ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epidyolex 100 mg/mL soluzzjoni orali

2. GĦAMLA 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-ġulġlien raffinat

0.0003 mg ta’ benzyl alcohol

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali

Soluzzjoni ċara, bla kulur jew ta’ kulur isfar

4. TAGĦRIF 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-kumpless ta’ skleroži tuberuża (TSC - *tuberous sclerosis complex*) għal pazjenti li jkollhom sentejn jew aktar.

4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Għal LGS u DS

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

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

Għal TSC

Id-doża rakkomandata tal-bidu ta' cannabidiol hija ta' 2.5 mg/kg li tittieħed darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum) għal ġimgħa waħda. Wara ġimgħa, id-doża għandha tiżdied għal doża 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 doża tista' tiżdied aktar f'inkrementi ta' kull ġimgħa ta' 2.5 mg/kg li jingħataw darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum) sa doża massima rakkomandata ta' 12.5 mg/kg/jum darbtejn kuljum (25 mg/kg/jum).

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

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

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet tad-doża

	LGS u DS	**TSC**
Doża tal-bidu – l-ewwel ġimgħa	2.5 mg/kg li tittieħed darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum)	
It-tieni ġimgħa	Doża ta' manteniment 5 mg/kg darbtejn kuljum (10 mg/kg/jum)	5 mg/kg darbtejn kuljum (10 mg/kg/jum)
Titrazzjoni addizzjonali kif xieraq (passi inkrimentali)	inkrimenti ta' kull ġimgħa ta' 2.5 mg/kg mogħtija darbtejn kuljum (5 mg/kg/jum)	
Doża massima rakkomandata	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-doża kkalkulata tkun 100 mg (1 mL) jew anqas, għandha tintuża s-siringa tal-ħalq iżgħar ta' 1 mL.
Jekk id-doża kkalkulata tkun aktar minn 100 mg (1 mL), għandha tintuża s-siringa tal-ħalq akbar ta' 5 mL.

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

Aġġustamenti fid-doża ta' prodotti mediċinali oħra li jintużaw flimkien ma' cannabidiol
Tabib li jkollu esperjenza fit-trattament ta' pazjenti li jkunu qed jingħataw mediċini konkomitanti kontra l-epilessija (AEDs, *antiepileptic drugs*) għandu jevalwa l-ħtieġa għal aġġustamenti fid-doża ta' cannabidiol jew tal-prodott(i) mediċinali konkomitanti biex jiġu mmaniġġjati interazzjonijiet bejn mediċina u oħra potenzjali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

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

Meta wieħed jinsa jieħu doża
F'każ li l-pazjent jinsa jieħu doża waħda jew aktar, m'għandhiex tittieħed doża oħra minflok id-dożi li nqabżu. Id-dożaġġ għandu jerġa' jibda skont l-iskeda tat-trattament li diġà teżisti. F'każ li l-pazjent jinsa jieħu d-dożi għal aktar minn 7 ijiem, għandha ssir it-titrazzjoni mill-ġdid tad-doża terapewtika.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani
Provi kliniċi 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 iżgħar.

Ġeneralment, l-għażla tad-doża għal pazjenti anzjani għandha ssir b'kawtela, normalment tibda fil-livell baxx tal-firxa tad-dożaġġ, li jirrifletti l-frekwenza akbar ta' funzjoni epatika, renali u kardijaka mnaqqsa, u tal-mard konkomitanti u terapija oħra fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.4 taħt korriment epatoċellulari u 5.2).

Indeboliment renali
Cannabidiol jista' jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever mingħajr aġġustament fid-doża (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 jeħtieġx aġġustament fid-doża 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 doża tal-bidu aktar baxxa f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever. It-titrazzjoni tad-doża għandha ssir kif muri fid-dettal fit-tabella hawn taħt.

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

Indeboliment epatiku	**Doża tal-bidu** **Għal LGS, DS u TSC**	**Doża ta' manteniment** **Għal LGS u DS**	**It-tieni ġimgħa** **Għal TSC**	**Doża massima rakkomandata** **Għal LGS u DS**	**Doża 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)*

*Dożi ogħla ta' cannabidiol jistgħu jiġu kkunsidrati f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever fejn il-benefiċċji potenzjali jegħlbu 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-effikaċja 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-effikaċja 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 pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali
L-ikel jista' jżid 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-għoti mill-ħalq huwa rakkomandat; madankollu, meta jkun meħtieġ, it-tubi nażogastriċi u tal-gastrostomija jistgħu jkunu metodi aċċettabbli għall-għoti 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 żidiet 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 għall-użu

Korriment epatoċellulari

Cannabidiol jista' jikkawża żidiet fil-livelli ta' transaminases tal-fwied (alanine aminotransferase [ALT] u/jew aspartate aminotransferase [AST])marbuta mad-doża (ara sezzjoni 4.8). Iż-żidiet 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 ħin.

Fil-provi kliniċi, il-maġġoranza ta' żidiet fil-livelli ta' ALT seħħew fil-pazjenti li kienu qed jieħdu valproate fl-istess ħin. L-użu fl-istess ħin ta' clobazam żied ukoll l-inċidenza taż-żidiet 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 żidiet fil-livelli ta' transaminases.

Il-fejqan taż-żidiet fil-livelli ta' transaminases seħħ mat-twaqqif ta' cannabidiol jew it-tnaqqis ta' cannabidiol u/jew l-użu ta' valproate fl-istess ħin f'madwar żewġ terzi tal-każijiet. F'madwar terz tal-każijiet, iż-żidiet 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' żidiet fil-livelli ta' transaminases meta kienu qed jieħdu cannabidiol. F'xi pazjenti, effett sinerġistiku tat-trattament fl-istess ħin b'valproate maż-żidiet fil-livelli ta' transaminases fil-linja bażi rriżulta f'riskju ogħla ta' żidiet fil-livelli ta' transaminases.

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

Monitoraġġ
Ġeneralment, iż-żidiet fil-livelli ta' transaminases ogħla minn 3 darbiet aktar l-ULN fil-preżenza ta' bilirubina elevata mingħajr spjegazzjoni alternattiva huma element importanti li jipprevedi korriment

tal-fwied sever. L-identifikazzjoni fil-bidu ta' żidiet fil-livelli ta' transaminases tista' tnaqqas ir-riskju ta' riżultat serju. Pazjenti b'żidiet fil-livelli ta' transaminases fil-linja bażi ogħla minn 3 darbiet aktar l-ULN, jew żidiet 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 regolarment wara jew kif klinikament indikat.

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

Monitoraġġ intensifikat
Pazjenti b'żidiet identifikati fil-livelli ta' ALT jew AST fil-linja bażi u pazjenti li qed jieħdu valproate għandu jkollhom livelli ta' transaminases fis-serum u ta' bilirubina totali miksuba wara ġimagħtejn, 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 iseħħu bidliet fid-doża ta' cannabidiol ogħla minn 10 mg/kg/jum jew bidliet fil-prodotti mediċinali (bidla fid-doża jew żidiet) li huma magħrufa li jkollhom impatt fuq il-fwied, din l-iskeda ta' monitoraġġ għandha terġa' tibda mill-ġdid.

Jekk pazjent jiżviluppa sinjali jew sintomi kliniċi 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'żidiet fil-livelli ta' transaminases ogħla minn 3 darbiet aktar l-ULN u fil-livelli ta' bilurubina ogħla minn darbtejn aktar l-ULN. Pazjenti b'żidiet sostnuti fil-livelli ta' transaminases ta' aktar minn 5 darbiet aktar l-ULN għandhom ukoll iwaqqfu it-trattament. Pazjenti b'żidiet fil-livell ta' transaminases fis-serum fit-tul għandhom jiġu evalwati għal kawżi oħra possibbli. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' kwalunkwe prodott mediċinali li jingħata flimkien u li magħruf li jaffettwa 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 ħin (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8). Depressanti oħra tas-CNS, inkluż alkoħol, jistgħu jsaħħu l-effett tan-ngħas u s-sedazzjoni.

Żieda fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet

Bħal b'mediċini kontra l-epilessija oħra, żieda klinikament rilevanti fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet tista' sseħħ matul it-trattament b'cannabidiol, li tista' tirrikjedi aġġustament fid-doża ta' cannabidiol u/jew AEDs mogħtija fl-istess ħin, jew twaqqif ta' cannabidiol, jekk il-benefiċċju mar-riskju jkun negattiv. Fil-provi kliniċi 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 ħsibijiet suwiċidali

Il-formazzjoni ta' ħsieb u mġiba biex jitwettaq suwiċidju ġew irrappurtati f'pazjenti 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 mġiba biex jitwettaq suwiċidju. Il-mekkaniżmu ta' dan riskju mhuwiex 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' ħsieb u mġiba biex jitwettaq suwiċidju, u għandu jiġi kkunsidrat trattament xieraq. Il-pazjenti u l-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku jekk jitfaċċaw sinjali ta' formazzjoni ta' ħsieb u mġiba biex jitwettaq suwiċidju.

