

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epidyolex 100 mg/mL soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni fih:

79 mg ta' anhydrous ethanol

736 mg ta' żejt tal-gulġlien raffinat

0.0003 mg ta' benzyl alcohol

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali

Soluzzjoni ċara, bla kulur jew ta' kulur isfar

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 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 tittiehed 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 žieda fid-doża li tkun oghla 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 shiħa tal-monitoraġġ (ara sezzjoni 4.4).

Għal TSC

Id-doża rakkomandata tal-bidu ta' cannabidiol hija ta' 2.5 mg/kg li tittiehed 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 žieda fid-doża li tkun oghla 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 shiħa tal-monitoraġġ (ara sezzjoni 4.4).

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

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ

	LGS u DS	TSC
Doża tal-bidu – l-ewwel ġimgħa	2.5 mg/kg li tittiehed 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 inkrementali)	inkrementi 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.

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 wiehed jinsa jieħu doża

F'każ li l-pazjent jinsa jieħu doża waħda jew aktar, m'għandhiex tittiehed doża oħra minflok id-doži li nqabzu. Id-dożaġġ għandu jerga' jibda skont l-iskeda tat-trattament li diġà teżisti. F'każ li l-pazjent jinsa jieħu d-doži 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 mnaqqsqa, u tal-mard konkomitanti u terapija oħra fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4 taht korriment epatoċellulari u 5.2).

Indeboliment renali

Cannabidiol jista' jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali hafif, 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 hafif (Child-Pugh A).

Għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh B) jew sever (Child-Pugh C). 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 taht.

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 Ġimġha 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)*

*Dozi oġhla ta' cannabidiol jistgħu jiġu kkunsidrati f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever fejn il-benefiċċji potenzjali jегħlbu 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-dejta 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.

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 konkomitantikontra l-epilessija (AEDs, *antiepileptic drugs*) għandu jevalwa l-htieġa 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).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

L-ikel jista' jżid il-livelli ta' cannabidiol u għalhekk għandu jittiehed b'mod konsistenti jew mal-ikel, jew fuq stonku vojta, inkluż id-dieta ketoġenika. Meta jittiehed 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 nażogastrici u tal--gastrostomija jistgħu jkunu rotot 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.

Pazjenti jkollhom żidiet fil-livelli ta' transaminases oġhla minn 3 darbiet aktar mil-limitu massimu tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) u livell ta' bilirubina oġhla 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 isehħu 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 klinici, il-maġġoranza ta' żidiet fil-livelli ta' ALT sehħew 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 isehħu żidiet fil-livelli ta' transaminases.

Il-fejqa taż-żidiet fil-livelli ta' transaminases sehħ 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 terzi tal-każijiet, iż-żidiet fil-livelli ta' transaminases fiequ matul trattament kontinuu b'cannabidiol, mingħajr tnaqqis fid-doża.

Il-pazjenti bil-livelli ta' transaminases fil-linja bażi oġhla mill-ULN kellhom rati għolja ta' żidiet fil-livelli ta' transaminases meta kienu qed jieħdu cannabidiol. F'xi pazjenti, effett sinergistiku tat-trattament fl-istess ħin b'valproate maż-żidiet fil-livelli ta' transaminases fil-linja bażi rriżulta f'riskju oġhla 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 oġhla 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 oġhla 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 oghla minn 3 darbiet aktar l-ULN, jew żidiet fil-livelli tal-bilirubina oghla 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 wiehed, 3 xhur, u 6 xhur wara l-bidu tat-trattament b'cannabidiol, u regolarment wara jew kif klinikament indikat.

