż-żidiet fil-livelli ta' ALT oħħla minn 3 darbiet aktar l-ULN kienu rrappurtati f' 15% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu cannabidiol 20 jew 25 mg/kg/jum meta mqabbla ma' 3% f' pazjenti li kienu qed jieħdu cannabidiol 10 mg/kg/jum.

Ir-riskju ta' elevazzjonijiet fl-ALT kien aktar għoli f'doži oħħla mid-doža ta' 25 mg/kg/jum użata fl-istudju kkontrollat għal TSC.

Żidiet fil-livelli ta' transaminases fil-linja baži

Fi provi kkontrollati (ara sezzjoni 5.1) fuq pazjenti li kienu qed jieħdu cannabidiol 20 jew 25 mg/kg/jum, il-frekwenza ta' żidiet fil-livelli ta' ALT oħħla minn 3 darbiet aktar l-ULN ikkawżati mit-trattament kienet ta' 29% (80% minn dawn kienu fuq valproate) meta l-ALT kienet oħħla mill-ULN fil-linja baži, meta mqabbel ma' 12% (89% minn dawn kienu fuq valproate) meta l-ALT kienet fil-medda normali fil-linja baži. Total ta' 5% ta' pazjenti (kollha fuq valproate) li kienu qed jieħdu cannabidiol 10 mg/kg/jum kellhom żidiet fil-livelli ta' ALT oħħla minn 3 darbiet aktar l-ULN meta l-ALT kienet oħħla mill-ULN fil-linja baži, meta mqabbel ma' 3% ta' pazjenti (kollha fuq valproate) meta l-ALT kienet fil-medda normali fil-linja baži.

Ngħas u sedazzjoni

Ģew osservati avvenimenti ta' ngħas u sedazzjoni (inkluża letargija) fi provi kkontrollati (ara sezzjoni 4.4) b'cannabidiol f'LGS, DS u TSC, inkluż 29% tal-pazjenti ttrattati b'cannabidiol (30% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu cannabidiol f'doža ta' 20 jew 25 mg/kg/jum u 27% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu cannabidiol f'doža ta' 10 mg/kg/jum). Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew osservati f'incidenzi oħħla f'doži 'il fuq mid-doža ta' 25 mg/kg/jum użata fl-istudju kkontrollat għal TSC. Ir-rata ta' ngħas u sedazzjoni (inkluża letargija) kienet oħħla f'pazjenti li kienu qed jieħdu clobazam fl-istess hin (43% fil-pazjenti ttrattati b'cannabidiol li kienu qed jieħdu clobazam, meta mqabbel ma' 14% fil-pazjenti ttrattati b'cannabidiol li ma kinux qed jieħdu clobazam).

Aċċessjonijiet

Fil-prova kkontrollata f'pazjenti b'TSC, ġiet osservata żieda fil-frekwenza ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' aggravar tal-aċċessjonijiet f'doži 'il fuq minn 25 mg/kg/jum. Għalkemm ma ġiex stabbilit mudell ċar, l-avvenimenti avversi kienu jirriflettu frekwenza jew intensità oħħla ta' aċċessjonijiet, jew tipi ta' aċċessjonijiet godda. Il-frekwenza tal-avvenimenti avversi assoċjati ma' aggravar tal-aċċessjonijiet kienet ta' 11% għal pazjenti li kienu qed jieħdu 25 mg/kg/jum ta' cannabidiol u 18% għal pazjenti li kienu qed jieħdu doži oħħla minn 25 mg/kg/jum ta' cannabidiol, meta mqabbla ma' 9% fil-pazjenti li kienu qed jieħdu l-plaċebo

Tnaqqis fil-piż

Cannabidiol jista' jikkawża telf ta' piż tal-ġisem jew jikkawża tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.4). F' pazjenti b'LGS, DS, u TSC, it-tnaqqis fil-piż deher li kien relatata mad-doža, b'21% tal-pazjenti fuq cannabidiol 20 jew 25 mg/kg/jum ikollhom tnaqqis fil-piż ta' $\geq 5\%$ meta mqabbla ma' 7% fil-pazjenti fuq cannabidiol 10 mg/kg/jum. F'xi każijiet, it-tnaqqis fil-piż kien irrapportat bħala avveniment avvers (ara Tabella 3 hawn fuq). Tnaqqis fl-apptit u telf ta' piż jistgħu jirriżultaw f'żieda fit-tul kemm kemm imnaqqsa.

Dijarea

Cannabidiol jista' jikkawża dijarea relatata mad-doža. Fi provi kkontrollati f'LGS u DS, il-frekwenza ta' dijarea kienet ta' 13% f'pazjenti li kienu qed jieħcievu 10 mg/kg/jum ta' cannabidiol u ta' 21% f'pazjenti li kienu qed jieħcievu 20 mg/kg/jum ta' cannabidiol, meta mqabbla ma' 10% f'pazjenti li kienu qed jieħcievu l-plaċebo. Fi prova kkontrollata għal TSC, il-frekwenza ta' dijarea kienet ta' 31% f'pazjenti li kienu qed jieħcievu 25 mg/kg/jum ta' cannabidiol u ta' 56% f'pazjenti li kienu qed jieħcievu doža oħħla minn 25 mg/kg/jum ta' cannabidiol, meta mqabbla ma' 25% f'pazjenti li kienu qed jieħcievu l-plaċebo.

Fil-provi kliniči, id-dijarea tipikament feġġet fi żmien l-ewwel 6 ġimħat tat-trattament b'cannabidiol. Iż-żmien medjan ta' kemm damet id-dijarea kien 8 ijiem. Id-dijarea wasslet għal tnaqqis fid-doża ta' cannabidiol f'10% tal-pazjenti, interruzzjoni temporanja tad-doża f'1% tal-pazjenti u twaqqif permanenti fi 2% tal-pazjenti.

Anormalitajiet ematoloġići

Cannabidiol jista' jikkawża tnaqqis fl-emoglobina u fl-ematokrit. F' pazjenti b'LGS, DS u TSC, it-naqqis medju fl-emoglobina mil-linja baži sat-tmiem tat-trattament kien -0.36 g/dL f'pazjenti ttrattati b'cannabidiol li kien qed jircieu 10, 20, jew 25 mg/kg/jum. Kien ukoll osservat tnaqqis korrispondenti fl-ematokrit, b'bidla medja ta' -1.3% f'pazjenti ttrattati b'cannabidiol.

Sebħha u għoxrin fil-mija (27%) ta' pazjenti b'LGS u DS ittrattati b'cannabidiol u 38% ta' pazjenti b'TSC ittrattati b'cannabidiol (25 mg/kg/jum). żviluppaw anemja ġidha definita mil-laboratorju matul l-istudju (definita bhala konċentrazzjoni tal-emoglobina normali fil-linja baži) b'valur irrappurtat inqas mil-limitu aktar baxx tan-normal f'punt ta' żmien sussegwenti).

Żieda fil-kreatinina fid-demm

Cannabidiol jista' jikkawża żidiet fil-livelli tal-kreatinina fis-serum. Il-mekkaniżmu għadu ma ġiex stabbilit. Fi studji kkontrollati f'adulti b'saħħithom u f'pazjenti b'LGS, DS u TSC, kienet osservata żieda fil-kreatinina fis-serum ta' madwar 10% fl-ewwel ġimħtejnejn ta' meta jinbeda cannabidiol. Iż-żieda kienet riversibbli f'adulti b'saħħithom. Ir-riversibilità ma ġietx evalwata fi studji dwar l-LGS, DS jew TSC.

Pnewmonja

Ġew osservati avvenimenti ta' pnewmonja fi provi kkontrollati b'cannabidiol f'pazjenti b'LGS, DS, jew TSC, inkluži 6% tal-pazjenti ttrattati b'cannabidiol meta mqabbel ma' 1% tal-pazjenti li kien qed jircieu plaċebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-esperjenza b'doži oħla mid-doża terapeutika rakkodata hija limitata. Dijarea ħafifa u ngħas kienet rrappurtati f'individwi adulti b'saħħithom li kienet jieħdu doża waħda ta' 6 000 mg; din hija ekwivalenti għal doża ta' oħla minn 85 mg/kg għal adulti ta' 70 kg. Dawn ir-reazzjonijiet avversi fiequ meta tlesta l-istudju.

Immaniġġar ta' doża eċċessiva

F'avveniment ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandu jiġi osservat u jingħata trattament sintomatiku xieraq, inkluż monitoraġġ ta' sinjal vitali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapeutika: antiepilettici, antiepilettici oħra; Kodiċi ATC: N03AX24

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmi preċiżi li bihom cannabidiol ježerċita l-effetti antikonvulsivi tiegħu fil-bnedmin mhumiex magħrufa. Cannabidiol ma ježerċitax l-effett antikonvulživ tiegħu permezz ta' interazzjoni ma' riċetturi tal-cannabinoid. Cannabidiol inaqqas l-iper-eċċitabbiltà newronali permezz tal-modulazzjoni tal-kalċju intraċellulari minn ġol-kanali tar-riċettur 55 imwaħħal mal-proteina G (GPR55, *G protein-coupled receptor 55*) u r-riċettur transitorju potenzjali vanilloid 1 (TRPV-1, *transient receptor potential vanilloid 1*), kif ukoll il-modulazzjoni tas-sinjal medjat mill-adenosine permezz ta' inibizzjoni tat-tlugħ ta adenosine cellulari permezz tat-trasportatur 1 nukleosid ekwilibrattiv (ENT-1, *equilibrative nucleoside transporter 1*).

Effetti farmakodinamici

Fil-pazjenti, hemm effett antikonvulsanti addittiv potenzjali mill-interazzjoni farmakokinetika bi-direzzjonal bejn cannabidiol u clobazam, li jwassal għal żidiet fil-livelli li jiċċirkolaw tal-metaboliti attivi rispettivi tagħhom, 7-OH-CBD (bejn wieħed u ieħor 1.5 darbiet aktar) u N-CLB (bejn wieħed u ieħor 3 darbiet aktar) (ara sezzjonijiet 4.5, 5.1 u 5.2).

Effikaċja klinika

Terapija aġġuntiva f'pazjenti bis-sindrome ta' Lennox-Gastaut (LGS, Lennox-Gastaut syndrome)
L-effikaċja ta' cannabidiol għat-terapija aġġuntiva tal-aċċessjonijiet assoċjati mas-sindrome ta' Lennox-Gastaut (LGS) kienet evalwata f'żewġ studji paralleli, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo (GWPCARE3 u GWPCARE4). Kull studju kien jikkonsisti minn perjodu fil-linjal bażi ta' 4 ġimġħat, perjodu ta' titrażżjoni ta' ġimaginej u perjodu ta' manteniment ta' 12-il ġimġha. L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet 15-il sena u 94% kien qed jieħdu żewġ AEDs jew aktar fl-istess hin (cAEDs, *concomitant AEDs*) matul il-prova. Il-cAEDs użati bl-aktar mod komuni (> 25% tal-pazjenti) fiz-żewġ provi kienu valproate, clobazam, lamotrigine, levetiracetam, u rufinamide. Madwar 50% tal-pazjenti kien qed jieħdu clobazam fl-istess hin. Mill-pazjenti li ma kinux qed jieħdu clobazam, il-maġgoranza kien hadu fil-passat u sussegwentement waqqfu t-trattament bi clobazam.

