ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epidyolex 100 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém 100 mg de canabidiol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de solução contém:

79 mg de etanol anidro

736 mg de óleo de sésamo refinado

0,0003 mg de álcool benzílico

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

Solução translúcida, incolor a amarela

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Epidyolex é indicado para utilização como terapêutica adjuvante de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou síndrome de Dravet (SD) em associação com clobazam, para doentes a partir dos 2 anos.

Epidyolex é indicado para utilização como terapêutica adjuvante de convulsões associadas ao complexo de esclerose tuberosa (CET) para doentes a partir dos 2 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

O Epidyolex deverá ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento de epilepsia.

Posologia

Para SLG e SD

A dose inicial recomendada de canabidiol é de 2,5 mg/kg duas vezes por dia (5 mg/kg/dia) durante uma semana. Depois de uma semana, a dose deve ser aumentada para uma dose de manutenção de 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia). Com base na resposta clínica e tolerabilidade individuais, cada dose poderá ainda ser aumentada em incrementos semanais de 2,5 mg/kg, administrados duas vezes por dia (5 mg/kg/dia) até uma dose máxima recomendada de 10 mg/kg duas vezes por dia (20 mg/kg/dia).

Quaisquer aumentos de dose acima de 10 mg/kg/dia, até à dose máxima recomendada de 20 mg/kg/dia, deverão ser realizados tendo em consideração o benefício e risco individuais e a adesão a todo o calendário de monitorização (ver secção 4.4).

Para CET

A dose inicial recomendada de canabidiol é de 2,5 mg/kg duas vezes por dia (5 mg/kg/dia) durante uma semana. Depois de uma semana, a dose deve ser aumentada para uma dose de 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) e a resposta clínica e tolerabilidade devem ser avaliadas. Com base na resposta clínica e tolerabilidade individuais, cada dose poderá ainda ser aumentada em incrementos semanais de 2,5 mg/kg, administrados duas vezes por dia (5 mg/kg/dia) até uma dose máxima recomendada de 12,5 mg/kg duas vezes por dia (25 mg/kg/dia).

Quaisquer aumentos de dose acima de 10 mg/kg/dia, até à dose máxima recomendada de 25 mg/kg/dia, deverão ser realizados tendo em consideração o benefício e risco individuais e a adesão a todo o calendário de monitorização (ver secção 4.4).

As recomendações de dose para SLG, SD e CET estão resumidas na seguinte tabela:

Tabela 1: recomendações de dose

	SLG e SD	**CET**
Dose inicial – primeira semana	2,5 mg/kg duas vezes por dia (5 mg/kg/dia)	
Segunda semana	Dose de manutenção 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia)	5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia)
Titulação adicional conforme aplicável (passos incrementais)	Incrementos semanais de 2,5 mg administrados duas vezes por dia (5 mg/kg/dia)	
Dose máxima recomendada	10 mg/kg duas vezes por dia (20 mg/kg/dia)	12,5 mg/kg duas vezes por dia (25 mg/kg/dia)

Cada embalagem de Epidyolex contém:

- Duas seringas de 1 ml graduadas em incrementos de 0,05 ml (cada incremento de 0,05 ml corresponde a 5 mg de canabidiol)
- Duas seringas de 5 ml graduadas em incrementos de 0,1 ml (cada incremento de 0,1 ml corresponde a 10 mg de canabidiol)

Se a dose calculada for de 100 mg (1 ml) ou menos, deverá ser usada a seringa para uso oral mais pequena de 1 ml.
Se a dose calculada for superior a 100 mg (1 ml), deverá ser usada a seringa para uso oral maior de 5 ml.

A dose calculada deve ser arredondada para o incremento graduado mais próximo.

Ajustes de doses de outros medicamentos usados em combinação com canabidiol
Um médico experiente no tratamento de doentes que estejam a tomar medicamentos antiepiléticos (MAE) concomitantes deverá avaliar a necessidade de ajustes de dose de canabidiol ou do(s) medicamento(s) concomitante(s) para gerir possíveis interações medicamentosas (ver secções 4.4 e 4.5).