Hekk kif isehhu bidliet fid-doża ta' cannabidiol oghla 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 isehhu bidliet fid-doża ta' cannabidiol oghla 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 jżviluppa 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 oghla minn 3 darbiet aktar l-ULN u fil-livelli ta' bilirubina oghla 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 jsehhu b'mod aktar komuni kmieni fit-trattament u jistgħu jonqsu bi trattament kontinwu. L-okkorrenza kienet oghla għal dawg il-pazjenti li kienu qed jieħdu clobazam fl-istess hin (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' ssehħ matul it-trattament b'cannabidiol, li tista' tirrikjedi aġġustament fid-doża ta' cannabidiol u/jew AEDs mogħtija fl-istess hin, jew twaqqif ta' cannabidiol, jekk il-benefiċċju mar-riskju jkun negattiv. Fil-provi 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 jitwettag 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 jitwettag suwiċidju. Il-mekkaniżmu ta' dan riskju mhux magħruf u d-dejta disponibbli ma teskludix il-possibbiltà ta' żieda fir-riskju għal cannabidiol.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' formazzjoni ta' ħsieb u mgħiba 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 mgħiba 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 (ara Tabella 3). Tnaqqis fl-aptit u telf ta' piż jistgħu jirriżultaw f'żieda fit-tul kemm kemm imnaqqs. Telf ta' piż kontinwu/nuqqas ta' zieda fil-piż għandhom jiġu ċċekkjati minn żmien għal żmien biex jiġi evalwat jekk it-trattament b'cannabidiol għandux jtkompla.

Żejt tal-ġulgħien fil-formulazzjoni

Dan il-prodott mediċinali fih żejt tal-ġulgħien raffinat li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi serji f'każijiet rari.

Benzyl alcohol fil-formulazzjoni

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 allergiċi.

Popolazzjonijiet li ma ġewx studjati

Pazjenti b'indeboliment kardjovaskulari sinifikanti ma kinux inkluzi fil-programm ta' żvilupp kliniku tat-TSC.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra 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 ohrajn, bħal carbamazepine, enzalutamide, mitotane, St. John's wort, meta jingħataw fl-istess hin ma' cannabidiol, jistgħu wkoll iwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' cannabidiol u ta' 7-OH-CBD fil-plażma b'ammont simili. Dawn il-bidliet jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl-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 mediċini 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 hin

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 għie evalwat f' voluntiera b' saħħithom u pazjenti b' epilessija għal clobazam, valproate, stiripentol u everolimus. Għalkemm ma saru l-ebda studji formali dwar interazzjonijiet bejn mediċina u oħra għal AEDs oħra, phenytoin u lamotrigine huma indirizzati abbażi ta' dejta *in-vitro*.

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 sistemici ta' dawn is-sustanzi attivi tista' twassal għal effetti farmakoloġiċi msaħħa u għal żieda fir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina. L-użu fl-istess hin ta' cannabidiol u clobazam iżid l-inċidenza tan-nghas u sedazzjoni meta mqabbel ma' placebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). It-tnaqqis fid-doża ta' clobazam għandu jiġi kkunsidrat jekk jiġu esperjenzati n-nghas u s-sedazzjoni meta clobazam jingħata flimkien ma' cannabidiol.

Valproate

L-użu fl-istess hin ta' cannabidiol u valproate jżid l-inċidenza taż-żidiet fil-livelli tal-enzimi tat-transaminases (ara sezzjoni 4.4). 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 hin għandu jitnaqqas jew jitwaqqaf fil-pazjenti kollha sakemm jiġi osservat irkupru fiż-żidiet fil-livelli ta' transaminase (ara sezzjoni 4.4). M'hemmx biżżejjed dejta disponibbli biex issir evalwazzjoni tar-riskju tal-ghoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali oħra tossiċi għall-fwied ucannabidiol (ara sezzjoni 4.4).

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

Stiripentol

Meta cannabidiol ingħata flimkien ma' stiripentol fi prova f' voluntiera f' saħħithom, kien hemm żieda fil-livelli ta' stiripentol ta' 28% għal koncentrazzjoni 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 gietx studjata. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina.