Il-punt ta' tniem primarju kien il-bidla perċentwali mil-linjal bażi f'aċċessjonijiet atoniċi għal 28 jum matul il-perjodu ta' trattament għal grupp ta' cannabidiol meta mqabbel mal-plaċebo. Aċċessjonijiet atoniċi kien definiti bhala atoniċi, toniċi, jew attakki toniċi kloniċi li wasslu jew setgħu jwasslu għal waqgħa jew korriġment. Il-punti ta' tniem sekondarji kienu l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom mill-inqas tnaqqis ta' 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet atoniċi, il-bidla perċentwali mil-linjal bażi fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet, u Impressjoni Globali tal-Bidla tal-Individwu/Persuna li Tieħu Hsieb il-Pazjent fl-ahħar żjara.

Kien mwettqa analiżiċċiżiet tas-sottogruppi fuq fatturi multipli, inkluż cAEDs. Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogruppi ta' pazjenti ttrattati bi clobazam meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati mingħajr clobazam, indikaw li hemm incertezza statistika residwali fir-rigward tal-effett tat-trattament b'cannabidiol f'pazjenti li ma jkunux qed jieħdu clobazam. F'din il-popolazzjoni, l-effikaċja ma ġietx iddeterminata.

Tabella 4 tiġbor fil-qosor il-punt ta' tniem primarju tat-tnaqqis perċentwali mil-linjal bażi f'aċċessjonijiet atoniċi (drop seizures) u l-kejl sekondarju ewljeni ta' proporzjon ta' pazjenti li kellhom mill-inqas tnaqqis ta' 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet atoniċi, kif ukoll ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogruppi għal dawn il-kejl tar-riżultati f'pazjenti ttrattati bi clobazam konkomitanti.

Tabella 4: Kejl tar-riżultati primarji u sekondarji ewlenin ta' $\geq 50\%$ persuni li wrew rispons u analizi tas-sottogruppi fi studji ta' LGS

		Globali	N	Sottogrupp bi clobazam	N
AĆĆESSJONIJIET ATONIČI GHAL 28 JUM					
Tnaqqis perċentwali mil-linja baži^a					
GWPCARE3	Plačebo	17.2%	76	22.7%	37
	10 mg/kg/jum	37.2%	73	45.6%	37
	20 mg/kg/jum	41.9%	76	64.3%	36
GWPCARE4	Plačebo	21.8%	85	30.7%	42
	20 mg/kg/jum	43.9%	86	62.4%	42
Differenza jew tnaqqis perċentwali meta mqabbel mal-plačebo (95% CI), valur-p^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/jum	19.2 (7.7, 31.2) p = 0.0016		29.6% (2.4%, 49.2%) p = 0.0355 ^c	
	20 mg/kg/jum	21.6 (6.7, 34.8) p = 0.0047		53.8% (35.7%, 66.8%) p < 0.0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/jum	17.2 (4.1, 30.3) p = 0.0135		45.7% (27.0%, 59.6%) p < 0.0001 ^c	
$\geq 50\%$ TNAQQIS FL-AĆĆESSJONIJIET ATONIČI (ANALIZI TAL-PERSUNI LI WREW RISPONS)					
Perċentwali ta' $\geq 50\%$ persuni li wrew rispons, valur-p^d					
GWPCARE3	Plačebo	14.5%	76	21.6%	37
	10 mg/kg/jum	35.6%	73	40.5%	37
	20 mg/kg/jum	p = 0.0030 39.5% p = 0.0006	76	p = 0.0584 ^c 55.6% p = 0.0021 ^c	36
GWPCARE4	Plačebo	23.5%	85	28.6%	42
	20 mg/kg/jum	44.2% p = 0.0043	86	54.8% p = 0.0140 ^c	42

CI = 95% intervall tal-kunfidenza.

^aId-data għall-popolazzjoni globali hija pprezentata bħala tnaqqis perċentwali medjan mil-linja baži. Id-data għas-sottogrupp bi clobazam hija pprezentata bħala tnaqqis perċentwali mil-linja baži li ġie stmat minn analizi ta' rigressjoni binomjali negattiva.

^b Id-data globali hija pprezentata bħala differenza medjana stmatu u valur-p minn test

klassifikazzjoni-somma (rank-sum) ta' Wilcoxon. Id-data għas-sottogrupp bi clobazam hija stmatu minn analizi ta' rigressjoni binomjali negattiva.

^c Valur-p nominali.

^d Il-Valur-p globali huwa bbażat fuq test ta' Cochran-Mantel-Haenszel; il-valuri-p nominali għas-sottogruppi clobazam huma bbażati fuq analizi tar-rigressjoni logistika

Kejl tar-riżultati sekondarji addizzjonali fis-sottogrupp ta' pazjenti trattati bi clobazam konkomitanti Cannabidiol kien assocċjat ma' żieda fil-perċentwali ta' individwi li kellhom tnaqqis ta' 75% jew aktar fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet atoniċi matul il-perjodu ta' trattament f'kull prova (11% 10 mg/kg/jum cannabidiol, 31% sa 36% 20 mg/kg/jum cannabidiol, 3% sa 7% plačebo).

F'kull prova, il-pazjenti li rċivew cannabidiol kellhom tnaqqis perċentwali medjan akbar fl-aċċessjonijiet totali meta mqabbel ma' plačebo (53% 10 mg/kg/jum, 64% sa 66% 20 mg/kg/jum, 25% għal kull grupp tal-plačebo; p = 0.0025 għal 10 mg/kg/jum u p < 0.0001 għal kull grupp ta' 20 mg/kg/jum kontra plačebo).

Kien irappurtat aktar titjib fil-kundizzjoni globali, kif imkejjel mill-punteggi tal-Impressjoni Globali tal-Bidla (Global Impression of Change) mill-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti u mill-pazjenti fl-ahhar żjara, biż-żeewġ doži ta' cannabidiol (76% fuq 10 mg/kg/jum, 80% għal kull grupp fuq 20 mg/kg/jum, 31% sa 46% fuq plaċebo; $p = 0.0005$ għal 10 mg/kg/jum u $p < 0.0001$ u 0.0003 għal 20 mg/kg/jum kontra plaċebo).

Meta mqabbel mal plaċebo, cannabidiol kien assoċjat ma' żieda fin-numru ta' ġranet mingħajr aċċessjonijiet atoniċi matul il-perjodu tat-trattament f'kull prova; ekwivalenti għal 3.3 jiem f'kull 28 jum (10 mg/kg/jum) u 5.5 sa 7.6 jiem f'kull 28 jum (20 mg/kg/jum).

Terapija aġġuntiva f'pazjenti bis-sindrome ta' Dravet

L-effikaċja ta' cannabidiol għat-terapija aġġuntiva tal-aċċessjonijiet assoċjati mas-sindrome ta' Dravet kienet evalwata f'żewġ studji paralleli, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo (GWPCARE2 u GWPCARE1). Kull studju kien jikkonsisti minn perjodu fil-linjal bażi ta' 4 ġimngħat, perjodu ta' titrazzjoni ta' ġimxha tħalli u perjodu ta' manteniment ta' 12-il ġimngħa. L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet 9 snin u 94% kien qed jieħdu żewġ cAEDs jew aktar matul il-prova. Il-cAEDs użati bl-aktar mod komuni ($> 25\%$ tal-pazjenti) fiż-żewġ provi kienu valproate, clobazam, stiripentol, u levetiracetam. Madwar 65% tal-pazjenti kien qed jieħdu clobazam fl-istess hin. Mill-pazjenti li ma kinux qed jieħdu clobazam, il-maġgoranza kien hadu fil-passat u sussegwentement waqqfu t-trattament bi clobazam.

Il-punt ta' tmiem primarju kien bidla fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet konvulzivi matul il-perjodu ta' trattament (Jum 1 sat-tmiem tal-perjodu li jista' jiġi evalwat) meta mqabbel mal-linja bażi (GWPCARE2) u mal-bidla percēntwali medja mil-linja bażi fl-aċċessjonijiet konvulzivi għal 28 jum matul il-perjodu ta' trattament (GWPCARE1) ghall-gruppi ta' cannabidiol meta mqabbel mal-plaċebo. L-aċċessjonijiet konvulzivi kienu definiti bħala aċċessjonijiet atoniċi, toniċi, klonici u toniċi-klonici. Il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin għal GWPCARE2 kien l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tnaqqis ta' mill-inqas 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet konvulzivi, il-bidla fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet, u Impressjoni Globali tal-Bidla tal-Individwu/Persuna li Tieħu Ħsieb il-Pazjent fl-ahhar żjara. Il-punt ta' tmiem sekondarju ewleni għal GWPCARE1 kien il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' mill-inqas 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet konvulzivi.

Kien mwettqa analiżi jiet tas-sottogruppi fuq fatturi multipli, inkluż cAEDs. Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogruppi ta' pazjenti ttrattati bi clobazam meta mqabbha ma' pazjenti ttrattati mingħajr clobazam, indikaw li hemm incertezza statistika residwali fir-rigward tal-effett tat-trattament b'cannabidiol f'pazjenti li ma jkunux qed jieħdu clobazam. F'din il-popolazzjoni, l-effikaċja ma' għietx iddeterminata.

Tabella 5 tiġib fil-qosor il-punt ta' tmiem primarju tat-naqqis percēntwali mil-linja bażi f' aċċessjonijiet konvulzivi u l-kejl sekondarju ewleni ta' proporzjon ta' pazjenti li kellhom mill-inqas tnaqqis ta' 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet konvulzivi, kif ukoll ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogruppi għal dawn il-kejl tar-riżultati f'pazjenti ttrattati bi clobazam konkomitanti.

Tabella 5: Kejl tar-riżultati primarji u sekondarji ewlenin ta' $\geq 50\%$ persuni li wrew rispons u analizi tas-sottogruppi fi studji ta' DS

		Globali	N	Sottogrupp bi clobazam	N
AĆĆESSJONIJIET KONVULŻIVI GHAL 28 JUM					
Tnaqqis perċentwali mil-linja baži^a					
GWPCARE2	Plačebo	26.9%	65	37.6%	41
	10 mg/kg/jum	48.7%	66	60.9%	45
	20 mg/kg/jum	45.7%	67	56.8%	40
GWPCARE1	Plačebo	13.3%	59	18.9%	38
	20 mg/kg/jum	38.9%	61	53.6%	40
Differenza jew tnaqqis perċentwali meta mqabbel mal-plačebo (95% CI), valur-p^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/jum	29.8% (8.4%, 46.2%) $p = 0.0095$		37.4% (13.9%, 54.5%) $p=0.0042^c$	
	20 mg/kg/jum	25.7% (2.9%, 43.2%) $p = 0.0299$		30.8% (3.6%, 50.4%) $p=0.0297^c$	
GWPCARE1	20 mg/kg/jum	22.8 (5.4, 41.1) $p = 0.0123$		42.8% (17.4%, 60.4%) $p=0.0032^c$	
$\geq 50\%$ TNAQQIS FL-AĆĆESSJONIJIET KONVULŻIVI (ANALIŻI TAL-PERSUNI LI WREW RISPOSNS)					
Perċentwali ta' $\geq 50\%$ persuni li wrew rispons, valur-p^d					
GWPCARE2	Plačebo	26.2%	65	36.6%	41
	10 mg/kg/jum	43.9% $p = 0.0332$	66	55.6% $p = 0.0623^c$	45
	20 mg/kg/jum	49.3% $p = 0.0069$	67	62.5% $p = 0.0130^c$	40
GWPCARE1	Plačebo	27.1%	59	23.7%	38
	20 mg/kg/jum	42.6% $p = 0.0784$	61	47.5% $p = 0.0382^c$	40

CI = 95% intervall tal-kunfidenza.