Descontinuação
Caso canabidiol tenha de ser descontinuado, a dose deve ser gradualmente diminuída. Em ensaios clínicos, a descontinuação de canabidiol foi alcançada através da redução da dose em aproximadamente 10% por dia durante 10 dias. Poderá ser necessária uma titulação descendente mais lenta ou mais rápida, conforme clinicamente indicado, de acordo com o parecer do médico.

Doses esquecidas
Em caso de uma ou mais doses em falta, as doses em falta não deverão ser compensadas. A toma da dose deverá ser retomada de acordo com o calendário de tratamento existente. Em caso de mais de 7 dias de doses em falta, deverá ser uma nova titulação para a dose terapêutica.

Populações especiais

Idosos
Os ensaios clínicos de canabidiol no tratamento de SLG, SD e CET não incluíram um número suficiente de doentes com mais de 55 anos de idade para determinar se respondem ou não de forma diferente dos doentes mais jovens.

De um modo geral, a seleção da dose para um doente idoso deverá ser ponderada, começando normalmente no limite inferior do intervalo de dose, refletindo a maior frequência de função hepática, renal ou cardíaca diminuídas e a doença concomitante ou outra terapêutica concomitante (ver secções 4.4 sob lesão traumática hepatocelular e 5.2).

Compromisso renal
O canabidiol pode ser administrado a doentes com compromisso renal ligeira, moderada ou grave sem ajuste da dose (ver secção 5.2). Não existe experiência em doentes com doença renal terminal. Não é conhecido se canabidiol é dialisável.

Compromisso hepático
O canabidiol não exige ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeira (Child-Pugh A).

Deverá ter-se em atenção quando usado em doentes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.3 e 4.4). É recomendada uma dose inicial mais baixa em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave. A titulação da dose deverá ser realizada conforme detalhado na tabela abaixo.

Tabela 2: Ajustes da dose em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave

Compromisso hepático	**Dose inicial** **Para SLG, SD e CET**	**Dose de manutenção Para SLG, SD e CET**	**Segunda semana** **Para CET**	**Dose máxima recomendada** **Para SLG, SD**	**Dose máxima recomendada** **Para CET**
Moderado	1,25 mg/kg duas vezes por dia (2,5 mg/kg/dia)	2,5 mg/kg duas vezes por dia (5 mg/kg/dia)		5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia)	6,25 mg/kg duas vezes por dia (12,5 mg/kg/dia)
Grave	0,5 mg/kg duas vezes por dia (1 mg/kg/dia)	1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia)		2 mg/kg duas vezes por dia (4 mg/kg/dia)*	2,5 mg/kg duas vezes por dia (5 mg/kg/dia)*

*Podem ser consideradas doses mais altas de canabidiol em doentes com insuficiência hepática grave quando os possíveis benefícios forem superiores aos riscos.

População pediátrica

Com SLG e SD
Não existe utilização relevante de canabidiol em crianças com menos de 6 meses. A segurança e a eficácia de canabidiol em crianças dos 6 meses aos 2 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Com CET
Não existe utilização relevante de canabidiol em crianças com menos de 6 meses. A segurança e a eficácia de canabidiol em crianças de 1 mês a 2 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados

atualmente disponíveis em doentes com 1 a 2 anos de idade estão descritos nas secções 5.1, mas não é possível fazer uma recomendação sobre a posologia.

Modo de administração

Via oral
Os alimentos podem aumentar os níveis de canabidiol e, por isso, este deverá ser tomado de forma consistente quer com ou sem alimentos, incluindo a dieta cetogénica. Quando tomado com alimentos, deverá ser considerada uma composição semelhante dos alimentos, se possível (ver secção 5.2).

É recomendada administração oral: no entanto, quando necessário, podem ser aceitáveis tubos nasogástricos e de gastrostomia para administração entérica.