Phenytoin

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

Lamotrigine

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

Everolimus

L-ghoti 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 sistemici ta' cannabidiol fuq l-attività ta' P-gp u CYP3A4. Meta tibda cannabidiol f'pazjenti li qed jieħdu everolimus, immonitorja l-livelli tal-medicina terapewtika ta' everolimus u aġġusta d-doża skont dan. Meta tibda everolimus f'pazjenti li qed jieħdu dożaġġ stabbli ta' cannabidiol, hija rakkomandata doża tal-bidu iktar baxxa ta' everolimus, flimkien ma' monitoraġġ tal-medicina terapewtika.

Il-potenzjal ta' cannabidiol li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn

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

Dejta *in vivo* minn dożaġġ ta' cannabidiol fi stat fiss (750 mg darbtejn kuljum) li nġhata flimkien ma' doża waħda ta' kaffeina (200 mg), substrat sensitiv ta' CYP1A2, uriet zieda fl-esponiment għall-kaffeina b'15% għas- C_{max} u 95% għall-AUC meta mqabbla ma' meta l-kaffeina nġhata waħedha. Din id-dejta tindika li cannabidiol huwa inibitur dgħajef ta' CYP1A2. Jistgħu jiġu osservati židiet žgħar simili fl-esponiment b'substrati sensitivi oħra ta' CYP1A2 (pereżempju, theophylline jew tizanidine). L-importanza klinika ta' dawn ir-riżultati ma' gietx studjata. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għar-reazzjonijiet avversi tal-medicina.

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

Dejta *in vitro* wriet li cannabidiol jinibixxi CYP2C19, li jista' jikkawża zieda fil-koncentrazzjonijiet 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 sensitivi għal sottostrati ta' CYP2C19 jew li jkollhom indici terapewtiku dejjaq.

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

Evalwazzjoni in vitro tal-interazzjoni ma' enzimi UGT

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

Substrati sensitivi ta' P-gp mogħtija oralment

L-għoti flimkien ta' cannabidiol ma' everolimus mogħti oralment, li huwa substrat ta' P-gp u CYP3A4, zied il-bijodisponibbiltà ta' everolimus probabbilment minhabba l-inibizzjoni tal-effluss medjat minn P-gp fl-imsaren ta' everolimus. Židiet fl-esponiment ta' substrati sensitivi ta' P-gp mogħtija oralment oħra (eż., sirolimus, tacrolimus, digoxin) jistgħu jseħħu mal-għoti flimkien ma' cannabidiol. Għandhom jiġu kkunsidrati monitoraġġ tal-medicina terapewtika u tnaqqis fid-doża ta' substrati oħra ta' P-gp meta mogħtija oralment u fl-istess ħin ma' cannabidiol.

Ethanol fil-formulazzjoni

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.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Treddigh

M'hemmx dejta 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'animali wrew bidliet tossikoloġiċi f'animali 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 hafna mal-proteini u x'aktarx jgħaddi b'mod ħieles mill-plażma għal ħalib, bhala prekawzjoni, it-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament.

Fertilità

L-ebda dejta 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-hila biex issuq u thaddem magni

Cannabidiol għandu effett qawwi hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni għax jista' jikkawża n-nghas 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 sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma n-nghas, tnaqqis fl-aptit, dijarea, deni, għeja kbira, u rimettar.

L-aktar kawża frekwenti għat-twaqqif kienu ż-żidiet fil-livelli tat-transaminases.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

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

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

Tabella 3: Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Kategorija	Reazzjonijiet avversi mill-provi kliniċi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Pnewmonja ^a , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Irritabilità, Aggressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ngħas ^a
	Komuni	Letarġija, Aċċessjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	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 ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Deni, Gheja 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 oghla minn 3 darbiet aktar mill-ULN kienet 12% f'pazjenti ttrattati b'cannabidiol meta mqabbla ma' < 1% f'pazjenti fuq il-placebo.