^aGħall-istudju GWPCARE1, id-data globali hija pprezentata bħala tnaqqis perċentwali medjan mil-linja baži. Id-data għall-istudju GWPCARE2 u għas-sottogrupp bi clobazam hija pprezentata bħala tnaqqis perċentwali mil-linja baži li ġie stmat minn analiżi ta' rigressjoni binomjali negattiva.

^bGħall-istudju GWPCARE1, id-data globali hija pprezentata bħala differenza medjana stmata u valur-p minn test klassifikazzjoni-somma (rank-sum) ta' Wilcoxon. Id-data għall-istudju GWPCARE2 u għas-sottogrupp bi clobazam hija stmata minn analiżi ta' rigressjoni binomjali negattiva.

^c Valur-p nominali

^d Il-Valur-p globali huwa bbażat fuq test ta' Cochran-Mantel-Haenszel; il-valur-p nominali għas-sottogrupp bi clobazam huwa bbażati fuq analiżi tar-rigressjoni logistika

Kejl tar-riżultati sekondarji addizzjonali fis-sottogrupp ta' pazjenti trattati bi clobazam konkomitanti Cannabidiol kien assocċjat ma' żieda fil-perċentwali ta' individwi li kellhom tnaqqis ta' 75% jew aktar fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet konvulżivi matul il-perjodu ta' trattament f'kull prova (36% 10 mg/kg/jum cannabidiol, 25% għal kull grupp ta' 20 mg/kg/jum cannabidiol, 10% sa 13% plačebo).

F'kull prova, il-pazjenti li rċivew cannabidiol kellhom tnaqqis perċentwali akbar fl-aċċessjonijiet totali meta mqabbel ma' plačebo (66% 10 mg/kg/jum, 54% sa 58% 20 mg/kg/jum, 27% sa 41% plačebo; $p = 0.0003$ għal 10 mg/kg/jum u $p = 0.0341$ u 0.0211 għal 20 mg/kg/jum kontra plačebo).

Kien irappurtat aktar titjib fil-kundizzjoni globali, kif imkejjel mill-punteġġi tal-Impressjoni Globali tal-Bidla (Global Impression of Change) mill-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti u mill-pazjenti fl-aħħar żjara, biż-żeww dożi ta' cannabidiol (73% fuq 10 mg/kg/jum, 62% sa 77% fuq 20 mg/kg/jum, 30% sa

41% fuq plačebo; $p = 0.0009$ għal 10 mg/kg/jum u $p = 0.0018$ u 0.0136 għal 20 mg/kg/jum kontra plačebo).

Meta mqabbel ma' plačebo, cannabidiol kien assoċjat ma' żieda fin-numru ta' ġranet mingħajr aċċessjonijiet konvulżivi matul il-perjodu tat-trattament f'kull prova; ekwivalenti għal 2.7 jiem f'kull 28 jum (10 mg/kg/jum) u 1.3 sa 2.2 jiem f'kull 28 jum (20 mg/kg/jum).

Popolazzjoni adulta

Il-popolazzjoni DS fl-istudji GWPCARE2 u GWPCARE1 kienen fil-maġgoranza tagħha pazjenti pedjatriċi b'5 pazjenti adulti bis li kellhom 18-il sena (1.6%), u għalhekk inkisbet *data* limitata dwar l-effikaċċja u s-sigurtà għall-popolazzjoni adulta DS.

Rispons għad-doża

Peress li ma kien hemm l-ebda rispons għad-doża konsistenti bejn 10 mg/kg/jum u 20 mg/kg/jum fl-istudji ta' LGS u DS, fil-bidu cannabidiol għandu jiġi ttirrat għad-doża ta' manteniment rakkomandata ta' 10 mg/kg/jum (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti individwali, it-titrazzjoni sa doża massima ta' 20 mg/kg/jum tista' tiġi kkunsidrata, abbaži tal-benefiċċju-riskju (ara sezzjoni 4.2).

Data open-label

Fost iż-żewġ studji dwar LGS fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, 99.5% tal-pazjenti ($N = 366$) li lestew l-istudji ġew irregjistrati fl-istudju ta' estensjoni open-label (OLE - *open-label extension*) li jdum fit-tul (GWPCARE5). Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'LGS ittrattati bi clobazam konkomitanti għal 37 sa 48 ġimħa ($N = 168$), it-naqqis perċentwali medjan mil-linjal bażi fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet atoniċi kien ta' 71% matul Ĝimħa 1-12 ($N = 168$), li nżamm sa Ĝimħa 37-48 bi tnaqqis perċentwali medjan mil-linjal bażi fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet atoniċi ta' 62%.

Fost iż-żewġ studji dwar DS fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, 97.7% tal-pazjenti ($N = 315$) li lestew l-istudji ġew irregjistrati fi GWPCARE5. Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'DS ittrattati bi clobazam konkomitanti għal 37 sa 48 ġimħa ($N = 148$), it-naqqis perċentwali medjan mil-linjal bażi fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet konvulżivi kien ta' 64% matul Ĝimħa 1-12 ($N = 148$), li nżamm sa Ĝimħa 37-48 bi tnaqqis perċentwali medjan mil-linjal bażi fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet konvulżivi ta' 58%.

Terapija aġġuntiva f'pazjenti b'kumpless ta' sklerozi tuberuża (TSC)

L-effikaċċja ta' cannabidiol (25 u 50 mg/kg/jum) għat-terapija aġġuntiva tal-aċċessjonijiet assoċjati mat-TSC kienet evalwata fi studju ta' gruppi paralleli, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plačebo (GWPCARE6). L-istudju kien jikkonsisti minn perjodu fil-linjal bażi ta' 4 ġimħat, perjodu ta' titrazzjoni ta' 4 ġimħat u perjodu ta' manteniment ta' 12-il ġimħa (trattament ta' 16-il ġimħa u perjodu ta' evalwazzjoni primarja).

L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet 14-il sena u l-pazjenti kollha kien qed jieħdu AED wieħed jew aktar fl-istess hin (cAEDs - *concomitant AEDs*) matul l-istudju. Is-cAEDs użati bl-aktar mod komuni ($> 25\%$ tal-pazjenti) kien valproate (45%), vigabatrin (33%), levetiracetam (29%), u clobazam (27%).

Il-punt ta' tniem primarju kien il-bidla fin-numru ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC matul il-perjodu tat-trattament (manteniment u titrazzjoni) mqabbel mal-linjal bażi għall-Grupp ta' cannabidiol meta mqabbel mal-plačebo. Aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC kien definiti bhala aċċessjonijiet fokali tal-moviment mingħajr indeboliment tas-sensi jew tal-konoxxenza; aċċessjonijiet fokali b'indeboliment tas-sensi jew tal-konoxxenza; aċċessjonijiet fokali li jevolvu f'aċċessjonijiet konvulżivi generalizzati bilaterali u aċċessjonijiet generalizzati (aċċessjonijiet toniċi-kloniċi, toniċi, kloniċi jew atoniċi). Il-punti ta' tniem sekondarji ewlenin kien l-proporzjon ta' pazjenti b'mill-inqas tnaqqis ta' 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati mat-TSC, Impressjoni Globali tal-Bidla tal-Individwu/Persuna li Tieħu Hsieb il-Pazjent (*Subject/Caregiver Global Impression of Change*) fl-ahħar żjara u bidla fil-perċentwali mil-linjal bażi fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet.

Cannabidiol 50 mg/kg/jum deher li kellu livell simili ta' tnaqqis fl-aċċessjonijiet daqs 25 mg/kg/jum. Minkejja dan, din id-doża kienet assoċjata ma' žieda fir-rata ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' 25 mg/kg/jum u għalhekk id-doża massima rakkodata hija ta' 25 mg/kg/jum.

Tabella 6 tiġib il-qosor il-punt ta' tniem primarju tat-tnaqqis perċentwali mil-linja baži f-aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC u l-kejl sekondarju ewljeni ta' proporzjon ta' pazjenti li kellhom mill-inqas tnaqqis ta' 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC għad-doża massima rakkodata ta' 25 mg/kg/jum.

Tabella 6: Kejl tar-riżultati primarji u sekondarji ewlenin ta' $\geq 50\%$ persuni li wrew rispons fl-istudju dwar it-TSC (popolazzjoni globali tal-pazjenti)

L-Istudju GWPCARE6		
	Cannabidiol 25 mg/kg/jum (n = 75)	Plaċebo (n = 76)
Punt ta' tniem primarju - tnaqqis perċentwali fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC^a		
<i>Aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC</i> % ta' tnaqqis mil-linja baži	48.6%	26.5%
<i>Tnaqqis perċentwali mqabbel mal-plaċebo</i> 95% CI valur-p	30.1% 13.9%, 43.3% 0.0009	
Punt ta' tniem sekondarju - $\geq 50\%$ TNAQQIS fl-aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC (ANALIŻI TAL-PERSUNI LI WREW RISPONS)		
Perċentwali ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$	36%	22.4%
valur-p ^b	0.0692	

CI = 95% intervall tal-kunfidenza (confidence interval).

^a Id-data ghall-istudju GWPCARE6 hija ppreżentata bħala tnaqqis perċentwali mil-linja baži li ġie stmat minn analiżi ta' rigressjoni binomjali negattiva.

^b Il-valur-p globali huwa bbażat fuq test ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

Analizjiet tas-sottogruppi bit-trattament b'clobazam u mingħajr clobazam

Fl-istudju GWPCARE6, 22.7% tal-pazjenti b'TSC fil-grupp ta' 25 mg/kg/jum u 32.9% fil-grupp ta' plaċebo kien qed jieħdu clobazam fl-istess waqt. Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogruppi bl-użu ta' clobazam urew effetti antikonvulsanti miżjudha għal cannabidiol fil-preżenza ta' clobazam.

Fis-sottogrupp ta' pazjenti li kien jingħataw trattament flimkien ma' clobazam, il-pazjenti li kien qed jirċieu cannabidiol 25 mg/kg/jum esperjenzaw tnaqqis ta' 61.1% mil-linja baži fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC meta mqabbla ma' tnaqqis ta' 27.1% fil-grupp tal-plaċebo, skont analiżi ta' rigressjoni binomjali negattiva. Meta mqabbel ma' plaċebo, cannabidiol kien assoċjat ma' tnaqqis ta' 46.6% (p nominali = 0.0025) fl-aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC (95% CI: 20.0%, 64.4%).

Fis-sottogrupp ta' pazjenti li ma kinux qed jingħataw trattament flimkien ma' clobazam, il-pazjenti li kien qed jirċieu cannabidiol 25 mg/kg/jum esperjenzaw tnaqqis ta' 44.4% mil-linja baži fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC meta mqabbla ma' tnaqqis ta' 26.2% fil-grupp tal-plaċebo, skont analiżi ta' rigressjoni binomjali negattiva. Meta mqabbel ma' plaċebo, cannabidiol kien assoċjat ma' tnaqqis ta' 24.7% (p nominali = 0.0242) fl-aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC (95% CI: 3.7%, 41.1%).

Kejl tar-riżultati sekondarji addizzjonalni għal cannabidiol 25 mg/kg/jum (popolazzjoni globali ta' pazjenti)

Cannabidiol kien assoċjat ma' żieda fil-perċentwali ta' individwi (16.0%) li esperjenzaw tnaqqis fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC ta' 75% jew aktar matul il-perjodu ta' trattament meta mqabbel mal-grupp ta' plaċebo (0%).

Il-pazjenti li kienu qed jirċievu cannabidiol esperjenzaw tnaqqis perċentwali fl-aċċessjonijiet totali (48.1%) meta mqabbla mal-plaċebo (26.9%).