Para mais informações sobre a utilização de tubos de alimentação, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com elevações de transaminase superiores a 3 vezes o limite superior do normal (LSN) e bilirrubina superior a 2 vezes o LSN (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Lesão traumática hepatocelular

O canabidiol pode provocar elevações relacionadas com a dose, de transaminases hepáticas (alanina aminotransferase [ALT] e/ou aspartato aminotransferase [AST]) (ver secção 4.8). As elevações ocorrem normalmente nos primeiros dois meses de início do tratamento; no entanto, foram observados casos até aos 18 meses após o início do tratamento, em especial nos doentes a tomarem valproato concomitante.

Em ensaios clínicos, a maioria das elevações de ALT ocorreu em doentes a tomarem valproato concomitante. O uso concomitante de clobazam aumentou também a incidência de elevações de transaminase, embora numa extensão menor do que o valproato. O ajuste ou descontinuação da dose de valproato ou ajuste da dose de clobazam devem ser considerados caso ocorram elevações de transaminase

A resolução de elevações de transaminase ocorreu com a descontinuação de canabidiol ou redução de canabidiol e/ou valproato concomitante em cerca de dois terços dos casos. Em cerca de um terço dos casos, as elevações de transaminase foram resolvidas durante o tratamento continuado com canabidiol, sem redução da dose.

Os doentes com níveis de transaminase na situação basal acima do LSN tiveram taxas mais elevadas de elevações de transaminase enquanto tomavam canabidiol. Em alguns doentes, um efeito sinergístico do tratamento concomitante com valproato sobre as transaminases elevadas na situação basal resultou num risco mais elevado de elevações de transaminase.

Num estudo sem controlo em doentes numa indicação diferente, não-epilética, 2 doentes idosos observaram elevações dos níveis de fosfatase alcalina 2 vezes acima do LSN em combinação com elevações de transaminase. As elevações foram resolvidas após descontinuação de canabidiol.

Monitorização
De uma forma geral, as elevações de transaminase superiores a 3 vezes o LSN na presença de bilirrubina elevada sem explicação alternativa são um importante preditor de lesão hepática grave. A identificação antecipada de transaminase elevada pode diminuir o risco de um resultado grave. Os doentes com níveis de transaminase elevados na situação basal 3 vezes acima do LSN ou elevações de

bilirrubina superiores a 2 vezes o LSN, devem ser avaliados antes do início do tratamento com canabidiol.

Antes do início do tratamento com canabidiol, obter os níveis séricos de transaminases (ALT e AST) e bilirrubina total.

Monitorização de rotina
Os níveis séricos de transaminases e bilirrubina totais deverão ser obtidos 1 mês, 3 meses e 6 meses após o início do tratamento com canabidiol e depois periodicamente ou conforme clinicamente indicado.

Após alterações na dose de canabidiol acima de 10 mg/kg/dia ou alterações nos medicamentos (alteração ou adições da dose) que se saiba terem impacto no fígado, este calendário de monitorização deve ser reiniciado.

Monitorização intensificada
Os doentes com elevações identificadas de ALT ou AST na situação basal e doentes que estejam a tomar valproato deverão verificar os níveis de transaminases séricas e de bilirrubina total às 2 semanas, 1 mês, 2 meses, 3 meses e 6 meses após início do tratamento com canabidiol e depois periodicamente ou conforme clinicamente indicado. Após alterações na dose de canabidiol acima de 10 mg/kg/dia ou alterações nos medicamentos (alteração ou adições da dose) que se saiba terem impacto no fígado, este calendário de monitorização deve ser reiniciado.

Se um doente desenvolver sinais ou sintomas clínicos que sugiram disfunção hepática, as transaminases séricas e bilirrubina total deverão ser prontamente medidas e o tratamento com canabidiol deverá ser interrompido ou descontinuado, conforme adequado. Canabidiol deverá ser descontinuado em quaisquer doentes com elevações dos níveis de transaminase superiores a 3 vezes o LSN e os níveis de bilirrubina superiores a 2 vezes o LSN. Os doentes, com elevações de transaminase sustentadas superiores a mais de 5 vezes o LSN, deverão também ter o tratamento descontinuado. Os doentes com elevações prolongadas de transaminases séricas deverão ser avaliados em relação a outras causas possíveis. O ajuste da dose de qualquer medicamento coadministrado, que se saiba afetar o fígado, deverá ser considerado (por exemplo, valproato e clobazam) (ver secção 4.5).