Inqas minn 1% ta' pazjenti ttrattati b'cannabidiol kellhom livelli ta' ALT u AST oghla 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 Hin, Doża ta' cannabidiol u Żidiet fil-Livelli ta' Transaminases fil-Linja Bażi

Valproate u Clobazam li jingħataw fl-istess hin

F'pazjenti ttrattati b'cannabidiol li kienu qed jirċievu dozi ta' 10, 20, u 25 mg/kg/jum, l-inċidenza ta' żidiet fil-livelli ta' ALT oghla minn 3 darbiet aktar mill-ULN kienet 23% f'pazjenti li kienu qed jieħdu valproate u clobazam it-tnejn li huma fl-istess hin, 19% f'pazjenti li kienu qed jieħdu valproate fl-istess hin (mingħajr clobazam), 3% f'pazjenti li kienu qed jieħdu clobazam fl-istess hin (mingħajr valproate), u 3% f'pazjenti li ma kienu qed jieħdu l-ebda medicina.

Doża

Iż-żidiet fil-livelli ta' ALT oghla minn 3 darbiet aktar l-ULN kienu rrapportati 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'dozi oghla mid-doża ta' 25 mg/kg/jum użata fl-istudju kkontrollat għal TSC.

Židiet fil-Livelli ta' transaminases fil-linja baži

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

Nghas u sedazzjoni

Ġew osservati avvenimenti ta' nġhas u sedazzjoni (inkluża letargija) fi provi kkontrollati (ara sezzjoni 4.4) b'cannabidiol f'LGS, DS u TSC, inkluż 29% tal-pazjenti ttrattati b'cannabidiol (30% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu cannabidiol f'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'incidenzi oġhla f'doži 'il fuq mid-doża ta' 25 mg/kg/jum użata fl-istudju kkontrollat għal TSC. Ir-rata ta' nġhas u sedazzjoni (inkluża letargija) kienet oġhla f'pazjenti li kienu qed jieħdu clobazam fl-istess hin (43% fil-pazjenti ttrattati b'cannabidiol li kienu qed jieħdu clobazam, meta mqabbel ma' 14% fil-pazjenti ttrattati b'cannabidiol li ma kinux qed jieħdu clobazam).

Aċċessjonijiet

Fil-prova kkontrollata f'pazjenti b'TSC, ġiet osservata žieda fil-frekwenza ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' aggravar tal-aċċessjonijiet f'doži 'l fuq minn 25 mg/kg/jum. Għalkemm ma ġiex stabbilit mudell ċar, l-avvenimenti avversi kienu jirriflettu frekwenza jew intensità oġhla 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 doži oġhla minn 25 mg/kg/jum ta' cannabidiol, meta mqabbla ma' 9% fil-pazjenti li kienu qed jieħdu l-placebo.

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' $\geq 5\%$ 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-placebo. 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 oġhla minn 25 mg/kg/jum ta' cannabidiol, meta mqabbla ma' 25% f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-placebo.

Fil-provi kliniċi, id-dijarea tipikament feġġet fi żmien l-ewwel 6 ġimgħat tat-ttrattament 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 twaqfif 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 baži sat-tmiem tat-ttrattament 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.

Sebgha u ghoxrin 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 bhala 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 ġiex evalwata fi studji dwar l-LGS, DS jew TSC.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-esperjenza b'doži oġhla mid-doża terapewtika rakkomandata hija limitata. Dijarea hafifa u nġhas kienu rrapportati f'individwi adulti b'saħħithom li kienu jiehdu doża waħda ta' 6000 mg; din hija ekwivalenti għal doża ta' oġhla minn 85 mg/kg għal adulti ta' 70 kg. Dawn ir-reazzjonijiet avversi fiequ meta tlesta l-istudju.

Immanigġjar 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 jeżerċita l-effett antikonvulziv tiegħu permezz ta' interazzjoni ma' riċetturi tal-cannabinoid. Cannabidiol inaqqas l-iper-eċċitabbiltà newronali permezz tal-modulazzjoni tal-kalċju intracellulari 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 ekwibrattiv (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-placebo (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 jiehdu żewġ AEDs jew aktar fl-istess hin (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 jiehdu clobazam fl-istess hin. Mill-pazjenti li ma kinux qed jiehdu clobazam, il-maġġoranza kien hađu 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-placebo. Aċċessjonijiet atoniċi kienu definiti bhala 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 Tiegħu Hsieb il-Pazjent fl-aħħar żjara.