Kienu rrappurtati l-punteġġi tal-Impressjoni Globali tal-Bidla (*Global Impression of Change*) mill-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti u mill-pazjenti fl-ahħar żjara. 68.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' cannabidiol kontra 39.5% fil-grupp ta' plaċebo esperjenzaw titjib.

Meta mqabbel mal-plaċebo, cannabidiol kien assoċjat ma' żieda fin-numru ta' ġranet mingħajr aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC matul il-perjodu tat-trattament, ewkvalenti għal 2.82 jiem f'kull 28 ġurnata.

L-effett ta' cannabidiol fuq spażmi infantili/epilettici assoċjati ma' TSC ma ġiex evalwat b'mod sħiħ.

Data open-label

Mill-201 pazjent li temmew l-istudju GWPCARE6, 99.0% (199 pazjent) ġew irregjistrati fl-istudju OLE. Id-doża modali medjana kienet 25 mg/kg/jum u l-perjodu ta' trattament medjan kien ta' 90 ġimħa (medda: 2.6-209 ġimħat). Fl-OLE, it-naqqis perċentwali medjan mil-linja baži tal-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC kien ta' 54% bejn Ġimħa 1-12 (N = 199), li baqa' sa Ġimħa 85-96 (N = 98), bi tnaqqis perċentwali medjan mil-linja baži tal-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC ta' 75%.

Abbuż

Fi studju potenzjali dwar l-abbuż fil-bnedmin, l-ghoti akut ta' cannabidiol lil adulti mhux dipendenti li jużaw il-mediċina b'mod rikreattiv fuq doži terapewtiċi u supraterapewtiċi pproduċa risponsi żgħar fuq kejl suġġettiv pozittiv bħal li Wieħed Issir Togħġibu l-Mediċina u Wieħed Jerga' Jieħu l-Mediċina. Meta mqabbel ma' dronabinol (THC sintetiku) u ma' alprazolam, cannabidiol għandu potenzjal ta' abbuż baxx.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenċija Ewropea ghall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'cannabidiol f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' LGS, DS u TSC (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-istudju GWPCARE6, li twettaq f'pazjenti b'TSC, kien jinkludi 8 itfal ta' bejn sena u sentejn minn fost il-gruppi kollha ta' trattament. Għalkemm id-data hi limitata, ġie osservat li l-effett tat-trattament u t-tollerabilità kienu simili għal dawk li ġew osservati f'pazjenti ta' sentejn u akbar, madankollu, l-effikaċċja, is-sigurta u l-farmakokinetika fi tfal ta' < sentejn ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Cannabidiol jidher malajr fil-plażma b'ħin għal biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' 2.5–5 sīgħat fl-istat fiss.

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss inkisbu fi żmien 2-4 ijiem ta' dožaġġ ta' darbejn kuljum abbażi tal-konċentrazzjonijiet ta' qabel id-doża (C_{trough}). Il-ksib rapidu ta' stat fiss huwa marbut

mal-profil ta' eliminazzjoni fuq diversi fažijiet tal-mediċina li fih l-eliminazzjoni terminali tirrappreżenta biss frazzjoni żgħira tat-tnejħiha tal-mediċina.

F'voluntiera f'saħħithom, l-ghoti flimkien ta' cannabidiol (750 jew 1 500 mg) ma' ikla b'ħafna xaham/b'ħafna kaloriji żied ir-rata u l-estent tal-assorbiment (żieda ta' 5 darbiet aktar fis-C_{max} u 4 darbiet aktar fl-AUC) u naqqas il-varjabbiltà totali tal-esponiment meta mqabbel mal-istat sajjem f'voluntiera b'saħħithom. Għalkemm l-effett huwa kemxejn iżgħar fil-każ ta' ikla b'livell baxx ta' xaham/livell baxx ta' kaloriji, iż-żieda fl-esponiment xorta hi notevoli (4 darbiet tas-C_{max}, 3 darbiet tal-AUC). Barra minn hekk, it-teħid ta' cannabidiol flimkien ma' halib bovin żied l-esponiment b'madwar 3 darbiet għas-C_{max} u 2.5 darbiet ghall-AUC. It-teħid ta' cannabidiol mal-alkoħol ikkawża wkoll żieda fl-esponiment ta' cannabidiol, b'AUC li kien 63% akbar.

Fil-provi kkontrollati fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ma kienx hemm restrizzjonijiet fir-rigward tal-ħin tat-teħid tad-doża ta' cannabidiol u l-ħin tal-ikel. Fil-pazjenti, intwera wkoll li ikla b'livell ġholi ta' xaham iż-żid il-bijodisponibilità ta' cannabidiol (3 darbiet aktar). Din iż-żieda kienet moderata meta l-istat tal-ikel ma kienx magħruf ghalkollox, jiġifieri żieda ta' 2.2 darbiet aktar tal-bijodisponibbiltà relativa.

Biex tiġi mminimizzata l-varjabbiltà fil-bijodisponibbiltà ta' cannabidiol fil-pazjent individwali, l-ghoti ta' cannabidiol għandu jiġi standardizzat f'relazzjoni mal-konsum tal-ikel inkluż dieta ketogenika (ikla b'ħafna xaham) jiġifieri, Epidyolex għandu jittieħed b'mod konsistenti mal-ikel jew fuq stonku vojt. Meta jittieħed mal-ikel, ikel b'kompożizzjoni simili għandu jiġi kkunsidrat, jekk dan ikun possibbi.

Distribuzzjoni

In vitro, > 94% ta' cannabidiol u tal-metaboliti tiegħu ta' faži 1 kien marbuta mal-proteina tal-plaźma b'irbit preferenzjali mal-albumina fis-serum tal-bniedem.

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti wara dožaġġ orali kien għoli f'voluntiera b'saħħithom b'valuri ta' 20 963 L sa 42 849 L u akbar mill-ilma totali tal-ġisem, li jindika distribuzzjoni b'mod mifrux ta' cannabidiol.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Il-half-life ta' cannabidiol fil-plaźma kienet ta' 56-61 siegħa wara dožaġġ ta' darbtejn kuljum għal 7 ijiem f'voluntiera b'saħħithom.

Metabolizmu

Cannabidiol jiġi metabolizzat b'mod estensiv mill-fwied permezz tal-enzimi ta' CYP450 u l-enzimi ta' UGT. L-iżoformi ta' CYP450 maġġuri responsabbi għall-metabolizmu ta' faži I ta' cannabidiol huma CYP2C19 u CYP3A4. L-iżoformi ta' UGT responsabbi għall-konjugazzjoni ta' faži II ta' cannabidiol huma UGT1A7, UGT1A9 u UGT2B7.

Studji f'individwi b'saħħithom urew li ma kien hemm l-ebda differenzi kbar fl-esponenti fil-plaźma għal cannabidiol fil-metabolizzaturi intermedji u ultra-rapidi ta' CYP2C19 meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

Il-metabolizzaturi ta' faži I identifikati fl-assaġġi *in vitro* standard kienu 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD, u 6-OH-CBD (metabolit minuri li jiċċirkola).

Wara dožaġġ multiplu b'cannabidiol, il-metabolit 7-OH-CBD (attiv f'mudell tal-aċċessjonijiet ta' qabel l-użu kliniku) jiċċirkola fil-plaźma umana f'konċentrazzjonijiet fil-plaźma aktar baxxi minn dawk tal-mediċina principali cannabidiol (~ 40% tal-esponiment għal CBD) abbażi tal-AUC.

Eliminazzjoni

It-tnejħija ta' cannabidiol mill-plažma wara doža waħda ta' 1 500 mg ta' cannabidiol hija ta' madwar 1 111 L/siegha. Cannabidiol huwa primarjament eliminat mill-metabolizmu fil-fwied u l-imsaren, u eliminat fl-ippurgar, bit-tnejħija renali tal-mediċina primarja bħala passaġġ minuri.

Cannabidiol ma jinteraġġix mat-trasportaturi maġġuri renali u tal-fwied b'mod li x'aktarx iwassal għal interazzjonijiet rilevanti bejn mediċina u oħra.

Linearità

Is-C_{max} u l-AUC ta' cannabidiol huma vicin li jkunu proporzjoni għad-doža fuq il-medda tad-doža terapewtika (10-25 mg/kg/jum). Wara doža wieħed, l-esponent fuq il-medda ta' 750-6 000 mg jiżid b'mod li jkun inqas proporzjoni għad-doža, li jindika li l-assorbiment ta' cannabidiol jista' jiġi saturat. Doža multiplu f'pazjenti b'TSC indika wkoll li l-assorbiment jista' jiġi saturat f'doži 'il fuq minn 25 mg/kg/jum.

Il-farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti specjali

L-effetti tal-età, il-piż tal-ġisem, is-sess tal-persuna u r-razza

L-analiżi farmakokinetika fuq il-popolazzjoni wrew li ma kien hemm l-ebda effetti klinikament rilevanti tal-età, il-piż tal-ġisem, is-sess tal-persuna u r-razza fuq l-esponenti għal cannabidiol.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' cannabidiol ma ġietx studjata f'individwi li kellhom > 74 sena.

Pazjenti pedjatriċi

Il-farmakokinetika ta' cannabidiol ma ġietx studjata f'pazjenti pedjatriċi li kellhom < sentejn.

Numru żgħir ta' pazjenti li kellhom < sentejn b'epilessija (inklużi TSC, LGS u DS) li tirreżist t-trattament ġew esposti għal cannabidiol fi provi kliniči u fi programm ta' aċċess estiż.

Indeboliment renali

Ma kienu osservati l-ebda effetti fuq is-C_{max} jew l-AUC ta' cannabidiol wara għoti ta' doža waħda ta' cannabidiol 200 mg f'individwi b'indeboliment renali ħafif (CLcr 50 sa 80 mL/min), moderat (CLcr 30 sa < 50 mL/min), jew sever (CLcr < 30 mL/min) meta mqabbel mal-pazjenti b'funzjoni renali normali (CLcr > 80 mL/min). Il-pazjenti b'mard tal-kliewi li jinsab fl-ahħar stadju ma gewx studjati.

Indeboliment epatiku

Ma kienu osservati l-ebda effetti fuq cannabidiol jew fuq l-esponenti għall-metabolit wara l-għoti ta' doža waħda ta' cannabidiol 200 mg f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif.

L-individwi b'indeboliment epatiku moderat jew sever urew konċentrazzjonijiet ta' cannabidiol fil-plažma ogħla (madwar 2.5-5.2 darbiet aktar mill-AUC meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom b'funzjoni epatika normali). Cannabidiol għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever. Hija rakkomandata doža tal-bidu aktar baxxa f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever. It-titazzjoni tad-doža għandha ssir kif muri fid-dettall fis-sezzjoni 4.2.

Relazzjoni(-jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

F'LGS

F'pazjenti b'LGS, l-immudellar farmakokinetiku farmakodinamiku (PK/PD - pharmacokinetic pharmacodynamic) tal-popolazzjoni indikat il-preżenza ta' relazzjoni bejn l-esponenti u l-effikaċċja għall-probabilità li jinkiseb tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet atoniċi fil-medda tad-doža t-testjata ta' cannabidiol (0 [plaċċebo], 10 u 20 mg/kg/jum). Kien hemm korrelazzjoni pozittiva sinifikanti bejn l-AUC derivata ta' cannabidiol u l-probabilità ta' rispons ta' $\geq 50\%$. L-analiżi tar-rata

ta' dawk li rrispondew uriet ukoll korrelazzjoni fir-relazzjoni ta' bejn l-esponiment u r-rispons ghall-metabolit attiv ta' cannabidiol (7-OH-CBD). L-analiżi PK/PD uriet ukoll li l-esponimenti sistemiċi għal cannabidiol kieno wkoll ikkorrelati ma' xi avvenimenti avversi jiġifieri żieda fil-livelli ta' ALT, żieda fil-livelli ta' AST, dijarea, għeja, GGT, telf ta' aptit, raxx, u nghas (ara sezzjoni 4.8). Clobazam (analizi separata) kien kovarjant sinifikanti li kkawża l-probabilità ta' żieda fil-GGT, li jonqos it-telf ta' aptit, u żieda fin-nghas.