Tnaqqis fl-piż

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Żejt tal-ġulġlien
Dan il-prodott mediċinali fih żejt tal-ġulġlien raffinat li jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi serji f'każijiet rari.

Benzyl alcohol
Dan il-prodott mediċinali 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 allerġiċi.
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 tossiċità (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 kinux inklużi fil-programm ta' żvilupp kliniku tat-TSC.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali 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, u St. John's wort, meta jingħataw fl-istess ħin 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-effettività ta' cannabidiol. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża.

Inibituri ta' UGT

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

il-UGTs. Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' cannabidiol u/jew tal-inibitur meta jingħataw flimkien.

Trattamenti bl-AED fl-istess ħin

Il-farmakokinetika ta' cannabidiol hija kumplessa u tista' tikkawża 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 mediċina u oħra b'AEDs konkomitanti oħra ġie evalwat f'voluntiera b'saħħithom u pazjenti b' epilessija għal clobazam, valproate, stiripentol u everolimus.

Clobazam
Meta cannabidiol u clobazam jingħataw flimkien, iseħħu interazzjonijiet tal-PK f'żewġ direzzjonijiet. Abbażi 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 medjat minn inibizzjoni ta' CYP2C19, mingħajr l-ebda effett fuq il-livelli ta' clobazam. Barra minn hekk, kien hemm żieda fl-esponiment għal 7-OH-CBD, u l-erja taħt il-kurva (AUC, *area under the curve*) tal-plażma tiegħu żdiedet b'47% (ara sezzjoni 5.2). Żieda fil-livelli sistemiċi ta' dawn is-sustanzi attivi tista' twassal għal effetti farmakoloġiċi msaħħa u għal żieda fir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina. L-użu fl-istess ħin ta' cannabidiol u clobazam iżid l-inċidenza tan-ngħas u sedazzjoni meta mqabbel ma' plaċebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). It-tnaqqis fid-doża ta' clobazam għandu jiġi kkunsidrat jekk jiġu esperjenzati n-ngħas 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 iseħħu żidiet klinikament sinifikanti fil-livell ta' transaminases, cannabidiol u/jew valproate mogħti 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-għoti fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali oħra tossiċi 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 ġietx studjata. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina.

Everolimus
L-għoti 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 oħrajn

Sottostrati sensittivi ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, u UGT2B7
Sottostrati sensittivi ta' CYP1A2
Data in vivo minn dożaġġ 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 waħedha. Din id-*data* tindika li cannabidiol huwa inibitur dgħajjef ta' CYP1A2. Jistgħu jiġu osservati żidiet 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 mmonitorjat mill-qrib għar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina.

Sottostrati sensittivi ta' CYP2B6
L-għoti flimkien ta' cannabidiol (7.5 mg/kg darbtejn kuljum) ma' doża waħda ta' bupropion (150 mg), sottostrat sensittiv ta' CYP2B6, naqqas l-esponiment għal bupropion b'19% għas-C_{max} u b'20% għall-AUC (meta mqabbel ma' bupropion mogħti waħdu), li jinsab fil-varjabbiltà osservata u għalhekk mhux klinikament sinifikanti. Mhux magħruf li jseħħu bidliet fl-esponimenti tas-sottostrati ta' CYP2B6 meta jintużaw flimkien ma' cannabidiol f'dożi ogħla minn 7.5 mg/kg darbtejn kuljum.

Sottostrati sensittivi ta' CYP2C8
Minħabba l-potenzjal għall-inibizzjoni tal-attività tal-enzimi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tas-sottostrati ta' CYP2C8, kif ikun klinikament xieraq, jekk ikun hemm reazzjonijiet avversi meta jingħataw flimkien ma' cannabidiol.

Sottostrati sensittivi ta' CYP2C9
L-għoti flimkien ta' cannabidiol (7.5 mg/kg darbtejn kuljum) ma' doża waħda ta' tolbutamide (500 mg), (sottostrat ta' CYP2C9 moderatament sensittiv), ma rriżultax f'bidliet fil-konċentrazzjoni ta' tolbutamide fil-plażma meta mqabbel ma' tolbutamide mogħti waħdu. C_{max} u AUC simili ta' tolbutamide huma mbassra b'dożaġġ fi stat fiss ta' cannabidiol (12.5 mg/kg darbtejn kuljum) meta jingħata flimkien ma' doża waħda ta' tolbutamide (500 mg), meta mqabbel ma' meta tolbutamide ngħata waħdu. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal mediċini li huma sottostrati ta' CYP2C9 (eż. phenytoin) meta jingħataw flimkien ma' cannabidiol.

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

Sottostrati sensittivi ta' UGT1A9
L-għoti flimkien ta' cannabidiol (7.5 mg/kg darbtejn kuljum) ma' doża waħda ta' mycophenolate mofetil (1 500 mg) żied l-esponiment għal mycophenolic acid (sottostrat sensittiv ta' UGT1A9) b'16% għal C_{max} u 35% għall-AUC. Hija mbassra żieda fl-esponiment għal mycophenolic acid b'9% għal C_{max} u 58% għall-AUC meta mycophenolate mofetil (1 500 mg) ingħata flimkien ma' dożaġġ fi stat fiss ta' cannabidiol (12.5 mg/kg darbtejn kuljum). Żidiet fil-konċentrazzjoni tas-sottostrati ta' UGT1A9 jistgħu jiġu osservati meta jintużaw flimkien ma' cannabidiol. Ikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' sottostrati sensittivi ta' UGT1A9, bħal mycophenolic acid, fejn anke bidliet żgħar fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji. Aġġusta d-dożaġġ skont il-ġudizzju kliniku.

Sottostrati sensittivi ta' UGT2B7
L-għoti flimkien ta' cannabidiol (7.5 mg/kg darbtejn kuljum) ma' doża waħda ta' zidovudine (300 mg), sottostrat sensittiv ta' UGT2B7, żied l-esponiment għal zidovudine b'7% għas- C_{max} u b'19% għall-AUC (meta mqabbel ma' zidovudine mogħti waħdu) li mhux mistenni li jkun klinikament sinifikanti. Mhija mbassra l-ebda bidla klinikament sinifikanti fl-esponimenti tal-plażma ta' zidovudine meta zidovudine jingħata flimkien ma' dożaġġ fi stat fiss ta' cannabidiol (12.5 mg/kg

darbtejn kuljum). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal mediċini li huma sottostrati ta' UGT2B7 (eż. lamotrigine) meta jingħataw flimkien ma' cannabidiol.

Evalwazzjoni in vitro tal-interazzjoni ma' enzimi UGT
Il-metabolit 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) huwa inibitur tal-attività *in vitro* medjata minn UGT1A1, UGT1A4 u UGT1A6. Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-sottostrati meta cannabidiol jingħata fl-istess ħin ma'sottostrati ta' dawn il-UGTs.

Substrati sensittivi ta' P-gp mogħtija oralment
L-għoti 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. Żidiet fl-esponiment ta' substrati sensittivi ta' P-gp mogħtija oralment oħra (eż., sirolimus, tacrolimus, jew digoxin) jistgħu jseħħu mal-għoti flimkien ma' cannabidiol. Għandhom jiġu kkunsidrati monitoraġġ tal-mediċina 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 treddigħ

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.

Treddigħ

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

Studji f'annimali wrew bidliet tossikoloġiċi 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 jeħel ħafna mal-proteini u x'aktarx jgħaddi b'mod ħieles mill-plażma għal ħalib, bħala prekawzjoni, it-treddigħ 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 tħaddem magni

Cannabidiol għandu effett qawwi ħafna fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni għax jista' jikkawża n-ngħas 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 rakkomandata ta' bejn 10 u 25 mg/kg/jum qed jintwerew hawn taħt.

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

L-aktar kawżi frekwenti għat-twaqqif kienu ż-żidiet fil-livelli tat-transaminases (2%), ngħas (2%) u tnaqqis fl-aptit (1%).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

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

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 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 kliniċi**
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-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Irritabilità
		Aggressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ngħas[a]
	Komuni	Letarġija
		Aċċessjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi 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 ġenerali 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; **Ngħas:** Ngħas, Sedazzjoni.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

Fi studju kkontrollati għal LGS, DS (fejn kienu qed jirċievu 10 jew 20 mg/kg/jum) u għal TSC (fejn kienu 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 każijiet ta' żidiet fil-livelli tat-transaminases assoċjati ma' dħul l-isptar f'pazjent li kienu qed jieħdu cannabidiol.