<u>Sonolência e sedação</u>

O canabidiol pode provocar sonolência e sedação, que podem ocorrer mais frequentemente no início do tratamento e diminuir com a continuação do tratamento. A ocorrência foi superior nos doentes a tomar clobazam concomitantemente (ver secções 4.5 e 4.8). Outros depressores do SNC, incluindo álcool, podem potenciar o efeito de sonolência e sedação.

<u>Aumento da frequência de convulsões</u>

Como em outros MAE, poderá ocorrer um aumento clinicamente relevante na frequência de crises durante o tratamento com canabidiol, que poderá exigir um ajuste na dose de canabidiol e/ou MAE concomitante(s), ou descontinuação de canabidiol, caso o risco-benefício seja negativo. Nos ensaios clínicos de fase 3, que estão a investigar SLG, SD e CET, a frequência observada de status epilepticus foi semelhante entre os grupos de canabidiol e placebo.

<u>Comportamento e ideação suicidas</u>

O comportamento e ideação suicidas foram notificados em doentes tratados com MAE em várias indicações. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados controlados por placebo com MAE revelou um pequeno aumento de risco de comportamento e ideação suicidas. O mecanismo deste risco é desconhecido, e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o canabidiol.

Os doentes deverão ser monitorizados em relação a sinais de comportamento e ideação suicidas e o tratamento adequado deverá ser considerado. Os doentes e prestadores de cuidados de doentes deverão ser alertados a procurarem aconselhamento médico caso surjam sinais de comportamento e ideação suicidas.

Perda de peso

O canabidiol pode provocar perda de peso ou diminuição no ganho de peso (ver secção 4.8). Nos doentes com SLG, SD e CET, parece estar relacionado com a dose. Em alguns casos, a perda de peso foi notificada como um acontecimento adverso. A perda de apetite e a perda de peso podem resultar numa ligeira redução no crescimento. A contínua perda de peso/ausência de ganho de peso deverá ser periodicamente analisada de forma a avaliar se deverá manter-se o tratamento com canabidiol.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Óleo de sésamo
Este medicamento contém óleo de sésamo refinado, que pode, raramente, provocar reações alérgicas graves.

Álcool benzílico
Este medicamento contém 0,0003 mg/ml de álcool benzílico, correspondendo a 0,0026 mg por dose máxima de Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg por dose [CET] para um adulto que pese 70 kg). O álcool benzílico poderá provocar reações alérgicas.
Grandes volumes devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, especialmente em indivíduos com compromisso hepático e renal devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

Etanol
Cada ml de Epidyolex contém 79 mg de etanol, equivalente a 10% v/v de etanol anidro, isto é, até 691,3 mg de etanol/por dose única máxima de Epidyolex (12,5 mg/kg), para um adulto que pese 70 kg (9,9 mg de etanol/kg). Para um adulto que pese 70 kg, isto é equivalente a 17 ml de cerveja ou 7 ml de vinho por dose.

Populações não estudadas

Os doentes com compromisso cardiovascular clinicamente significativo não foram incluídos no programa de desenvolvimento clínico de TSC.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Indutores de CYP3A4 ou CYP2C19

O agente forte indutor de CYP3A4/2C19 rifampicina (600 mg administrado uma vez por dia) diminuiu as concentrações plasmáticas de canabidiol e de 7-hidroxi-canabidiol (7-OH-CBD, um metabolito ativo de canabidiol) em aproximadamente 30% e 60%, respetivamente. Os outros indutores fortes de CYP3A4 e/ou CYP2C19, como carbamazepina, enzalutamina, mitotano, quando administrados concomitantemente com canabidiol, podem também provocar uma diminuição nas concentrações plasmáticas de canabidiol e diminuir a eficácia de canabidiol e de 7-OH-CBD numa dimensão semelhante. Estas alterações podem resultar numa diminuição de canabidiol. Pode ser necessário o ajuste da dose.