F'TSC

F'pazjenti b'TSC, m'hemm l-ebda relazzjoni ta' bejn l-esponiment u r-rispons abbaži tal-punti ta' tmiem tal-effikaċċja, minħabba li d-doži li ġew evalwati huma fil-parti l-gholja tar-relazzjoni bejn id-doža u r-rispons. Minkejja dan, ġiet determinata relazzjoni ta' bejn l-esponiment u r-rispons ghall-metabolit 7-OH-CBD f'relazzjoni ma' żieda fl-AST. Ma ġew identifikati l-ebda relazzjonijiet PK/PD oħra ma' punti ta' tmiem tas-sigurtà għal CBD u l-metaboliti tiegħu.

Studji oħrajn dwar l-interazzjoni medicinali

Evalwazzjoni in vitro ta' interazzjoni medicinali

Cannabidiol huwa sottostrat għal CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 u UGT2B7.

Data in vitro tissuġġerixxi li cannabidiol huwa inibitur ta' attivită ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 u UGT2B7 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Il-metabolit 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) huwa inibitur tal-attivită *in vitro* medjata minn UGT1A1, UGT1A4 u UGT1A6, *in vitro* f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Cannabidiol jindući l-espressjoni mRNA ta' CYP1A2 u CYP2B6 *in vitro* f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Studju *in vivo* bil-kaffeina wera li cannabidiol ma jinduċix CYP1A2 *in vivo*.

Cannabidiol u l-metabolit 7-OH-CBD ma jinteraġixx mat-trasportaturi tal-assorbiment renali jew epatiċi maġġuri, u għalhekk mhux probabbli li jwasslu għal interazzjonijiet bejn medicina u oħra: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 u OATP1B3. Cannabidiol mhux sottostrat għal jew inibitur tat-trasportatori tal-assorbiment tal-mohħiġ OATP1A2 u OATP2B1. *In vitro*, cannabidiol u 7-OH-CBD mhumiex sottostrati għal jew inibituri ta' trasportaturi tal-effluss P-gp/MDR1, BCRP jew BSEP. *Data in vivo* b'everolimus turi li cannabidiol jista' jaffettwa l-effluss medjat minn P-gp fl-intestini (ara sezzjoni 4.5), iżda fuq il-baži ta' studju *in vivo* ta' midazolam, cannabidiol ma inibixxiex u ma induċiex CYP3A4. Il-metabolit 7-COOH-CBD huwa sottostrat ta' P-gp/MDR1 u għandu l-potenzjal li jinibixxi BCRP, OATP1B3, u OAT3.

Evalwazzjoni in vivo ta' interazzjoni medicinali

Studji dwar l-interazzjoni medicinali b'AEDs

L-interazzjonijiet potenzjali bejn cannabidiol (750 mg darbtejn kuljum f'voluntiera b'saħħithom u 20 mg/kg/jum fil-pazjenti) u AEDs oħra kieno investigati fi studji dwar l-interazzjoni medicinali f'voluntiera b'saħħithom u fil-pazjenti, u f'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-konċentrazzjonijiet tal-medicina fil-plażma minn studji kkontrollati bil-pazjent fit-trattament ta' pazjenti b'LGS.

Il-kombinazzjoni ta' cannabidiol ma' clobazam ikkawżat židiet fil-livell tal-esponiment ghall-metabolit attiv N-desmethylclobazam, mingħajr l-ebda effett fuq il-livelli ta' clobazam. Għalkemm l-esponiment għal cannabidiol ma kienx affettwat b'mod notevoli bl-użu ta' clobazam, il-livelli ta' metabolit attiv, 7-OH-CBD, kieno elevati b'din il-kombinazzjoni. Għalhekk, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doža ta' cannabidiol jew clobazam.

L-ghoti ta' cannabidiol flimkien ma' everolimus wassal għal żieda fl-esponiment għal everolimus. Għalhekk, jistgħu jkunu meħtieġa l-aġġustamenti fid-doža u l-monitoraġġ terapewtiku tal-medicina għal everolimus meta everolimus u cannabidiol jintużaw fl-istess ħin.

L-interazzjonijiet *in vivo* ta' clobazam, everolimus u AEDs oħra li jingħataw fl-istess ħin huma miġbura fil-qosor fit-tabella t'hawn taħt.

Tabella 7: L-interazzjonijiet mediċinali bejn cannabidiol u mediċini kontra l-epilessija li jingħataw fl-istess hin

AED fl-istess hin	Influwenza ta' AED fuq cannabidiol	Influwenza ta' cannabidiol fuq AED
Clobazam	L-ebda effett fuq il-livelli ta' cannabidiol. L-interazzjoni rrizultat f'żieda fl-esponiment tal-metabolit attiv 7-OH-CBD fi studji HV*. ^a	L-ebda effett fuq il-livelli ta' clobazam. L-interazzjoni rrizultat f'żieda ta' madwar 3 darbiet aktar fl-esponiment tal-metabolit N-desmethylclobazam. ^b
Valproate	L-ebda effett fuq CBD jew il-metaboliti tiegħu.	L-ebda effett fuq l-esponiment ta' valproic acid jew l-esponiment ghall-metabolit magħruf bħala epatossiku 2-propyl-4-pentenoic acid (4-ene-VPA).
Stiripentol	L-ebda effett fuq il-livelli ta' cannabidiol. L-interazzjoni rrizultat fi tnaqqis (madwar 30%) fis-C _{max} u fl-AUC tal-metabolit attiv 7-OH-CBD fi provi li twettqu f'HV* u f'pazjenti b'epilessija.	L-interazzjoni rrizultat f'żieda ta' madwar 28% fis-C _{max} u żieda ta' 55% fl-AUC fi studju f'HV* u židiet ta' 17% fis-C _{max} u ta' 30% fl-AUC fil-pazjenti.
Everolimus	L-effett ta' everolimus fuq cannabidiol ma ġiex evalwat.	L-ghoti ta' cannabidiol (12.5 mg/kg darbejn kuljum) flimkien ma' everolimus (5 mg) irriżulta f'żieda ta' madwar 2.5 darbiet aktar fl-esponiment ta' everolimus kemm fis-C _{max} u kemm fl-AUC fi studju f'HV*.

^a židiet medji ta' 47% fl-AUC u ta' 73% fis-C_{max}.

^b ibbażati fuq is-C_{max} u l-AUC.

*HV = Healthy Volunteers (Voluntiera b'Saħħithom).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Mutaġenicità u karċinoġenicità

Fi studju dwar il-karċinoġenicità fil-ġrieden, l-ghoti orali ta' Epidyolex (0 [ilmr], 0 [vettura], 30, 100, jew 300 mg/kg/jum) għal sentejn żied l-inċidenza tal-adenomi epatoċċellulari benevoli fid-doži kollha t-testjati fil-ġrieden irġiel u fl-ogħla doża t-testjata fil-ġrieden nisa. Fl-ogħla doża evalwata, l-esponimenti tal-plażma (AUC) fil-ġrieden kienu madwar 7 darbiet ikbar mill-esponiment antiċipat fil-bnedmin f'doża ta' 25 mg/kg/jum.

Ma twettaqx studju tal-potenzjal karċinoġeniku ta' cannabidiol fil-firien.

Studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni ma identifikawx attività mutaġenika jew klastoġenika.

Tossiċità riproduttiva

Ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa jew fuq il-prestazzjoni riproduttiva fil-firien b'doži li jaslu sa 250 mg/kg/jum (madwar 34 darba aktar mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*) b'doża ta' 25 mg/kg/jum).

L-istudju dwar l-iżvilupp embrijo-fetali (EFD, embryo-foetal development) li sar fil-fniek evalwa doži ta' 50, 80 jew 125 mg/kg/jum. Il-livell tad-doża ta' 125 mg/kg/jum wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u židiet fil-varjazzjonijiet strutturali tal-fetu assoċjati ma' tħalli materni.

L-esponimenti fil-plażma tal-omm għal cannabidiol fil-livell tal-ebda effett avvers osservat (NOAEL,

no observed-adverse-effect-level) għat-tossicità tal-iżvilupp embrijofetali fil-fniek kien anqas minn dawk fil-bnedmin f'doża ta' 25 mg/kg/jum.

Fil-firien, l-istudju EFD evalwa doži ta' 75, 150, jew 250 mg/kg/jum. Il-mortalità embrijofetali kienet osservata fid-doża għolja, u ma kien hemm l-ebda effetti relatati mat-trattament fuq it-telf tal-impjantazzjoni fid-doži baxxi jew tan-nofs. In-NOAEL kien assoċjat mal-esponenti fil-plażma materni (AUC) b'madwar 9 darbiet aktar mill-esponenti anticipat fil-bnedmin f'doża ta' 25 mg/kg/jum.

Twettaq studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid f'firien b'doži ta' 75, 150, jew 250 mg/kg/jum. Kien osservati tnaqqis fit-tkabbir, dewmien fil-maturazzjoni sesswali, bidliet fl-imġiba (tnaqqis fl-attività), u effetti avversi fuq l-iżvilupp tal-organu riproduttiv tar-raġel (testikoli żgħar fil-wild adult) u l-fertility fil-wild b'doži ta' ≥ 150 mg/kg/jum. In-NOAEL kien assoċjat ma' esponenti għal cannabidiol fil-plażma tal-omm ta' madwar 5 darbiet aktar milli fil-bniedem f'doża ta' 25 mg/kg/jum.

Tossicità fil-firien żgħażagħ

F'firien żgħażagħ, l-ghot i ta' cannabidiol għal 10 ġimġħat (doži li jingħataw taħt il-ġilda ta' 0 jew 15 mg/kg fil-jiem ta' wara t-twelid [PNDs, *postnatal days*] 4-6 segwit mill-ghoti mill-ħalq ta' 0, 100, 150, or 250 mg/kg fil-jiem ta' wara t-twelid 7-77) irriżulta f'żieda fil-piż tal-ġisem, dewmien fil-maturazzjoni sesswali tal-irġiel, effetti newrokomportamentali, żieda fid-densità minerali fl-ġħadam, u vakwolazzjoni fl-epatoċita tal-fwied. Ma ġiet stabbilita l-ebda doża mingħajr effett. L-iktar doża baxxa li tikkawża tossicità tal-iżvilupp fil-firien żgħażagħ (15 mg/kg taħt il-ġilda/100 mg/kg mill-ħalq) kienet assoċjata ma' esponenti ta' cannabidiol (AUC) ta' madwar 8 darbiet aktar dawk fil-bniedem b'doži ta' 25 mg/kg/jum.

Fi studju ieħor, cannabidiol ingħata lil firien żgħażagħ f'doži mill-jiem ta' wara t-twelid 4-21 (bħala injezzjoni taħt il-ġilda) u f'doži mill-jiem ta' wara t-twelid 22-50 (bħala injezzjoni ġol-vina). Kien stabbilit NOAEL ta' 15 mg/kg/jum.