Fatturi ta' riskju għal korriment epatoċellulari
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 dożi 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 ħin (mingħajr clobazam), 3% f'pazjenti li kienu qed jieħdu clobazam fl-istess ħin (mingħajr valproate), u 3% f'pazjenti li ma kienu qed jieħdu l-ebda prodott mediċinali.

Doża
Iż-żidiet fil-livelli ta' ALT ogħla 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'dożi ogħla mid-doża ta' 25 mg/kg/jum użata fl-istudju kkontrollat għal TSC.

Żidiet fil-livelli ta' transaminases fil-linja bażi
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 ogħla minn 3 darbiet aktar l-ULN ikkawżati mit-trattament kienet ta' 29% (80% minn dawn kienu fuq valproate) meta l-ALT kienet ogħla mill-ULN fil-linja bażi, meta mqabbel ma' 12% (89% minn dawn kienu fuq valproate) meta l-ALT kienet fil-medda normali fil-linja bażi. Total ta' 5% ta' pazjenti (kollha fuq valproate) li kienu qed jieħdu cannabidiol 10 mg/kg/jum kellhom żidiet fil-livelli ta' ALT ogħla minn 3 darbiet aktar l-ULN meta l-ALT kienet ogħla mill-ULN fil-linja bażi, meta mqabbel ma' 3% ta' pazjenti (kollha fuq valproate) meta l-ALT kienet fil-medda normali fil-linja bażi.

Ngħas u sedazzjoni
Ġew osservati avvenimenti ta' ngħas u sedazzjoni (inkluża letarġija) 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'doża ta' 20 jew 25 mg/kg/jum u 27% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu cannabidiol f'doża ta' 10 mg/kg/jum). Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew osservati f'inċidenzi ogħla f'dożi 'il fuq mid-doża ta' 25 mg/kg/jum użata fl-istudju kkontrollat għal TSC.
Ir-rata ta' ngħas u sedazzjoni (inkluża letarġija) kienet ogħla f'pazjenti li kienu qed jieħdu clobazam fl-istess ħin (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'dożi 'l fuq minn 25 mg/kg/jum. Għalkemm ma ġiex stabbilit mudell ċar, l-avvenimenti avversi kienu jirriflettu frekwenza jew intensità ogħla ta' aċċessjonijiet, jew tipi ta' aċċessjonijiet ġodda. 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 dożi ogħla 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 relatat mad-doża, b'21% tal-pazjenti fuq cannabidiol 20 jew 25 mg/kg/jum ikollhom tnaqqis fil-piż ta' ≥ 5% meta mqabbla ma' 7% fil-pazjenti fuq cannabidiol 10 mg/kg/jum. F'xi każijiet, it-tnaqqis fil-piż kien irrappurtat bħala avveniment avvers (ara Tabella 3 hawn fuq). Tnaqqis fl-aptit u telf ta' piż jistgħu jirriżultaw f'żieda fit-tul kemm kemm imnaqqsa.

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

Fil-provi kliniċi, id-dijarea tipikament feġġet fi żmien l-ewwel 6 ġimgħat 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 ematoloġiċi
Cannabidiol jista' jikkawża tnaqqis fl-emoglobina u fl-ematokrit. F' pazjenti b'LGS, DS u TSC, it-tnaqqis medju fl-emoglobina mil-linja bażi sat-tmiem tat-trattament kien −0.36 g/dL f'pazjenti ttrattati b'cannabidiol li kienu qed jirċievu 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.

Sebgħa 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 anemija ġdida definita mil-laboratorju matul l-istudju (definita bħala konċentrazzjoni tal-emoglobina normali fil-linja bażi) 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 ġimagħtejn 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, inklużi 6% tal-pazjenti ttrattati b'cannabidiol meta mqabbel ma' 1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa 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'dożi ogħla mid-doża terapewtika rakkomandata hija limitata. Dijarea ħafifa u ngħas kienu rrappurtati f'individwi adulti b'saħħithom li kienu jieħdu doża waħda ta' 6 000 mg; din hija ekwivalenti għal doża ta' ogħla minn 85 mg/kg għal adulti ta' 70 kg. Dawn ir-reazzjonijiet avversi fiequ meta tlesta l-istudju.

Immaniġġjar 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 FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiepilettiċi, antiepilettiċi oħra; Kodiċi ATC: N03AX24

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmi preċiżi li bihom cannabidiol jeżerċita l-effetti antikonvulsivi tiegħu fil-bnedmin mhumiex magħrufa. Cannabidiol ma jeżerċitax l-effett antikonvulżiv 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-sinjalar medjat mill-adenosine permezz ta' inibizzjoni tat-tluġħ ta adenosine cellulari permezz tat-trasportatur 1 nukleosid ekwilibrattiv (ENT-1, *equilibrative nucleoside transporter 1*).

Effetti farmakodinamiċi

Fil-pazjenti, hemm effett antikonvulsanti addittiv potenzjali mill-interazzjoni farmakokinetika bi-direzzjonali 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-linja bażi ta' 4 ġimgħat, perjodu ta' titrazzjoni ta' ġimagħtejn u perjodu ta' manteniment ta' 12-il ġimgħa. L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet 15-il sena u 94% kienu qed jieħdu żewġ AEDs jew aktar fl-istess ħin (cAEDs, *concomitant AEDs*) matul il-prova. Il-cAEDs użati bl-aktar mod komuni (> 25% tal-pazjenti) fiż-żewġ provi kienu valproate, clobazam, lamotrigine, levetiracetam, u rufinamide. Madwar 50% tal-pazjenti kienu qed jieħdu clobazam fl-istess ħin. Mill-pazjenti li ma kinux qed jieħdu clobazam, il-maġġoranza kien ħadu fil-passat u sussegwentement waqqfu t-trattament bi clobazam.

Il-punt ta' tmiem primarju kien il-bidla perċentwali mil-linja bażi f'aċċessjonijiet atoniċi għal 28 jum matul il-perjodu ta' trattament għal grupp ta' cannabidiol meta mqabbel mal-plaċebo. Aċċessjonijiet atoniċi kienu definiti bħala atoniċi, toniċi, jew attakki toniċi kloniċi li wasslu jew setgħu jwasslu għal waqgħa jew korriment. Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom

mill-inqas tnaqqis ta' 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet atoniċi, il-bidla perċentwali mil-linja bażi fil-frekwenza totali ta' aċċessjonijiet, u Impressjoni Globali tal-Bidla tal-Individwu/Persuna li Tieħu Ħsieb il-Pazjent fl-aħħar żjara.

Kien mwettqa analiżijiet 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 inċertezza 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' tmiem primarju tat-tnaqqis perċentwali mil-linja bażi f'aċċessjonijiet atoniċi (drop seizures) u l-kejl sekondarju ewlieni 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' ≥ 50% persuni li wrew rispons u analiżi tas-sottogruppi fi studji ta' LGS

		Globali	**N**	**Sottogrupp bi clobazam**	**N**
AĊĊESSJONIJIET ATONIĊI GĦAL 28 JUM					
Tnaqqis perċentwali mil-linja bażi[a]					
GWPCARE3	Plaċebo	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	Plaċebo	21.8%	85	30.7%	42
	20 mg/kg/jum	43.9%	86	62.4%	42
Differenza jew tnaqqis perċentwali meta mqabbel mal-plaċebo (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]	
≥ 50% TNAQQIS FL-AĊĊESSJONIJIET ATONIĊI (ANALIŻI TAL-PERSUNI LI WREW RISPONS)					
Perċentwali ta' ≥ 50% persuni li wrew rispons, valur-p[d]					
GWPCARE3	Plaċebo	14.5%	76	21.6%	37
	10 mg/kg/jum	35.6% p = 0.0030	73	40.5% p = 0.0584[c]	37
	20 mg/kg/jum	39.5% p = 0.0006	76	55.6% p = 0.0021[c]	36
GWPCARE4	Plaċebo	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.
[a]Id-*data* għall-popolazzjoni globali hija ppreżentata bħala tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi. Id-*data* għas-sottogrupp bi clobazam hija ppreżentata bħala tnaqqis perċentwali mil-linja bażi li ġie stmat minn analiżi ta' rigressjoni binomjali negattiva.