Kien mwettqa analizijiet tas-sottogruppi fuq fatturi multipli, inkluż cAEDs. Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogruppi ta' pazjenti ttrattati bi clobazam meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati mingħajr clobazam, indikaw li hemm incertezza statistika residwali fir-rigward tal-effett tat-trattament b'cannabidiol f'pazjenti li ma jkunux qed jiehdu 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' $\geq 50\%$ persuni li wrew rispons u analiżi tas-sottogruppi fi studji ta' LGS

		Globali	N	Sottogrupp Bi Clobazam	N
AĊĊESSJONIJIET ATONIĊI GHAL 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	
$\geq 50\%$ TNAQQIS FL-AĊĊESSJONIJIET ATONIĊI (ANALIŻI TAL-PERSUNI LI WREW RISPONS)					
Perċentwali ta' $\geq 50\%$ 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.

^aId-dejta għall-popolazzjoni globali hija ppreżentata bħala tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi. Id-dejta għas-sottogrupp bi clobazam hija ppreżentata bħala tnaqqis perċentwali mil-linja bażi li gie stmat minn analiżi ta' rigressjoni binomjali negattiva.

^bId-dejta globali hija ppreżentata bħala differenza medjana stmata u valur-p minn test klassifikazzjoni-somma (rank-sum) ta' Wilcoxon. Id-dejta 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-sottogruppi clobazam huma bbażati fuq analiżi tar-rigressjoni loġistika

Kejl tar-riżultati sekondarji addizzjonali fis-sottogrupp ta' pazjenti ttrattati bi clobazam konkomitanti Cannabidiol kien assoċjat ma' zieda 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 rċiew 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 doži ta' cannabidiol (76% fuq 10 mg/kg/jum, 80% għal kull grupp fuq 20 mg/kg/jum, 31% sa 46% fuq placebo; $p = 0.0005$ għal 10 mg/kg/jum u $p < 0.0001$ u 0.0003 għal 20 mg/kg/jum kontra placebo).

Meta mqabbel mal placebo, cannabidiol kien assoċjat ma' zieda fin-numru ta' granet mingħajr aċċessjonijiet atoniċi matul il-perjodu tat-ttrattament 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 ntgħazlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bil-placebo (GWPCARE2 u GWPCARE1). Kull studju kien jikkonsisti minn perjodu fil-linja bażi ta' 4 ġimgħat, perjodu ta' titrazzjoni ta' ġimgħatejn 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 hin. Mill-pazjenti li ma kinux qed jieħdu clobazam, il-maġġoranza kien hadu fil-passat u sussegwentement waqqfu t-ttrattament bi clobazam.

Il-punt ta' tmiem primarju kien bidla fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet konvulżivi matul il-perjodu ta' ttrattament (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' ttrattament (GWPCARE1) għall-gruppi ta' cannabidiol meta mqabbel mal-placebo. L-aċċessjonijiet konvulżivi kienu definiti bħala aċċessjonijiet atoniċi, toniċi, kloniċi 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 Tieġu 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 incertezza statistika residwali fir-rigward tal-effett tat-ttrattament 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' $\geq 50\%$ persuni li wrew rispons u analiżi tas-sottograppi fi studji ta' DS

		Globali	N	Sottograpp Bi Clobazam	N
AĊĊESSJONIJIET KONVULŻIVI GHAL 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	
$\geq 50\%$ TNAQQIS FL-AĊĊESSJONIJIET KONVULŻIVI (ANALIŻI TAL-PERSUNI LI WREW RISPONS)					
Perċentwali ta' $\geq 50\%$ 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.