Abbuż

Studji fl-animali relatati mal-abbuż juru li cannabidiol ma jipproduċix risponsi ta' mgħiba simili għal cannabinoid, li jinkludu generalizzazzjoni għal delta-9-tetrahydrocannabinol (THC, *tetrahydrocannabinol*) fi studju ta' diskriminazzjoni tal-mediċina. Barra minn hekk, cannabidiol ma jipproduċix għoti lilek innifsek fl-animali, li jindika li ma jipproduċix effetti gratifikanti.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Żejt tal-ġulġlien raffinat
Anhydrous ethanol
Sucralose (E955)
Togħma tal-frawli (inkluż benzyl alcohol)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

2 snin.

Uža fi żmien 12-il ġimġha wara li tiftaħ il-flixkun l-ewwel darba.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediciinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih

Flixkun tal-ħġieġ ambra (tip III) b'tapp li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u għatu bil-kamin li juri sinjali tat-tbagħbis (polypropylene).

Huma disponibbli d-daqṣijiet tal-pakkett li ġejjin għal Epidyolex 100 mg/mL soluzzjoni orali:

100 mL (1 × 100 mL flixkun) b'2 × 5 mL u 2 × 1 mL siringi tal-ħalq għad-dožagg ikkalibrati (planġer tal-HDPE u bettija tal-polypropylene) u żewġ adapters tal-fliexken (LDPE).

300 mL (3 × 100 mL fliexken) b'2 × 5 mL u 2 × 1 mL siringi tal-ħalq għad-dožagg ikkalibrati (planġer tal-HDPE u bettija tal-polypropylene) u tliet adapters tal-fliexken (LDPE).

Is-siringi ta' 5 mL huma gradwati f'inkrementi ta' 0.1 mL u s-siringi ta' 1 mL huma gradwati f'inkrementi ta' 0.05 mL.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqṣijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar ieħor

Tubi nażogastric magħmul mis-silikon, b'tul ta' aktar minn 50 cm u massimu ta' 125 cm u dijametru ta' aktar minn 5 FR u massimu ta' 12 FR, jistgħu jintużaw. Tubi nażogastric magħmul mis-silikon, li jkunu 50 cm jew iqsar u b'dijametru ta' 5 FR jew inqas għandhom jiġu evitati. Tubi gastric magħmul mis-silikon, b'tul ta' 0.8 sa 4 cm u dijametru ta' 12 FR sa 24 FR, jistgħu jintużaw. Tubi magħmul minn polyvinyl chloride u polyurethane m'għandhomx jintużaw.

Wara l-ghoti, it-tubu enterali li jgħaddi l-ikel minnu għandu jitlaħlaħ ta' mill-inqas darba b'ilma f'temperatura ambientali. Jekk ikun qed jingħata aktar minn prodott mediciinali wieħed, it-tubu għandu jitlaħlaħ bejn kull prodott mediciinali. Huwa rrakkomandat li l-volum tat-thahlih ikun madwar 5 darbiet aktar mill-volum tal-ipprajmjarr tat-tubu (b'minimu ta' 3 mL għall-iqsar/idjaq tubi sa massimu ta' 20 mL għall-itwal/l-ikbar tubi). Il-volum tat-thahlih jista' jkollu bżonn jinbidel f'pazjenti b'restrizzjonijiet ta' fluwidu.

Tubi enterali b'konnessjonijiet ENFit® jeħtiegu l-użu ta' siringi ENFit kompatibbli u adapters tal-flixkun. Biex tiġi massimizzata l-preċiżjoni tad-doża, għandhom jintużaw siringi ta' 1 mL għal doži ta' ≤ 1 mL.

Kull fdal tal-prodott mediciinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligjiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/19/1389/001

EU/19/1389/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2019

Data tal-aħħar tiġid: 26 ta' Lulju 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

07/2024

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV
TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi għall-hruġ tal-lott

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU

Prodott mediciinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediciinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenċija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni gdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra

Soluzzjoni orali – Kartuna li fiha 100 mL (1 x 100 mL flixkun) soluzzjoni orali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Epidyolex 100 mg/mL soluzzjoni orali
cannabidiol

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' soluzzjoni orali ta' fih 100 mg ta' cannabidiol.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fih žejt tal-ġulġien raffinat, ethanol u komponenti tat-togħma tal-frawli (inkluż benzyl alcohol).

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali

Flixkun wieħed ta' 100 mL

Żewġ siringi orali ta' 1 mL b'adapter tal-flixkun

Żewġ siringi orali ta' 5 mL b'adapter tal-flixkun

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Armi l-parti mhux użata 12-il ġimgħa wara li tiflħu għall-ewwel darba.

Data tal-ewwel ftuħ:

____ / ____ / ____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/19/1389/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

epidyolex

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra

Soluzzjoni orali – Kartuna li fiha 300 mL (3 x 100 mL fliexken) soluzzjoni orali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Epidyolex 100 mg/mL soluzzjoni orali
cannabidiol

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 100 mg ta' cannabidiol.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fih žejt tal-ġulġien raffinat, ethanol u komponenti tat-togħma tal-frawli (inkluż benzyl alcohol).

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali
3 × 100 mL fliexken
Żewġ siringi orali ta' 1 mL b'adapter tal-flixkun
Żewġ siringi orali ta' 5 mL b'żewġ adapters tal-fliexken

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Armi l-parti mhux użata 12-il ġimgħa wara li tiflħu għall-ewwel darba.
Data tal-ewwel ftuħ:

____ / ____ / ____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/19/1389/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

epidyolex

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett li Jmiss Mal-Prodott
FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Epidyolex 100 mg/mL soluzzjoni orali
cannabidiol

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' soluzzjoni orali ta' fih 100 mg ta' cannabidiol.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fih žejt tal-ġulġien raffinat, ethanol u komponenti tat-togħma tal-frawli (inkluż benzyl alcohol).

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

100 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Armi l-parti mhux użata 12-il ġimġha wara li tifħu għall-ewwel darba.

Data tal-ewwel ftuħ:

____ / ____ / ____

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin 4

D04 E5W7

L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1389/001 (pakkett ta' 1 × 100 mL flixkun)

EU/1/19/1389/002 (pakkett ta' 3 × 100 mL fliexken)

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Epidyolex 100 mg/mL soluzzjoni orali cannabidiol

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma int jew il-pazjent tibdew tieħdu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik jew għall-pazjent.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Epidyolex u għalxiex jintuża
2. X'għandkom tkunu tafu int jew il-pazjent qabel ma tieħdu Epidyolex
3. Kif inti jew il-pazjent għandkom tieħdu Epidyolex
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Epidyolex
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Epidyolex u għalxiex jintuża

Epidyolex fih cannabidiol, mediċina li tista' tintuża biex tittratta l-epilessija, kundizzjoni fejn persuna jkollha aċċessjonijiet jew attakki ta' epilessija.

Epidyolex jintuża flimkien ma' clobazam jew ma' clobazam u mediċini oħra kontra l-epilessija biex jiġi ttrattati aċċessjonijiet li jseħħu b'żewġ kundizzjonijiet rari, imsejha sindrome ta' Dravet u sindrome ta' Lennox-Gastaut. Jista' jintuża f'adulti, adolexxenti u tfal li jkollhom mill-inqas sentejn.

Epidyolex jintuża anke flimkien ma' mediċini oħra kontra l-epilessija biex jiġi ttrattati aċċessjonijiet li jseħħu b'disturb ġenitiku msejjah kumpless ta' skleroži tuberuża (*TSC - tuberous sclerosis complex*). Jista' jintuża f'adulti, adolexxenti u tfal li jkollhom mill-inqas sentejn.

2. X'għandkom tkunu tafu int jew il-pazjent qabel ma tieħdu Epidyolex

Tiħux Epidyolex

- jekk inti allerġiku għal cannabidiol jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li għandek certu riżultati ta' testijiet tad-demm tal-fwied anormali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din Epidyolex jew matul it-trattament jekk:

- għandek jew kellek problemi tal-fwied, għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża ta' Epidyolex jew jista' jiddeċiedi li Epidyolex mhux adattat għalik.
It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demm biex jiċċekkja il-fwied tiegħek qabel ma tibda tieħu din il-mediċina u matul it-trattament, għax Epidyolex jista' jikkawża problemi tal-fwied. Jekk il-fwied tiegħek mhux qed jaħdem kif suppost, jista' jkun hemm bżonn li jitwaqqaf it-trattament tiegħek.

- jekk tinnota bidliet mhux tas-soltu fil-burdati jew fl-imġiba tiegħek jew ikollok ħsibijiet li tweġġa' jew toqtol lilek innifsek. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mur l-ishtar immedjatament** (ara sezzjoni 4).
- Epidyolex jista' jqabbdek in-nġħas. Issuqx, thaddimx magni, jew tiħux sehem f'attivitajiet li jeħtieġ li tkun allert jew ikollok kontroll tajjeb, bħal li ssuq ir-rota sakemm tkun taf kif qed jaffettwak Epidyolex.
- tieqaf tieħu Epidyolex f'daqqa (ara sezzjoni 3).
- jekk ikollok aċċessjonijiet aktar frekwenti, jew jekk tesperjenza aċċessjoni serja waqt li qed tieħu Epidyolex. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mur fi sptar immedjatament.**
- tesperjenza telf ta' piż jew ma tkunx tista' żżid fil-piż. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-piż tiegħek u jevalwa jekk it-trattament b'Epidyolex għandux jitkompli.

Tfal u adolexxenti

Epidyolex mhuwiex rakkommandat għall-użu fi tfal taħt l-età ta' sentejn.

Mediċini oħra u Epidyolex

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Jekk tieħu Epidyolex ma' certi mediċini oħra, dan jista' jikkawża effetti sekondarji, jaffettwa kif jaħdmu l-mediċini l-oħra, jew jaffettwa kif jaħdem Epidyolex. Tibdiex jew tiqafx tieħu mediċini oħra mingħajr ma tkellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Għid lit-tabib jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin, għax id-doża tiegħek jaf ikollha bżonn tigi aġġustata:

- mediċini oħra tal-epilessija, bħal carbamazepine, clobazam, lamotrigine, lorazepam, phenytoin, stiripentol u valproate, li jintużaw biex jittrattaw l-aċċessjonijiet
- mediċini oħra użati fit-trattament ta' TSC, inkluži everolimus jew tacrolimus
- mediċini li jintużaw biex jittrattaw rifluss gastriku (ħruq ta' stonku jew rigurġitazzjoni tal-aċċidu) bħal omeprazole
- mitotane (mediċina li tintużza biex tittratta tumuri fil-glandoli adrenali)
- morfina jew diflunisal (mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-ugħiġi)
- efavirenz (mediċina li tintużza biex tittratta l-HIV/AIDS)
- theophylline (mediċina li tintużza biex tittratta l-ażżma)
- kaffeina (mediċina għat-trabi li jkollhom bżonn għajnejha biex jieħdu n-nifs)
- propofol (anestetiku li jintużza għal nies li jkunu qed jagħmlu operazzjoni)
- simvastatin, fenofibrate, gemfibrozil, (mediċini li jintużaw biex inaqqsu l-kolesterol/lipidi)
- enzalutamide (mediċina li tittratta l-kanċer tal-prostata)
- bupropion (mediċina li tgħin biex twaqqaf it-tipjip jew biex tittratta l-obezità)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (mediċina li ġejja mill-ħnejjex li tintużza biex tittratta ansjetà ħafifa)
- mediċini biex jittrattaw infel-żonijiet batterjali bħal rifampin, clarithromycin u erythromycin

Epidyolex ma' ikel

Għandek dejjem tieħu Epidyolex skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek u b'mod konsistenti jew mal-ikel jew fuq stonku vojt, inkluż ikliet b'ħafna xaħam (bħal dieta ketoġenika). Jekk tieħu Epidyolex mal-ikel, għandu jittieħed ma' tip ta' ikel simili (eż. b'kontenut ta' xaħam simili), jekk dan ikun possibbli. (Ara wkoll Sezzjoni 3, Kif għandek tieħu Epidyolex).