[b] Id-*data* globali hija ppreżentata bħala differenza medjana stmata u valur-p minn test klassifikazzjoni-somma (rank-sum) ta' Wilcoxon. Id-*data* 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-valuri-p nominali għas-sottogrupbi clobazam huma bbażati fuq analiżi tar-rigressjoni loġistika

<u>*Kejl tar-riżultati sekondarji addizzjonali fis-sottogrupp ta' pazjenti ttrattati bi clobazam konkomitanti*</u>
Cannabidiol kien assoċjat 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% plaċebo).

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

Kien irrappurtat 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-żewġ dożi ta' cannabidiol (76% fuq 10 mg/kg/jum, 80% għal kull gruppfuq 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-linja bażi ta' 4 ġimgħat, perjodu ta' titrazzjoni ta' ġimagħtejn u perjodu ta' manteniment ta' 12-il ġimgħa. L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet 9 snin u 94% kienu 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 kienu qed jieħdu clobazam fl-istess ħin. Mill-pazjenti li ma kinux qed jieħdu clobazam, il-maġġoranza kien ħadu fil-passat u sussegwentement waqqfu t-trattament bi clobazam.

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

Kien mwettqa analiżijiet 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 inċertezza 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 5 tiġbor fil-qosor il-punt ta' tmiem primarju tat-tnaqqis perċentwali mil-linja bażi f'aċċessjonijiet konvulżivi u l-kejl sekondarju ewlieni ta' proporzjon ta' pazjenti li kellhom mill-inqas

tnaqqis ta' 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet konvulżivi, 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' ≥ 50% persuni li wrew rispons u analiżi tas-sottogruppi fi studji ta' DS

		Globali	N	Sottogrupp bi clobazam	N
AĊĊESSJONIJIET KONVULŻIVI GĦAL 28 JUM					
Tnaqqis perċentwali mil-linja bażi[a]					
GWPCARE2	Plaċebo	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	Plaċebo	13.3%	59	18.9%	38
	20 mg/kg/jum	38.9%	61	53.6%	40
Differenza jew tnaqqis perċentwali meta mqabbel mal-plaċebo (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]	
≥ 50% TNAQQIS FL-AĊĊESSJONIJIET KONVULŻIVI (ANALIŻI TAL-PERSUNI LI WREW RISPONS)					
Perċentwali ta' ≥ 50% persuni li wrew rispons, valur-p[d]					
GWPCARE2	Plaċebo	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	Plaċebo	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.

[a]Għall-istudju GWPCARE1, id-*data* globali hija ppreżentata bħala tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi. Id-*data* għall-istudju GWPCARE2 u għas-sottogrupp bi u clobazam hija ppreżentata bħala tnaqqis perċentwali mil-linja bażi li ġie stmat minn analiżi ta' rigressjoni binomjali negattiva.

[b] Għall-istudju GWPCARE1, id-*data* globali hija ppreżentata 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 loġistika

<u>*Kejl tar-riżultati sekondarji addizzjonali fis-sottogrupp ta' pazjenti ttrattati bi clobazam konkomitanti*</u>

Cannabidiol kien assoċjat 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% plaċebo).

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

Kien irrappurtat 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-żewġ dożi ta' cannabidiol (73% fuq 10 mg/kg/jum, 62% sa 77% fuq 20 mg/kg/jum, 30% sa 41% fuq plaċebo; p = 0.0009 għal 10 mg/kg/jum u p = 0.0018 u 0.0136 għal 20 mg/kg/jum kontra plaċebo).

Meta mqabbel ma' plaċebo, 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-maġġoranza tagħha pazjenti pedjatriċi b'5 pazjenti adulti bis li kellhom 18-il sena (1.6%), u għalhekk inkisbet *data* limitata dwar l-effikaċja 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 ttitrat 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, abbażi tal-benefiċċju-riskju (ara sezzjoni 4.2).

<u>*Data* open-label</u>

Fost iż-żewġ studji dwar LGS fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, 99.5% tal-pazjenti (N = 366) li lestew l-istudji ġew irreġistrati 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 ġimgħa (N = 168), it-tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet atoniċi kien ta' 71% matul Ġimgħa 1-12 (N = 168), li nżamm sa Ġimgħa 37-48 bi tnaqqis perċentwali medjan mil-linja 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 irreġistrati fi GWPCARE5. Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'DS ittrattati bi clobazam konkomitanti għal 37 sa 48 ġimgħa (N = 148), it-tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet konvulżivi kien ta' 64% matul Ġimgħa 1-12 (N = 148), li nżamm sa Ġimgħa 37-48 bi tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet konvulżivi ta' 58%.

Terapija aġġuntiva f'pazjenti b'kumpless ta' skleroži tuberuża (TSC)
L-effikaċja 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-plaċebo (GWPCARE6). L-istudju kien jikkonsisti minn perjodu fil-linja bażi ta' 4 ġimgħat, perjodu ta' titrazzjoni ta' 4 ġimgħat u perjodu ta' manteniment ta' 12-il ġimgħa (trattament ta' 16-il ġimgħa u perjodu ta' evalwazzjoni primarja).

L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet 14-il sena u l-pazjenti kollha kienu qed jieħdu cAED wieħed jew aktar matul l-istudju. Is-cAEDs użati bl-aktar mod komuni (> 25% tal-pazjenti) kienu valproate (45%), vigabatrin (33%), levetiracetam (29%), u clobazam (27%).

Il-punt ta' tmiem primarju kien il-bidla fin-numru ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC matul il-perjodu tat-trattament (manteniment u titrazzjoni) mqabbel mal-linja bażi għall-grupp ta' cannabidiol meta mqabbel mal-plaċebo. Aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC kienu definiti bħala 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 ġeneralizzati bilaterali u aċċessjonijiet ġeneralizzati (aċċessjonijiet toniċi–kloniċi, toniċi, kloniċi jew atoniċi). Il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin kienu 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 Ħsieb il-Pazjent (*Subject/Caregiver Global Impression of Change*) fl-aħħar żjara u bidla fil-perċentwali mil-linja 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' żieda fir-rata ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' 25 mg/kg/jum u għalhekk id-doża massima rakkomandata hija ta' 25 mg/kg/jum.

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

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

	L-Istudju GWPCARE6	
	Cannabidiol 25 mg/kg/jum (n = 75)	**Placebo** (n = 76)
Punt ta' tmiem primarju –tnaqqis perċentwali fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC[a]		
Aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC **% ta' tnaqqis mil-linja bażi**	48.6%	26.5%
Tnaqqis perċentwali mqabbel mal-placebo	30.1%	
95% CI	13.9%, 43.3%	
valur-p	0.0009	
Punt ta' tmiem sekondarju - ≥ 50% TNAQQIS fl-aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC (ANALIŻI TAL-PERSUNI LI WREW RISPONS)		
Perċentwali ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 50%	36%	22.4%
valur-p[b]	0.0692	

CI = 95% intervall tal-kunfidenza (confidence interval).
[a] Id-*data* għall-istudju GWPCARE6 hija ppreżentata bħala tnaqqis perċentwali mil-linja bażi li ġie stmat minn analiżi ta' rigressjoni binomjali negattiva.
[b] Il-valur-p globali huwa bbażat fuq test ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

Analiżijiet 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 kienu qed jieħdu clobazam fl-istess waqt. Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogruppi bl-użu ta' clobazam urew effetti antikonvulsanti miżjuda għal cannabidiol fil-preżenza ta' clobazam.

Fis-sottogrupp ta' pazjenti li kienu jingħataw trattament flimkien ma' clobazam, il-pazjenti li kienu qed jirċievu cannabidiol 25 mg/kg/jum esperjenzaw tnaqqis ta' 61.1% mil-linja bażi 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 kienu qed jirċievu cannabidiol 25 mg/kg/jum esperjenzaw tnaqqis ta' 44.4% mil-linja bażi 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 addizzjonali 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-aħħar 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, ewkivalenti għal 2.82 jiem f'kull 28 ġurnata.

L-effett ta' cannabidiol fuq spażmi infantili/epilettiċi 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 irreġistrati fl-istudju OLE. Id-doża modali medjana kienet 25 mg/kg/jum u l-perjodu ta' trattament medjan kien ta' 90 ġimgħa (medda: 2.6-209 ġimgħat). Fl-OLE, it-tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi tal-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC kien ta' 54% bejn Ġimgħa 1–12 (N = 199), li baqa' sa Ġimgħa 85–96 (N = 98), bi tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi tal-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC ta' 75%.

Abbuż

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati 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-effikaċja, is-sigurtà 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 sigħat fl-istat fiss.