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

^bGħall-istudju GWPCARE1, id-dejta globali hija ppreżentata bħala differenza medjana stmata u valur-p minn test klassifikazzjoni-somma (rank-sum) ta' Wilcoxon. Id-dejta għall-istudju GWPCARE2 u għas-sottograpp 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-sottograpp bi clobazam huwa bbażati fuq analiżi tar-rigressjoni loġistika

Kejl tar-riżultati sekondarji addizzjonali fis-sottograpp ta' pazjenti ttrattati bi clobazam konkomitanti
Cannabidiol kien assoċjat ma' zieda 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 rċievew 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 imkejje mill-punteġġi tal-Impressjoni Globali tal-Bidla (Global Impression of Change) mill-persuni li jieħdu hsieb il-pazjenti u mill-pazjenti fl-aħħar żjara, biż-żewġ dozi ta' cannabidiol (73% fuq 10 mg/kg/jum, 62% sa 77% fuq 20 mg/kg/jum, 30% sa

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

Meta mqabbel ma' placebo, cannabidiol kien assoċjat ma' zieda fin-numru ta' granet 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 kienet fil-maġġoranza tagħha pazjenti pedjatriċi b'5 pazjenti adulti bis li kellhom 18-il sena (1.6%), u għalhekk inkisbet dejta 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).

Dejta open-label

Fost iż-żewġ studji dwar LGS fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, 99.5% tal-pazjenti (N = 366) li lestew l-istudji ġew irregistrati fl-istudju ta' estensjoni open-label (OLE - *open-label extension*) li jidm 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 irregistrati 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'kumplex ta' sklerozi 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-placebo (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 AED wieħed jew aktar fl-istess hin (cAEDs - *concomitant AEDs*) 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-placebo. 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 Hsieb 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-rizultati primarji u sekondarji ewlenin ta' $\geq 50\%$ persuni li wrew rispons fl-istudju dwar it-TSC (popolazzjoni globali tal-pazjenti)

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

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

^a Id-dejta għall-istudju GWPCARE6 hija pprezentata bħala tnaqqis perċentwali mil-linja bażi li għe stmat minn analiżi ta' rigressjoni binomjali negattiva.

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

Analiżijiet tas-sottogrupperi 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 jiehdu clobazam fl-istess waqt. Ir-rizultati tal-analiżi tas-sottogrupperi 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' zieda 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' placebo (0%).

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

Kienu rrapportati l-punteġġi tal-Impressjoni Globali tal-Bidla (*Global Impression of Change*) mill-persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti u mill-pazjenti fl-aħħar żjara. 68.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' cannabidiol kontra 39.5% fil-grupp ta' placebo esperjenzaw titjib.

Meta mqabbel mal-placebo, cannabidiol kien assoċjat ma' zieda fin-numru ta' granet 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/epilettici assoċjati ma' TSC ma' għie evalwat b' mod sħiħ.

Dejta open-label

Mill-201 pazjent li temmew l-istudju GWPCARE6, 99.0% (199 pazjent) ġew irreġistrati fl-istudju OLE. Fl-OLE, it-tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi tal-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC kien ta' 61% bejn Ġimgħa 1–12 (N = 199), li baqa' sa Ġimgħa 37–48, bi tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi tal-frekwenza ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' TSC ta' 68%.

Abbuż

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'cannabidiol f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' aċċessjonijiet assoċjati ma' DS, LGS 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-dejta 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-medicina li fih l-eliminazzjoni terminali tirrappreżenta biss frazzjoni żgħira tat-tneħħija tal-medicina.

F'voluntiera f'saħħithom, l-għoti flimkien ta' cannabidiol (750 jew 1500 mg) ma' ikla b'hafna xaħam/b'hafna kaloriji žied ir-rata u l-estent tal-assorbiment (żieda ta' 5 darbjet aktar fis- C_{max} u 4 darbjet 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 darbjet tas- C_{max} , 3 darbjet tal-AUC). Barra minn hekk, it-teħid ta' cannabidiol flimkien ma' ħalib bovin žied l-esponiment b'madwar 3 darbjet għas- C_{max} u 2.5 darbjet 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-hin tat-teħid tad-doża ta' cannabidiol u l-hin tal-ikel. Fil-pazjenti, intwera wkoll li ikla b'livell għoli ta' xaħam iżżid il-bijodisponibilità ta' cannabidiol (3 darbjet aktar). Din iż-żieda kienet moderata meta l-istat tal-ikel ma kienx magħruf għalkollox, jiġifieri żieda ta' 2.2 darbjet aktar tal-bijodisponibilità relattiva.