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. M'għandekx tieħu Epidyolex waqt li tkun tqila ħlief jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li l-benefiċċċi huma akbar mir-riskji potenzjali.

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tieħu Epidyolex, għax x'aktarx Epidyolex ikun preżenti fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kellem lit-tabib tiegħek dwar is-sewqan, it-thaddim ta' magni jew meta t-tfal jagħmlu attivitajiet bħal sewqan tar-rota jew sport ieħor, għax inti jew il-pażjent tiegħek tistgħu tħossukom bi ngħas wara li tieħdu din il-mediċina. M'għandekx issuq, thaddem magni jew tieħu sehem f'attivitajiet li jeħtieġ li

tkun allert u jkollok kontroll tajeb, sakemm jiġi stabbilit li l-abilità tiegħek biex twettaq dawn l-attività jiet mhux affetwata.

Epidyolex fih żejt tal-ġulglien raffinat, alkoħol (ethanol), komponenti tat-togħma tal-frawli (inkluż benzyl alcohol).

Epidyolex fih żejt tal-ġulglien raffinat li rarament jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi severi.

Kull mL ta' Epidyolex fih 79 mg ta' ethanol ekwivalenti għal 10% v/v anhydrous ethanol, jiġifieri sa 691.3 mg f'kull doža waħda massima ta' Epidyolex (12.5 mg/kg) għal adult li jiżeen 70 kg (9.9 mg ethanol/kg). Għal adult li jkun jiżeen 70 kg, dan huwa ekwivalenti għal 17-il millilitru (mL) birra, jew 7 mL nbid f'kull doža. L-ammont żgħir ta' alkoħol f'din il-medicina mhux sejkollu effetti notevoli.

Din il-medicina fiha 0.0003 mg/mL ta' benzyl alcohol li hu ekwivalenti għal 0.0026 mg tad-doža massima ta' Epidyolex (Epidyolex 12.5 mg/kg f'kull doža għal adult li jiżeen 70 kg).

Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

Tużax għal aktar minn ġimħha fi tfal żgħar (inqas minn 3 snin), sakemm ma jingħatax parir mit-tabib jew mill-ispiżjar tiegħek.

Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir jekk inti tqila jew qed treddha'. Dan huwa minħabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jakkumulaw fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "acidoži metabolika - *metabolic acidosis*").

Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi. Dan huwa minħabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jakkumulaw fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "acidoži metabolika - *metabolic acidosis*").

3. Kif inti jew il-pazjent għandkom tieħdu Epidyolex

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Epidyolex huwa soluzzjoni orali (likwidu li għandu jinbela'). It-tabib u l-ispiżjar tiegħek se jgħidulek kemm għandek (numru ta' mL) tieħu Epidyolex kuljum, kemm-il darba għandek tieħdu kuljum u liema siringa għandek tuża għad-doža tiegħek (1 mL jew 5 mL).

It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doža skont il-piż tal-ġisem tiegħek. Tista' tibda fuq doža baxxa li t-tabib tiegħek iżid lekk b'mod gradwali maż-żmien. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk m'intix żgur mid-doža tiegħek jew jekk taħseb li d-doža tiegħek jista' jkollha bżonn tinbidel.

Jekk tieħu Epidyolex mal-ikel dan jista' jżid l-ammont tal-medicina li jassorbi ġismek. Kemm jista' jkun għandek tipprova tieħu Epidyolex b'mod konsistenti fir-rigward jew mal-ikel jew fuq stonku vojt, u skont ir-rutina ta' kuljum tiegħek, biex tieħu l-istess effett kull darba. Jekk tieħu Epidyolex mal-ikel, għandu jittieħed ma' tip ta' ikel simili (eż. b'kontenut ta' xaham simili), jekk dan ikun possibbli.

Jekk ikun meħtieġ, Epidyolex jista' jittieħed permezz ta' tubu nażogastriku jew tal-gastrostomija. It-tabib tiegħek se jagħtik istruzzjonijiet dwar kif tagħmel dan. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok problemi tal-fwied għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doža.

M'għandekx tnaqqas id-doža jew twaqqaf din il-medicina, hlief meta t-tabib jgħidlek biex tagħmel hekk.

Istruzzjonijiet għall-użu għal ġal-ħalq ta' Epidyolex

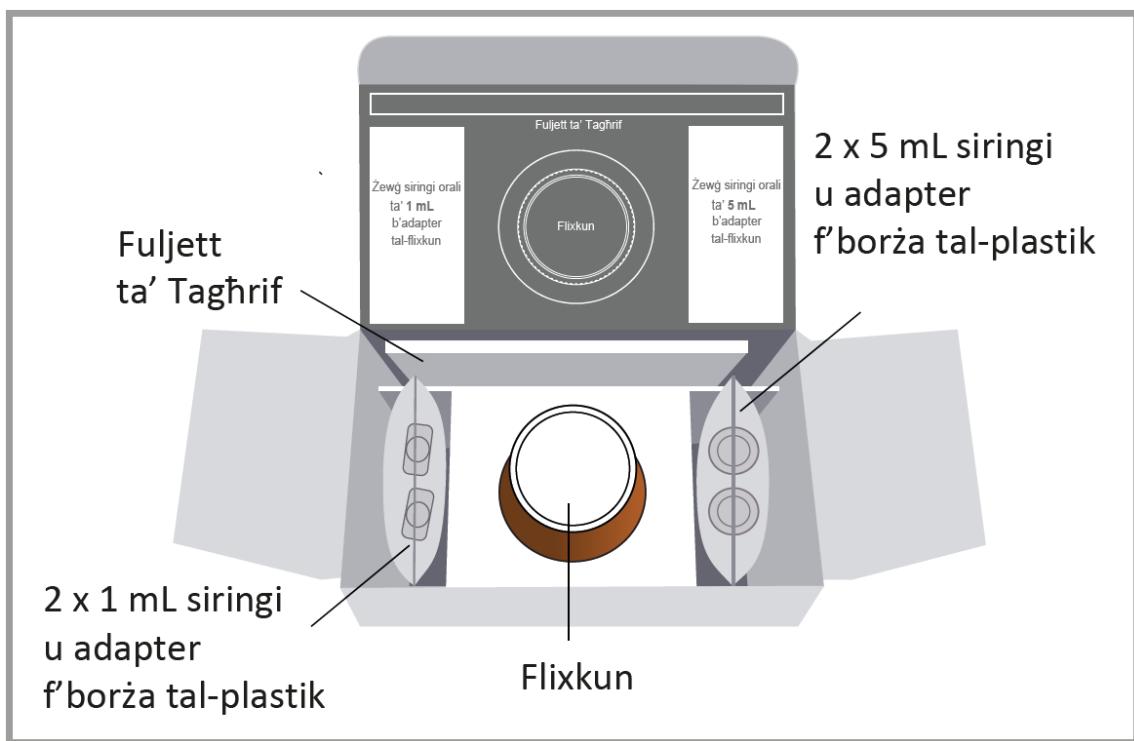
Il-pakkett ta' flixkun wieħed fih l-affarijiet li ġejjin:

- flixkun ta' soluzzjoni orali ta' Epidyolex
- borża tal-plastik li fiha żewġ siringi tal-ħalq ta' 1 mL u adapter tal-flixkun
- borża tal-plastik li fiha żewġ siringi tal-ħalq ta' 5 mL u adapter tal-flixkun

Il-pakkett ta' 3 fliexken fih l-affarijiet li ġejjin:

- tliet fliexken ta' soluzzjoni orali ta' Epidyolex
- borża tal-plastik li fiha żewġ siringi tal-ħalq ta' 1 mL u adapter tal-flixkun
- borża tal-plastik li fiha żewġ siringi tal-ħalq ta' 5 mL u żewġ adapters tal-fliexken

Siringa żejda ta' kull daqs hija pprovduta fil-pakkett f'każ li l-ewwel waħda tkun bil-ħsara jew tintilef. Ghall-pakkett ta' 3 fliexken, huma meħtieġa t-tliet adapters kollha miż-żewġ pakketti tas-siringi.

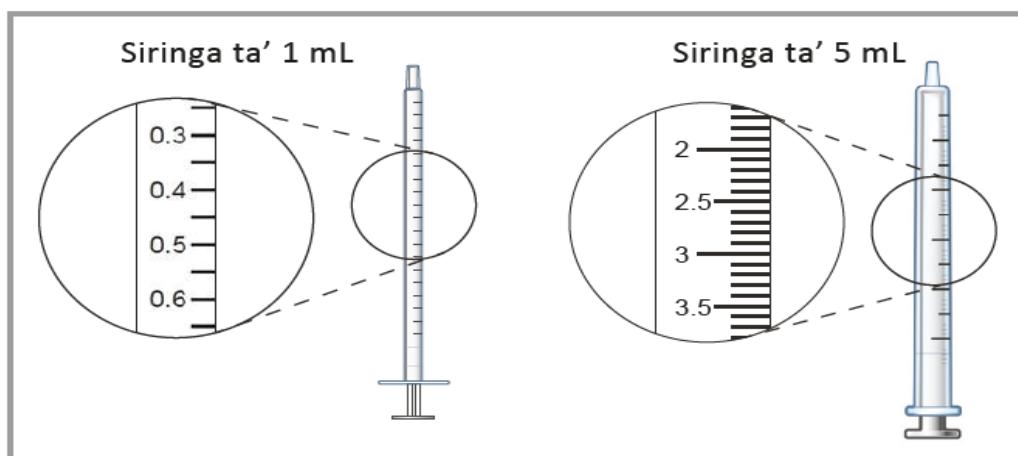


Din l-istampa t'hawn fuq hija għal għan illustrattiv biss.

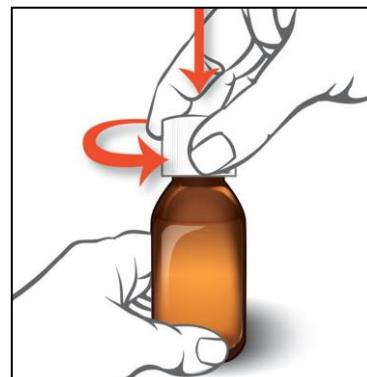
- Iftaħ il-borża li fiha s-siringa tal-ħalq it-tajba biex tkejjel id-doża tiegħek.
 - Jekk id-doża tiegħek hija ta' **1 mL (100 mg) jew inqas**, għandek tuża s-siringa iż-ġgħar ta' 1 mL.
 - Jekk id-doża tiegħek hija ta' **aktar minn 1 mL (100 mg)**, għandek tuża s-siringa akbar ta' 5 mL.
 - Jekk id-doża tiegħek hija ta' **aktar minn 5 mL (500 mg)**, għandek tuża s-siringa akbar ta' 5 mL għal aktar minn darba. F'dan il-każ, żomm kont ta' kemm-il darba tkun imlejt is-siringa (eż., billi timmarka kull doża ta' 5 mL, rispettivament) sabiex tieħu d-doża t-tajba.

Huwa importanti li tuża s-siringa tal-ħalq it-tajba biex tkejjel id-doża tiegħek. It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek se jgħidulek liema siringa għandek tuża skont id-doża li nghatħat riċetta għaliha.