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss inkisbu fi żmien 2-4 ijiem ta' dożaġġ ta' darbtejn kuljum abbażi tal-konċentrazzjonijiet ta' qabel id-doża (C_{trough}). Il-ksib rapidu ta' stat fiss huwa marbut mal-profil ta' eliminazzjoni fuq diversi fażijiet tal-mediċina li fih l-eliminazzjoni terminali tirrappreżenta biss frazzjoni żgħira tat-tneħħija tal-mediċina.

F'voluntiera f'saħħithom, l-għoti flimkien ta' cannabidiol (750 jew 1 500 mg) ma' ikla b'ħafna xaħam/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' xaħam/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' ħalib bovin żied l-esponiment b'madwar 3 darbiet għas-C_{max} u 2.5 darbiet għall-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 għoli ta' xaħam iżżid il-bijodisponibilità ta' cannabidiol (3 darbiet aktar). Din iż-żieda kienet moderata meta l-istat tal-ikel ma kienx magħruf għalkollox, jiġifieri żieda ta' 2.2 darbiet aktar tal-bijodisponibbiltà relattiva.

Biex tiġi mminimizzata l-varjabbiltà fil-bijodisponibbiltà ta' cannabidiol fil-pazjent individwali, l-għoti ta' cannabidiol għandu jiġi standardizzat f'relazzjoni mal-konsum tal-ikel inkluż dieta ketoġenika (ikla b'ħafna xaħam) 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 possibbli.

Distribuzzjoni

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

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti wara dożaġġ 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-plażma kienet ta' 56-61 siegħa wara dożaġġ ta' darbtejn kuljum għal 7 ijiem f'voluntiera b'saħħithom.

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

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

Il-metabolizzaturi ta' fażi I identifikati fl-assaġġi *in vitro* standard kienu 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD, u 6-OH-CBD (metabolit minuri li jiċċirkola).
Wara dożaġġ multiplu b'cannabidiol, il-metabolit 7-OH-CBD (attiv f'mudell tal-aċċessjonijiet ta' qabel l-użu kliniku) jiċċirkola fil-plażma umana f'konċentrazzjonijiet fil-plażma aktar baxxi minn dawk tal-mediċina prinċipali cannabidiol (~ 40% tal-esponiment għal CBD) abbażi tal-AUC.

Eliminazzjoni
It-tneħħija ta' cannabidiol mill-plażma wara doża waħda ta' 1 500 mg ta' cannabidiol hija ta' madwar 1 111 L/siegħa. Cannabidiol huwa primarjament eliminat mill-metaboliżmu fil-fwied u l-imsaren, u eliminat fl-ippurgar, bit-tneħħija 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 viċin li jkunu proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża terapewtika (10-25 mg/kg/jum). Wara dożaġġ wieħed, l-esponiment fuq il-medda ta' 750-6 000 mg jiżdied b'mod li jkun inqas proporzjonali għad-doża, li jindika li l-assorbiment ta' cannabidiol jista' jiġi saturat. Dożaġġ multiplu f'pazjenti b'TSC indika wkoll li l-assorbiment jista' jiġi saturat f'dożi 'il fuq minn 25 mg/kg/jum.

Il-farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti speċjali

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-esponiment 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 LGS, DS u TSC) li tirreżisti t-trattament ġew esposti għal cannabidiol fi provi kliniċi 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' doża 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-aħħar stadju ma ġewx studjati.

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

L-individwi b'indeboliment epatiku moderat jew sever urew konċentrazzjonijiet ta' cannabidiol fil-plażma 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 doża tal-bidu aktar baxxa f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever. It-titrazzjoni tad-doża 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-esponiment u l-effikaċja għall-probabbilità li jinkiseb tnaqqis ta' ≥ 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet atoniċi fil-medda tad-doża ttestjata ta' cannabidiol (0 [plaċebo], 10 u 20 mg/kg/jum). Kien hemm korrelazzjoni pożittiva sinifikanti bejn l-AUC derivata ta' cannabidiol u l-probabbilità ta' rispons ta' ≥ 50%. L-analiżi tar-rata

ta’ dawk li rrispondew uriet ukoll korrelazzjoni fir-relazzjoni ta’ bejn l-esponiment u r-rispons għall-metabolit attiv ta’ cannabidiol (7-OH-CBD). L-analiżi PK/PD uriet ukoll li l-esponimenti sistemiċi għal cannabidiol kienu 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 ngħas (ara sezzjoni 4.8). Clobazam (analiżi separata) kien kovarjant sinifikanti li kkawża l-probabbilità ta’ żieda fil-GGT, li jonqos it-telf ta’ aptit, u żieda fin-ngħas.

F’TSC

F’pazjenti b’TSC, m’hemm l-ebda relazzjoni ta’ bejn l-esponiment u r-rispons abbażi tal-punti ta’ tmiem tal-effikaċja, minħabba li d-dożi li ġew evalwati huma fil-parti l-għolja tar-relazzjoni bejn id-doża u r-rispons. Minkejja dan, ġiet determinata relazzjoni ta’ bejn l-esponiment u r-rispons għall-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 mediċinali

Evalwazzjoni in vitro ta’ interazzjoni mediċinali
Cannabidiol huwa sottostrat għal CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 u UGT2B7. Cannabidiol għandu l-potenzjal li jinibixxi CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 u li jinduċi CYP2B6 f’konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Il-metabolit 7-COOH-CBD huwa inibitur tal-attività *in vitro* medjata minn UGT1A1, UGT1A4 u UGT1A6, *in vitro* f’konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.5).

Cannabidiol u l-metabolit 7-OH-CBD ma jinteraġixxux mat-trasportaturi tal-assorbiment renali jew epatiċi maġġuri, u għalhekk mhux probabbli li jwasslu għal interazzjonijiet bejn mediċina u oħra: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 u OATP1B3. Cannabidiol mhux sottostrat għal jew inibitur tat-trasportatori tal-assorbiment tal-moħħ 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-bażi ta’ studju *in vivo* ta’ midazolam, cannabidiol ma inibixxiex u ma indużiex 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 mediċinali
Studji dwar l-interazzjoni mediċinali 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 kienu investigati fi studji dwar l-interazzjoni mediċinali f’voluntiera b’saħħithom u fil-pazjenti, u f’analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-konċentrazzjonijiet tal-mediċina fil-plażma minn studji kkontrollati bil-pazjent fit-trattament ta’ pazjenti b’LGS.

Il-kombinazzjoni ta’ cannabidiol ma’ clobazam ikkawżat żidiet fil-livell tal-esponiment għall-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, kienu elevati b’din il-kombinazzjoni. Għalhekk, jista’ jkun hemm bżonn ta’ aġġustament fid-doża ta’ cannabidiol jew clobazam.

L-għoti ta’ cannabidiol flimkien ma’ everolimus wassal għal żieda fl-esponiment għal everolimus. Għalhekk, jistgħu jkunu meħtieġa l-aġġustamenti fid-doża u l-monitoraġġ terapewtiku tal-mediċina 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 ħin

AED fl-istess ħin	Influwenza ta' AED fuq cannabidiol	Influwenza ta' cannabidiol fuq AED
Clobazam	L-ebda effett fuq il-livelli ta' cannabidiol. L-interazzjoni rriżultat f'żieda fl-esponiment tal-metabolit attiv 7-OH-CBD fi studji HV*. [a]	L-ebda effett fuq il-livelli ta' clobazam. L-interazzjoni rriżultat 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 għall-metabolit magħruf bħala epatossiku 2-propyl-4-pentenoic acid (4-ene-VPA).
Stiripentol	L-ebda effett fuq il-livelli ta' cannabidiol. L-interazzjoni rriżultat 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 rriżultat f'żieda ta' madwar 28% fis-C_{max} u żieda ta' 55% fl-AUC fi studju f'HV* u żidiet ta' 17% fis-C_{max} u ta' 30% fl-AUC fil-pazjenti.
Everolimus	L-effett ta' everolimus fuq cannabidiol ma ġiex evalwat.	L-għoti ta' cannabidiol (12.5 mg/kg darbtejn 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] żidiet 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

Mutaġeniċità u karċinoġeniċità

Fi studju dwar il-karċinoġeniċità fil-ġrieden, l-għoti orali ta' cannabidiol (0 [ilma], 0 [vettura], 30, 100, jew 300 mg/kg/jum) għal sentejn żied l-inċidenza tal-adenomi epatoċellulari benevoli fid-doži kollha ttestjati fil-ġrieden irġiel u fl-ogħla doża ttestjata fil-ġrieden nisa. Fl-ogħla doża evalwata, l-esponimenti ta' cannabidiol fil-plażma (AUC) fil-ġrieden kienu madwar 3 darbiet ikbar mill-esponiment antiċipat fid-doża massima rakkomandata għall-bniedem (MRHD, maximum recommended human dose) fil-bnedmin ta' 25 mg/kg/jum.