Biex tiġi mminimizzata l-varjabbiltà fil-bijodisponibilità ta' cannabidiol fil-pazjent individwali, l-għoti ta' cannabidiol għandu jiġi standardizzati f'relazżjoni mal-konsum tal-ikel inkluż dieta ketogenika (ikla b'hafna xaħam) jiġifieri, Epidyolex għandu jittieħed b'mod konsistenti mal-ikel jew fuq stonku vojta. 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 I 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-gisem, li jindika distribuzzjoni b'mod mifruż 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 kienx 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'koncentrazżjonijiet fil-plażma aktar baxxi minn dawk tal-medicina principali cannabidiol (~ 40% tal-esponiment għal CBD) abbażi tal-AUC.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' cannabidiol mill-plażma wara doża waħda ta' 1500 mg ta' cannabidiol hija ta' madwar 1111 L/siegħa. Cannabidiol huwa primarjament eliminat mill-metaboliżmu fil-fwied u l-imsaren, u eliminat fl-ippurgar, bit-tneħħija renali tal-medicina primarja bħala passaġġ minuri.

Cannabidiol ma jinteragġix mat-trasportaturi maġġuri renali u tal-fwied b'mod li x'aktarx iwassal għal interazzjonijiet rilevanti bejn medicina 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' 750-6000 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'doži '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 TSC, LGS u DS) 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, moderat, jew sever meta mqabbel mal-pazjenti b'funzjoni renali normali. Il-pazjenti b'mard tal-kliwi 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 oġhla (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-probabbiltà li jinkiseb tnaqqis ta' ≥ 50% fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet atoniċi fil-medda tad-doża ttestjata ta' cannabidiol (0 [placebo], 10 u 20 mg/kg/jum). Kien hemm korrelazzjoni pożittiva sinifikanti bejn l-AUC derivata ta' cannabidiol u l-probabbiltà 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 zieda fil-livelli ta' ALT, zieda fil-livelli ta' AST, dijarea, għeja, GGT, telf ta' aptit, raxx, u nġhas (ara sezzjoni 4.8). Clobazam (analiżi separata) kien kovarjant sinifikanti li kkawża l-probabbiltà ta' zieda fil-GGT, li jonqos it-telf ta' aptit, u zieda fin-nġhas.

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, minhabba li d-dożi li ġew evalwati huma fil-parti l-gholja 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' zieda 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.

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

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

Cannabidiol u l-metabolit 7-OH-CBD ma 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 mhumieq sottostrati għal jew inibituri ta' trasportaturi tal-effluss P-gp/MDR1, BCRP jew BSEP. *Data in vivo* b'everolimus turi li cannabidiol jista' jaffettwa l-effluss medjat minn P-gp fl-intestini (ara sezzjoni 4.5), iżda fuq il-baži ta' studju *in vivo* ta' midazolam, cannabidiol ma inibixxiex u ma induċix 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'analizi 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 zidiet fil-livell tal-esponiment għall-metabolit attiv N-desmethyloclobazam, 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-ghoti ta' cannabidiol flimkien ma' everolimus wassal għal zieda 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 taht.

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

AED fl-istess hin	Influenza ta' AED fuq cannabidiol	Influenza 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-desmethyloclobazam. ^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-ghoti 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 židiet medji ta' 47% fl-AUC u ta' 73% fis-C_{max}.

^b ibbażati fuq is-C_{max} u l-AUC.

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

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

Mutaġenicità u Karċinoġenicità

Fi studju dwar il-karċinoġenicità fil-ġrieden, l-ghoti orali ta' Epidyolex (0 [ilmr], 0 [vettura], 30, 100, jew 300 mg/kg/jum) għal sentejn zied l-inċidenza tal-adenomi epatoċellulari benevoli fid-doži kollha ttestjati fil-ġrieden irġiel u fl-oghla doża ttestjata fil-ġrieden nisa. Fl-oghla doża evalwata, l-esponimenti tal-plażma (AUC) fil-ġrieden kienu madwar 7 darbiet ikbar mill-esponiment antiċipat fil-bnedmin f'dożagġ ta' 25 mg/kg/jum.