Skont id-direzzjonijiet mit-tabib jew l-ispiżjar, il-borża li fiha s-siringi l-oħra u l-adapter għandha tintrema mill-pakkett sakemm it-tabib jew l-ispiżjar ma jgħidulekx iż-żewġ siringi sakemm tkun intlahqet l-ahhar doża tiegħek. Jekk tingħata riċetta għal pakkett ta' 3 fliexken, għandhom jinżammu t-tliet adapters kollha.



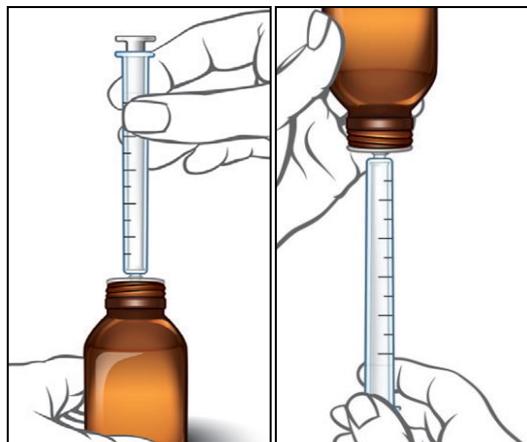
- Neħħi l-ġħatu fuq il-flixbun li ma jinfetahx mit-tfal billi timbotta l-ġħatu 'i isfel filwaqt li ddawwar l-ġħatu lejn ix-xellug.



- Imbotta l-adapter tal-flixkun b'mod sod fl-ghonq tal-flixkun u žgura li mdaħħal għal kollox. L-adapter jista' jinqala' u jikkawża sadd (wieħed jifga') jekk ma jkunx imdaħħal 'il ġewwa għal kollox.

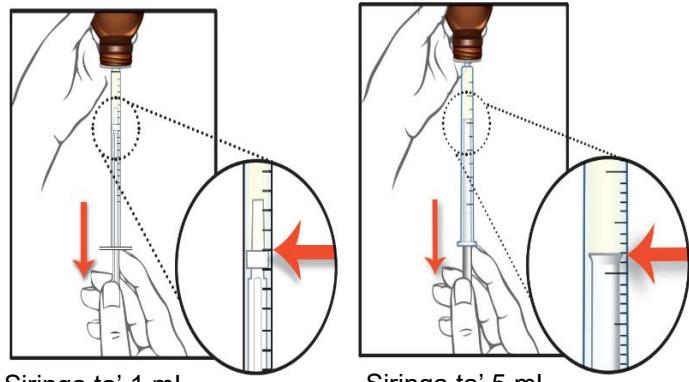


- Dahħal il-ponta tas-siringa tal-ħalq it-tajba għal kollox fl-adapter tal-flixkun, u bis-siringa tal-ħalq f'posta, dawwar il-flixkun rasu 'l-isfel.

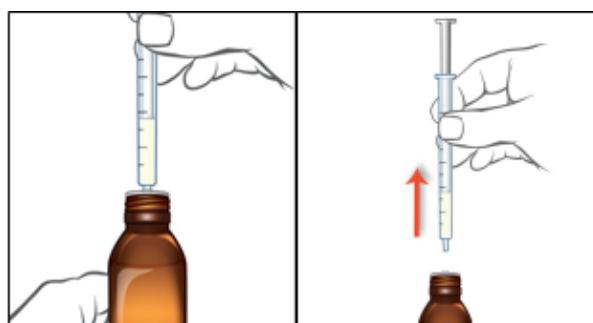


- Bil-mod iġbed il-planġer tas-siringa lura, sabiex il-volum (numru ta' mL) tas-soluzzjoni meħtieġ jingibed fis-siringa. Ĝib it-tarf tal-planġer bi dritt mal-marka tal-volum preskrift meħtieġ, kif muri fuq l-oppost.

Jekk ikun hemm bużżeeqa tal-arja fis-siringa, imbotta l-likwidu lura fil-flixkun filwaqt li żżomm il-flixkun rasu 'l-isfel, u rrepeti Pass 5 sakemm il-bużżeeqa ma tibqax tidher.

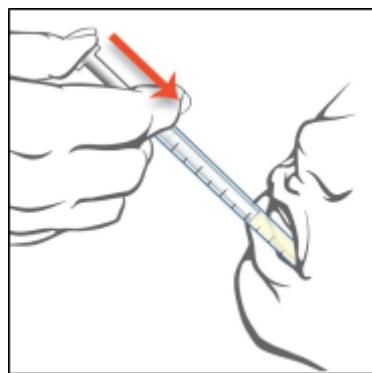


- Dawwar il-flixkun 'il fuq, u bil-galbu neħħi s-siringa tal-ħalq mill-adapter.



7. Poġgi l-ponta tas-siringa tal-ħalq fil-warda tal-wiċċ, u mbotta bil-mod il-planġer biex terhi l-mediċina. M'għandekx timbotta l-planġer bis-sahħha jew timmira l-mediċina għan-naħha ta' wara tal-ħalq jew il-gerżuma.

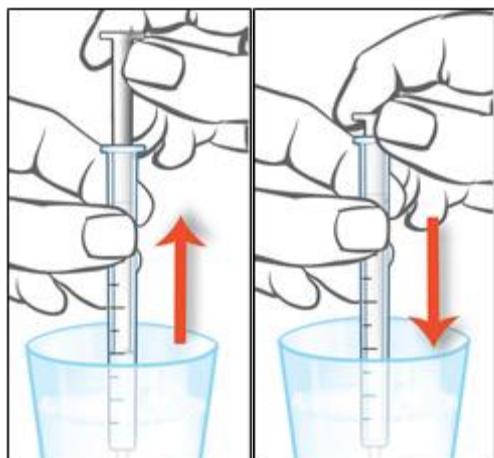
Jekk id-doża tkun aktar minn 5 mL, irrepeti Passi 4 sa 7 biex tagħti d-doża li jmiss billi tuża s-siringa tal-ħalq ta' 5 mL.



8. Erga' ssikka l-ġħatu li ma jinfetħax mit-tfal fuq il-flixkun, billi ddawwar l-ġħatu lejn il-lemin – m'għandekx bżonn tneħħi l-adapter tal-flixkun, għax l-ġħatu se jiffittja fuqu.



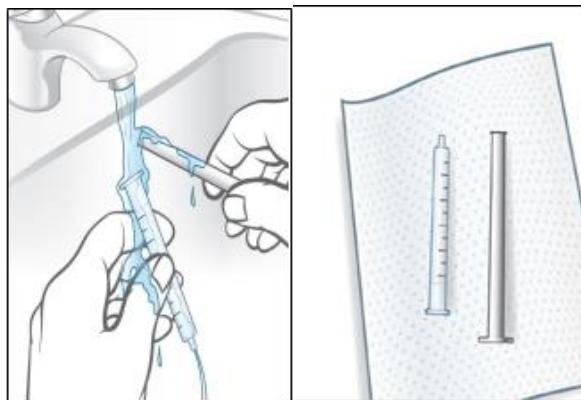
9. Imla kikkra b'ilma bis-sapun fietel u naddaf is-siringa tal-ħalq billi tiġbed l-ilma 'l-ġewwa u 'l barra billi tuża l-planġer.



10. Neħħi l-planger mill-bettija tas-siringa, u laħlaħ iż-żewġ partijiet taħt l-ilma tal-vit. Tpoggix is-siringa tal-ħalq fid-dishwasher.

Neħħi kull ilma miż-żewġ partijiet u ħallihom jinx fu fl-arja sakemm jerġgħu jintużaw. Żgura li s-siringa tal-ħalq tkun niexfa għal kollox qabel ma terġa' tužaha, għax inkella tista' ġgiegħel lis-soluzzjoni tidher imċajpra jekk jidhol xi ilma fil-flixkun.

Jekk is-soluzzjoni fil-flixxun issir imċajpra, mhux se jibdel kemm taħdem tajjeb. Kompli uż-a l-mediċina b'mod normali.



Jekk inti jew il-pazjent tiegħek tieħdu Epidyolex aktar milli suppost

Jekk inti stajt ħad Epdyolex aktar milli suppost, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament, jew ikkuntattja lill-eqreb dipartiment ta' emerġenza ta' sptar, u ħu l-mediċina miegħek.

Sinjali ta' li tkun ħad Epdyolex aktar milli suppost jinkludu dijarea u ngħas.

Jekk inti jew il-pazjent tiegħek tinsew tieħdu Epdyolex

Jekk tinsa tieħu doża, m'għandek tieħu doża dopja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Hu d-doża li jkun imiss fil-hin normali. Jekk tinsa tieħu ħafna doži, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek dwar id-doża korretta li għandek tieħu.

Jekk inti jew il-pazjent tiegħek tieqfu tieħdu Epdyolex

Tnaqqas id-doża jew tiqafx tieħu Epdyolex mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel. It-twaqqif f'daqqa ta' dan it-trattament jista' jżid l-ammont ta' aċċessjonijiet tiegħek. It-tabib se ji spjega kif tieqaf tieħu Epdyolex b'mod gradwali.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbi

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jkunu **serji hafna:**

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettaw aktar minn 1 minn kull 100 persuna):

- Livelli għolja ta' enzimi fil-fwied (żidiet fil-livelli tat-transaminases) li dehru f'testijiet tad-dem, li jistgħu jkunu sinjal ta' ħsara tal-fwied, ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Epdyolex.

Effetti sekondarji fejn il-frekwenza mhix magħrufa (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

- Persuni li jieħdu din il-mediċina jista' jkollhom ħsibijiet li jwegħġgħu jew joqtlu lilhom infushom. Jekk ikollhom dawn il-ħsibijiet fi kwalunkwe ħin, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jista' jkollok l-effetti sekondarji li ġejjin b'din il-mediċina. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- thossok imħeddel jew bi ngħas
- dijarea
- tnaqqis fl-apptit
- deni
- rimettar
- thossok għajjen

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 100 persuni):

- aċċessjonijiet
- tkun b'burdata ħażina (irritabbi, aggressiv)
- raxx
- nuqqas ta' enerġija
- soħħla
- pnewmonja
- telf ta' piż
- thossok imdardar
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen Epidyolex

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flikkun. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi ghall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Jekk tibqa' kwalunkwe soluzzjoni fil-flikkun għal aktar minn 12-il ġimħa wara li jkun infetaħ ghall-ewwel darba, m'għandekx tużaha.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-draña jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għaddekk tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fihi Epidyolex

- Is-sustanza attiva hi cannabidiol. Kull mL ta' soluzzjoni orali fihi 100 mg ta' cannabidiol.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma żejt tal-ġulġien raffinat, anhydrous ethanol, sucralose u toghma tal-frawli (inkluž benzyl alcohol) (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Epidyolex u l-kontenut tal-pakkett

Epidyolex hu soluzzjoni orali čara, bla kulur għal kulur isfar. Jiġi fi flikkun tal-ħgieg ambra li jkollu għatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal.

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin għal Epidyolex:

100 mL (1 × 100 mL flixkun) b'2 × 5 mL u 2 × 1 mL siringi tal-ħalq għad-dožaġġ ikkalibrati u żewġ adapters tal-fliexken.

300 mL (3 × 100 mL fliexken) b'2 × 5 mL u 2 × 1 mL siringi tal-ħalq għad-dožaġġ ikkalibrati u tliet adapters tal-fliexken.

Is-siringi ta' 5 mL huma gradwati f'inkrementi ta' 0.1 mL u s-siringi ta' 1 mL huma gradwati f'inkrementi ta' 0.05 mL.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort
L-Olanda
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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	

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' 04/2025.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediciċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.