Fi studju ta' 104 ġimgħat dwar il-karċinoġeniċità fil-firien, l-għoti orali ta' cannabidiol (0 [ilma], 0 [vettura], 15, 50, u 150 mg/kg/jum) żied l-inċidenza ta' iperplażja taċ-ċelluli ta' Leydig fokali u ta' adenoma taċ-ċelluli ta' Leydig fil-livelli kollha tad-doži maskili. Fl-iktar doża baxxa evalwata, l-esponimenti ta' cannabidiol fil-plażma (AUC) kienu inqas mill-esponiment kliniku fil-plażma tal-istess daqs bl-MRHD. Karċinoma taċ-ċelluli ta' Leydig partikolari seħħet f'individwu maskili fl-ogħla doża evalwata, li jikkorrispondi għal livell ta' esponiment ta' 10 darbiet iktar mill-esponiment kliniku fil-plażma bl-MRHD. Tumuri taċ-ċelluli ta' Leydig fil-firien huma ġeneralment ikkunsidrati ta' rilevanza limitata għall-bniedem.

Studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni ma identifikawx attività mutaġenika jew klastoġenika ta' cannabidiol jew ta' metaboliti ewlenin tal-bniedem.

Tossiċità riproduttiva

Cannabidiol: Ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa jew fuq il-prestazzjoni riproduttiva fil-firien b'dożi li jaslu sa 250 mg/kg/jum (madwar 14-il darba aktar mill-MRHD ta' 25 mg/kg/jum).

Cannabidiol: L-istudju dwar l-iżvilupp embrijofetali (EFD, embryofoetal development) li sar fil-fniek evalwa dożi 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 żidiet fil-varjazzjonijiet strutturali tal-fetu assoċjati ma' tossiċità materna. L-esponimenti fil-plażma tal-omm għal cannabidiol fil-livell tal-ebda effett avvers osservat (NOAEL, *no-observed-adverse-effect-level*) għat-tossiċità tal-iżvilupp embrijofetali fil-fniek kienu anqas minn dawk fil-bnedmin bl-MRHD ta' 25 mg/kg/jum.

Cannabidiol: Fil-firien, l-istudju EFD evalwa dożi 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-dożi baxxi jew tan-nofs. In-NOAEL kien assoċjat mal-esponimenti ta' cannabidiol fil-plażma materni (AUC) b'madwar 13-il darba aktar mill-esponiment antiċipat fil-bnedmin bl-MRHD ta' 25 mg/kg/jum.

7-COOH-CBD: Fil-firien, studju tal-EFD evalwa dożi ta' 25, 50 u 100 mg/kg/jum ta' 7-COOH-CBD. Malformazzjonijiet u varjazzjonijiet embrijofetali ġew osservati bl-ogħla doża ttestjata. Ma kien hemm l-ebda effett ieħor relatat mal-mediċina fuq l-omm jew fuq l-iżvilupp. L-ogħla doża mingħajr effett għal tossiċità embrijofetali fil-firien kienet assoċjata ma' esponimenti ta' 7-COOH-CBD fil-plażma materna (AUC) madwar 4 darbiet akbar mill-esponiment antiċipat fil-bnedmin bl-MRHD ta' 25 mg/kg/jum.

Cannabidiol: Twettaq studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid f'firien b'dożi ta' 75, 150, jew 250 mg/kg/jum. Kienu 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-fertilità fil-wild b'dożi ta' ≥ 150 mg/kg/jum. In-NOAEL kien assoċjat ma' esponimenti għal cannabidiol fil-plażma tal-omm ta' madwar 7 darbiet aktar milli fil-bniedem bl-MRHD ta' 25 mg/kg/jum.

7-COOH-CBD: Sar studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien b'dożi ta' 20, 40 jew 75 mg/kg/jum ta' 7-COOH-CBD. L-għoti ta' dawn id-dożi kien tollerat tajjeb, u ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq l-annimali ommijiet jew fuq il-frieħ sussegwenti sakemm saru adulti. Id-doża mingħajr effett għat-tossiċità tal-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien kienet assoċjata ma' esponimenti għal 7-COOH-CBD fil-plażma materna ta' madwar 7 darbiet aktar minn dik fil-bnedmin bl-MRHD ta' 25 mg/kg/jum.

Tossiċità fil-firien żgħażagħ

Cannabidiol: F'firien żgħażagħ, l-għoti ta' cannabidiol għal 10 ġimgħat (dożi li jingħataw taħt il-ġilda ta' 0 jew 15 mg/kg fil-jiem ta' wara t-twelid [PNDs, *post-natal days*] 4-6 segwit mill-għoti 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-għadam, u vakwolazzjoni fl-epatoċita tal-fwied. Ma ġiet stabbilita l-ebda doża mingħajr effett. L-iktar doża baxxa li tikkawża tossiċità tal-iżvilupp fil-firien żgħażagħ (15 mg/kg taħt il-ġilda/100 mg/kg mill-ħalq) kienet assoċjata ma' esponimenti ta' cannabidiol (AUC) ta' madwar 4 darbiet aktar dawk fil-bniedem bl-MRHD ta' 25 mg/kg/jum.

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

7-COOH-CBD: F'firien żgħażagħ, l-għoti taħt il-ġilda tal-metabolit 7-COOH-CBD (0, 20, 40, jew 80 mg/kg/jum) fil-jiem ta' wara t-twelid 4-6 segwit minn għoti orali b'gavage fil-jiem ta' wara

t-twelid 7-77, għal total ta' 10 ġimgħat, irriżulta f'mortalità, anormalitajiet oftalmiċi, u maturazzjoni sesswali femminili aċċellerata b'≥40 mg/kg/jum, u indeboliment newrokomportamentali fit-tul (iktar attività lokomotorja, tnaqqis fl-abitwament tar-rispons tal-qtajja' awditorji u fl-inibizzjoni tal-prepuls, tagħlim tal-labirint imdewwem) u indeboliment funzjonali riproduttiv fit-tul (ċikliċità estruża mxekkla, konċentrazzjoni tal-isperma mnaqqsa u iktar sperma anormali; tnaqqis fl-indiċijiet tal-akkoppjar, tal-fertilità, u tal-fekondità; żieda fit-telf tal-preimplantazzjoni), tnaqqis fil-piż tal-moħħ, u tnaqqis fid-densità tal-għadam b'80 mg/kg/jum. Id-doża tal-ebda effett ġiet stabbilita b'20 mg/kg/jum, assoċjata ma' esponimenti ta' 7-COOH-CBD (AUC) ekwivalenti, bejn wieħed u ieħor, għal dawk fil-bniedem bl-MRHD ta' cannabidiol b'25 mg/kg/jum.

Abbuż

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

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

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.

Uża fi żmien 12-il ġimgħa wara li tiftaħ il-flixkun l-ewwel darba.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo 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-daqsijiet 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-dożaġġ 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-dożaġġ 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-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Tubi nażogastriċi magħmula 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 nażogastriċi magħmula mis-silikon, li jkunu 50 cm jew iqsar u b’dijametru ta’ 5 FR jew inqas għandhom jiġu evitati. Tubi gastriċi magħmula mis-silikon, b’tul ta’ 0.8 sa 4 cm u dijametru ta’ 12 FR sa 24 FR, jistgħu jintużaw. Tubi magħmula minn polyvinyl chloride u polyurethane m’għandhomx jintużaw.

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

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

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta’ Settembru 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 26 ta’ Lulju 2024

10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST

07/2026

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali 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-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza 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-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA 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 JINGĦATA

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

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

____/_____/_____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/19/1389/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

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 GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA 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 JINGĦATA

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

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

____/_____/_____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/19/1389/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

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 GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Armi l-parti mhux użata 12-il ġimgħa wara li tiftħu għall-ewwel darba.
Data tal-ewwel ftuħ:
____/_____/_____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

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 tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex 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 taħżen 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 jiġu ttrattati aċċessjonijiet li jseħħu b’żewġ kundizzjonijiet rari, imsejħa 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 jiġu ttrattati aċċessjonijiet li jseħħu b’disturb ġenetiku msejjaħ kumpless ta’ sklerożi 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 ċertu 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-isptar immedjatament** (ara sezzjoni 4).
- Epidyolex jista' jqabbdek in-ngħas. Issuqx, tħaddimx magni, jew tiħux sehem f'attivitajiet li jeħtieġu 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 jitkompla.