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

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

Tossiċità riproduttiva

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

L-istudju dwar l-iżvilupp embrijo-fetali (EFD, embryo-foetal development) li sar fil-fniek evalwa doži ta' 50, 80 jew 125 mg/kg/jum. Il-livell tad-doża ta' 125 mg/kg/jum wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u 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-tossicità tal-iżvilupp embrijofetali fil-fniek kienu anqas minn dawk fil-bnedmin f' dożaġġ ta' 25 mg/kg/jum.

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

Twettaq studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid f'firien b' doži ta' 75, 150, jew 250 mg/kg/jum. 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' doži ta' ≥ 150 mg/kg/jum. In-NOAEL kien assoċjat ma' esponimenti għal cannabidiol fil-plażma tal-omm ta' madwar 5 darbiet aktar milli fil-bniedem f' dożaġġ ta' 25 mg/kg/jum.

Tossicità fil-firien żgħażaġh

F'firien żgħażaġh, l-għoti ta' cannabidiol għal 10 ġimgħat (doži li jingħataw taht il-ġilda ta' 0 jew 15 mg/kg fil-jiem ta' wara t-twelid [PNDs, *postnatal 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 tossicità tal-iżvilupp fil-firien żgħażaġh (15 mg/kg taht il-ġilda/100 mg/kg mill-ħalq) kienet assoċjata ma' esponimenti ta' cannabidiol (AUC) ta' madwar 8 darbiet aktar dawk fil-bniedem b' doża ta' 25 mg/kg/jum.

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

Abbuż

Studji fl-animali relatati mal-abbuż juru li cannabidiol ma jipproduċix risponsi ta' 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-animali, li jindika li ma jipproduċix effetti gratifikanti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Żejt tal-ġulglien raffinat
Anhydrous ethanol
Sucralose (E955)
Togħma tal-frawli (inkluz 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-flixxun 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

Flixxun tal-ħġieġ ta' lewn safrani (tip III) b'tapp li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u għatu bil-kamin li juri sinjali tat-tbagħbis (polypropylene). Il-flixxun huwa ppakkjat f'kartuna b'żewġ siringi tal-ħalq għad-dożagġ ikkalibrati ta' 5 mL u tnejn oħra ta' 1 mL (planger tal-HDPE u bettija tal polypropylene) u żewġ adapters tal-flixxien (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.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Tubi nażogastrici 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 nażogastrici magħmula mis-silikon, li jkunu 50 cm jew iqsar u b'dijametru ta' 5 FR jew inqas għandhom jiġu evitati. Tubi gastrici 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-ġhoti, it-tubu enterali li jgħaddi l-ikel minnu għandu jitlaħlaħ ta' mill-inqas darba b' ilma f'temperatura ambjentali. Jekk tkun qed tinghata aktar minn mediċina waħda, it-tubu għandu jitlaħlaħ bejn kull mediċina. Huwa rrakkomandat li l-volum tat-tħalih ikun madwar 5 darbiet aktar mill-volum tal-ippajmjar tat-tubu (b'minimu ta' 3 mL għall-iqsar/idjaq tubi sa massimu ta' 20 mL għall-itwal/l-ikbar tubi). Il-volum tat-tħalih jista' jkollu bżonn jinbidel f'pazjenti b'restrizzjonijiet ta' fluwidu.

Tubi enterali b'konnessjonijiet ENFit[®] jehtieġu l-użu ta' siringi ENFit kompatibbli u adapters tal-flixxun. Biex tiġi massimizzata l-preċiżjoni tad-doża, għandhom jintużaw siringi ta' 1 mL għal doži 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26
3821AL Amersfoort,
L-Olanda

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

EU/1/19/1389/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

01/2022

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