Tfal u adolexxenti
Epidyolex mhuwiex rakkomandat 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' ċerti 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 tiġi aġġustata:
- mediċini oħra tal-epilessija, bħal carbamazepine, clobazam, lorazepam, stiripentol u valproate, li jintużaw biex jittrattaw l-aċċessjonijiet
- mediċini oħra użati fit-trattament ta' TSC, inklużi everolimus jew tacrolimus
- mediċini li jintużaw biex jittrattaw rifluss gastriku (ħruq ta' stonku jew rigurġitazzjoni tal-aċidu) bħal omeprazole
- mitotane (mediċina li tintuża biex tittratta tumuri fil-glandoli adrenali)
- morfina jew diflunisal (mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-uġigħ)
- efavirenz (mediċina li tintuża biex tittratta l-HIV/AIDS)
- theophylline (mediċina li tintuża biex tittratta l-ażżma)
- kaffeina (mediċina għat-trabi li jkollhom bżonn għajnuna biex jieħdu n-nifs)
- propofol (anestetiku li jintuża 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)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (mediċina li ġejja mill-ħxejjex li tintuża biex tittratta ansjetà ħafifa)
- mediċini biex jittrattaw infezzjonijiet 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, treddigħ 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-benefiċċji 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 tħaddim ta' magni
Kellem lit-tabib tiegħek dwar is-sewqan, it-tħaddim ta' magni jew meta t-tfal jagħmlu attivitajiet bħal sewqan tar-rota jew sport ieħor, għax inti jew il-pazjent tiegħek tistgħu tħossukom bi ngħas wara li tieħdu din il-mediċina. M'għandekx issuq, tħaddem magni jew tieħu sehem f'attivitajiet li jeħtieġu li

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

Epidyolex fih żejt tal-ġulġlien raffinat, alkoħol (ethanol), komponenti tat-togħma tal-frawli (inkluż benzyl alcohol).
Epidyolex fih żejt tal-ġulġlien 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 doża waħda massima ta' Epidyolex (12.5 mg/kg) għal adult li jiżen 70 kg (9.9 mg ethanol/kg). Għal adult li jkun jiżen 70 kg, dan huwa ekwivalenti għal 17-il millilitru (mL) birra, jew 7 mL nbid f'kull doża. L-ammont żgħir ta' alkoħol f'din il-mediċina mhux se jkollu effetti notevoli.

Din il-mediċina fiha 0.0003 mg/mL ta' benzyl alcohol li hu ekwivalenti għal 0.0026 mg tad-doża massima ta' Epidyolex (Epidyolex 12.5 mg/kg f'kull doża għal adult li jiżen 70 kg).
Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

Tużax għal aktar minn ġimgħa 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 tredda'. Dan huwa minħabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jakkumulaw fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejħa "aċidożi 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 (imsejħa "aċidożi metabolika - *metabolic acidosis*").

3. Kif inti jew il-pazjent għandkom tieħdu Epidyolex

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina 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-doża tiegħek (1 mL jew 5 mL).

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

Jekk tieħu Epidyolex mal-ikel dan jista' jżid l-ammont tal-mediċina 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' xaħam 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-doża.

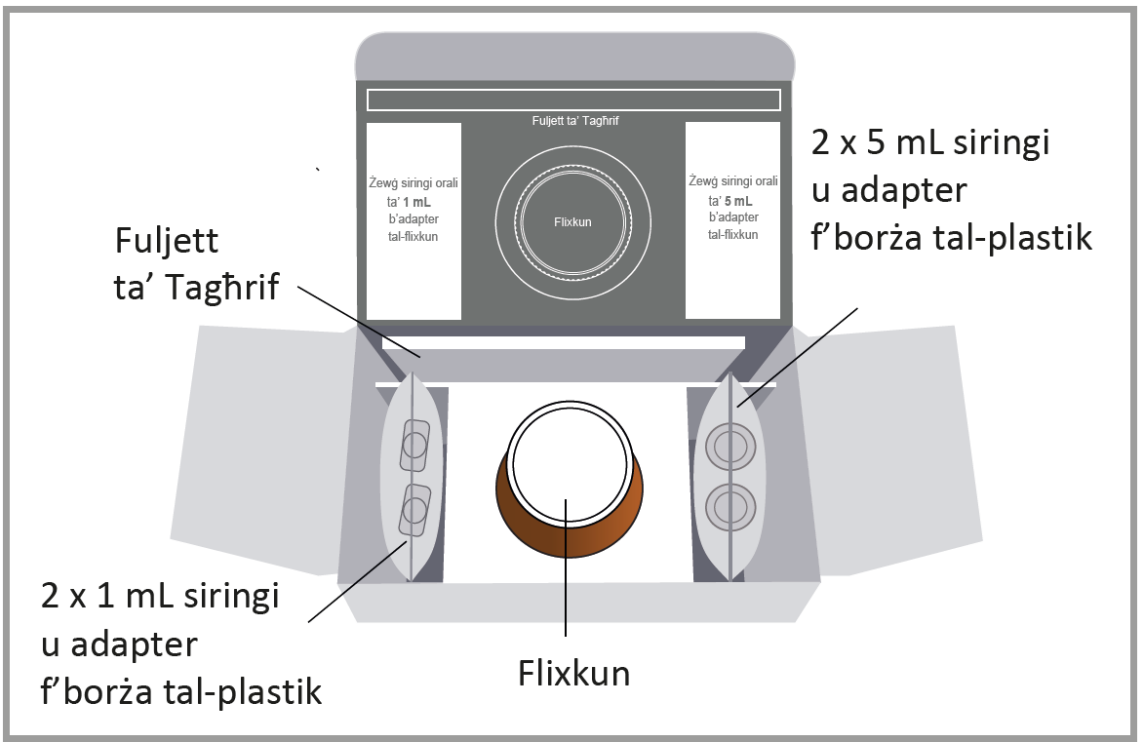
M'għandekx tnaqqas id-doża jew twaqqaf din il-mediċina, ħlief meta t-tabib jgħidlek biex tagħmel hekk.

Istruzzjonijiet għall-użu għal 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. Għall-pakkett ta’ 3 fliexken, huma meħtieġa t-tliet adapters kollha miż-żewġ pakketti tas-siringi.



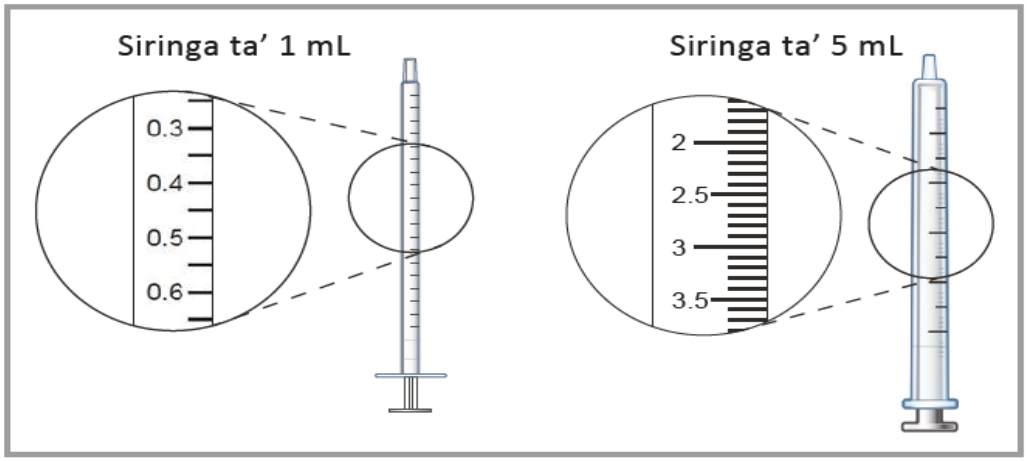
Din l-istampa t’hawn fuq hija għal għan illustrattiv biss.

1. Iftaħ il-borża li fiha s-siringa tal-ħalq it-tajba biex tkejjel id-doża tiegħek.

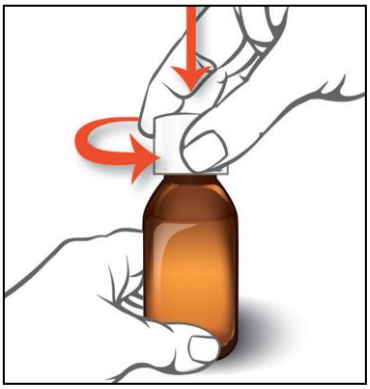
- Jekk id-doża tiegħek hija ta' **1 mL (100 mg) jew inqas**, għandek tuża s-siringa iżgħar ta' 1 mL.
- Jekk id-doża tiegħek hija ta' **aktar minn 1 mL (100 mg)**, għandek tuża s-siringa akbar ta' 5 mL.

- 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 ngħatat 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 iżżomm iż-żewġ siringi sakemm tkun intlaħqet l-aħħar doża tiegħek. Jekk tingħata riċetta għal pakkett ta' 3 fliexken, għandhom jinżammu t-tliet adapters kollha.

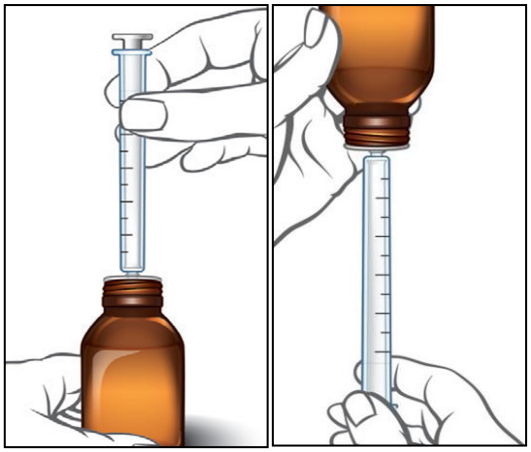


2. Neħħi l-għatu fuq il-flixkun li ma jinfetaħx mit-tfal billi timbotta l-għatu 'l isfel filwaqt li ddawwar l-għatu lejn ix-xellug.



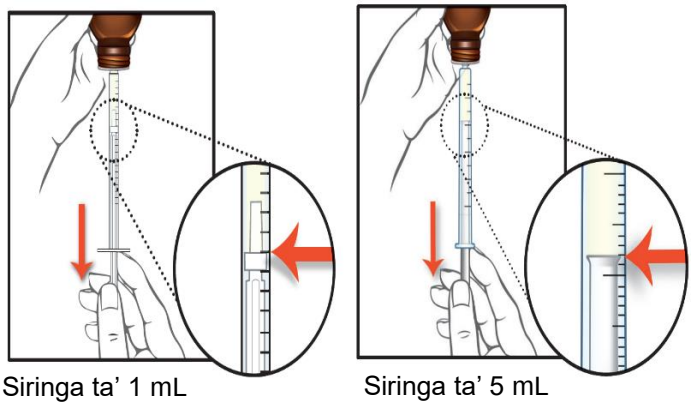
3. Imbotta l-adapter tal-flixkun b'mod sod fl-għonq tal-flixkun u żgura li mdaħħal għal kollox. L-adapter jista' jinqala' u jikkawża sadd (wieħed jifga') jekk ma jkunx imdaħħal 'il ġewwa għal kollox.

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

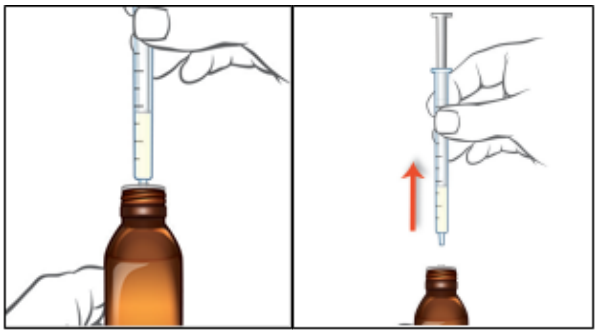


5. Bil-mod iġbed il-planġer tas-siringa lura, sabiex il-volum (numru ta' mL) tas-soluzzjoni meħtieġ jinġibed fis-siringa. Ġib it-tarf tal-planġer bi dritt mal-marka tal-volum preskritt meħtieġ, kif muri fuq l-oppost.

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

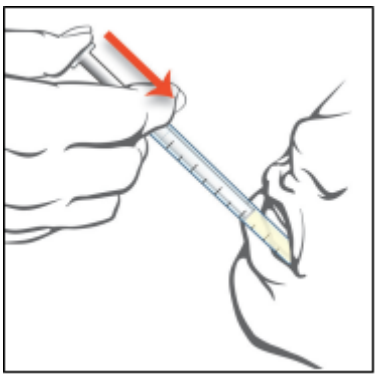


6. Dawwar il-flixkun 'il fuq, u bil-galbu neħħi s-siringa tal-ħalq mill-adapter.



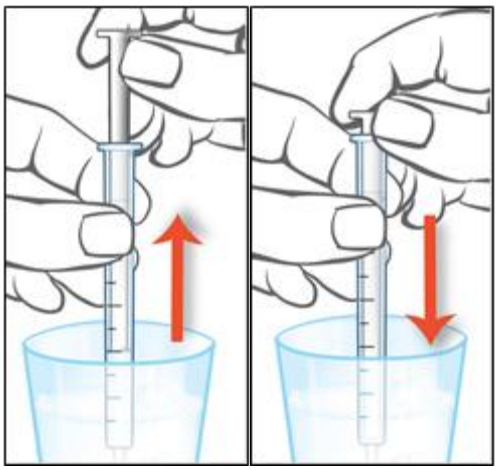
7. Poġġi l-ponta tas-siringa tal-ħalq fil-warda tal-wiċċ, u mbotta bil-mod il-planġer biex terħi l-mediċina. M'għandekx timbotta l-planġer bis-saħħa jew timmira l-mediċina għan-naħa ta' wara tal-ħalq jew il-ġerżuma.

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

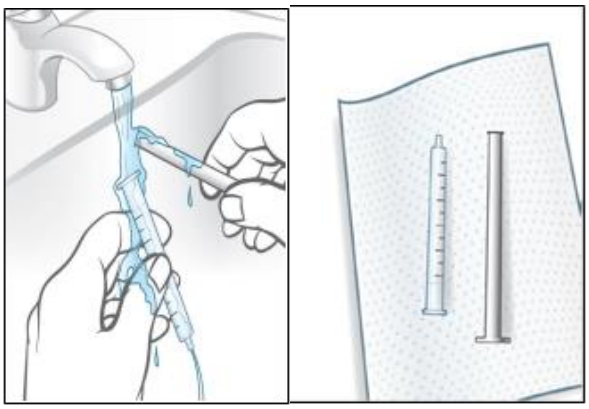
9. Imla kikkra b'ilma bis-sapun fietel u naddaf is-siringa tal-ħalq billi tiġbed l-ilma 'l ġewwa u 'l barra billi tuża l-planġer.



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

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

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



Jekk inti jew il-pazjent tiegħek tieħdu Epidyolex aktar milli suppost
Jekk inti stajt ħadt Epidyolex aktar milli suppost, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek immedjatament, jew ikkuntattja lill-eqreb dipartiment ta' emerġenza ta' sptar, u ħu l-mediċina miegħek.
Sinjali ta' li tkun ħadt Epidyolex aktar milli suppost jinkludu dijarea u ngħas.
Jekk inti jew il-pazjent tiegħek tinsew tieħdu Epidyolex
Jekk tinsa tieħu doża, m'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Ħu d-doża li jkun imiss fil-ħin normali. Jekk tinsa tieħu ħafna dożi, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek dwar id-doża korretta li għandek tieħu.
Jekk inti jew il-pazjent tiegħek tieqfu tieħdu Epidyolex
Tnaqqasx id-doża jew tiqafx tieħu Epidyolex 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 jispjega kif tieqaf tieħu Epidyolex b'mod gradwali.
Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

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 jweġġgħu 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):

- tħossok imħeddel jew bi ngħas
- dijarea
- tnaqqis fl-aptit
- deni
- rimettar
- tħossok għajjien

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

- aċċessjonijiet
- tkun b'burdata ħażina (irritabbli, aggressiv)
- raxx
- nuqqas ta' enerġija
- sogħla
- pnewmonja
- telf ta' piż
- tħossok 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 mhuwiex 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 taħżen Epidyolex

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Jekk tibqa' kwalunkwe soluzzjoni fil-flixkun għal aktar minn 12-il ġimgħa wara li jkun infetaħ għall-ewwel darba, m'għandekx tużaha.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Epidyolex
- Is-sustanza attiva hi cannabidiol. Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 100 mg ta' cannabidiol.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma żejt tal-ġulġlien raffinat, anhydrous ethanol, sucralose u togħma tal-frawli (inkluż benzyl alcohol) (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Epidyolex u l-kontenut tal-pakkett
Epidyolex hu soluzzjoni orali ċara, bla kulur għal kulur isfar. Jiġi fi flixkun tal-ħġieġ 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-dożaġġ ikkalibrati u żewġ adapters tal-fliexken.

300 mL (3 × 100 mL fliexken) b'2 × 5 mL u 2 × 1 mL siringi tal-ħalq għad-dożaġġ 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
Tel: +353 1 968 1631
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' 06/2026.

Sorsi oħra ta' informazzjoni
Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.