Inibidores das UGT

Canabidiol é um substrato para UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7. Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas com o canabidiol em combinação com inibidores de UGT, logo deverá ter-se precaução na coadministração de medicamentos que sejam inibidores conhecidos destas UGT.

Pode ser necessária a redução da dose do canabidiol e/ou do inibidor quando administrados em combinação.

Tratamentos com MAE concomitantes

As farmacocinéticas do canabidiol são complexas e podem provocar interações com os tratamentos com MAE concomitantes do doente. O canabidiol e/ou tratamento com MAE concomitante deverá ser assim ajustado durante a supervisão médica regular e o doente deverá ser cuidadosamente monitorizado em relação a reações adversas ao medicamento. Além disso, a monitorização das concentrações plasmáticas deverá ser considerada.

O potencial de interações medicamentosas com outros MAE concomitantes foi avaliado em voluntários saudáveis e em doentes com epilepsia para o clobazam, valproato, estiripentol e everolímus. Embora não tenham sido realizados estudos de interação medicamentosa formais para outros MAE, a fenitoína e lamotrigina são abordadas com base em dados *in vitro*.

Clobazam
Quando o canabidiol e clobazam são coadministrados, ocorrem interações de FC bidirecionais. Com base num estudo com voluntários saudáveis, os níveis elevados (3 a 4 vezes) de N-desmetilclobazam (um metabolito ativo de clobazam) podem ocorrer quando combinado com o canabidiol, provavelmente mediados pela inibição de CYP2C19, com nenhuns efeitos nos níveis de clobazam. Além disso, houve uma exposição aumentada a 7-OH-CBDpara o qual a área sob a curva (AUC) no plasma aumentou em 47% (ver secção 5.2). Os níveis sistémicos aumentados destas substâncias ativas poderão levar a efeitos farmacológicos melhorados e a um aumento nas reações adversas ao medicamento. O uso concomitante de canabidiol e clobazam aumenta a incidência de sonolência e sedação em comparação com placebo (ver secções 4.4 e 4.8). Deverá ser considerada a redução na dose de clobazam caso se observe sonolência ou sedação quando o clobazam é coadministrado com canabidiol.

Valproato
O uso concomitante de canabidiol e valproato aumenta a incidência de elevações de enzimas transaminase (ver secção 4.8). O mecanismo desta interação mantém-se desconhecido. Se ocorrerem aumentos de transaminases clinicamente significativos, o canabidiol e/ou valproato concomitante deverão ser reduzidos ou descontinuados em todos os doentes até ser observada uma recuperação das elevações de transaminase. Existem dados insuficientes para avaliar o risco de administração concomitante de outros medicamentos hepatotóxicos e canabidiol (ver secção 4.4).

O uso concomitante de canabidiol e valproato aumenta a incidência de diarreia e casos de apetite diminuído. O mecanismo desta interação é desconhecido.

Estiripentol
Quando o canabidiol foi combinado com estiripentol num ensaio de voluntários saudáveis, houve um aumento nos níveis de estiripentol de 28% para a concentração plasmática máxima medida ($C_{máx}$) e aumento de 55% para a AUC. No entanto, em doentes o efeito foi mais pequeno, com um aumento nos níveis de estiripentol de 17% na $C_{máx}$ e 30% na AUC. A importância clínica destes resultados não foi estudada. O doente deverá ser cuidadosamente monitorizado em relação a reações adversas ao medicamento.

Fenitoína
A exposição à fenitoína pode ser aumentada quando coadministrada com canabidiol, pois a fenitoína é largamente metabolizada através do CYP2C), que é inibido pelo canabidiol *in vitro*. Não foram realizados quaisquer estudos clínicos formais na investigação desta interação. A fenitoína tem um índice terapêutico estreito, por isso a combinação de canabidiol com fenitoína deverá ser iniciada com cuidado e, caso surjam problemas de tolerabilidade, deverá considerar-se a redução da dose de fenitoína.

Lamotrigina
A lamotrigina é um substrato para enzimas UGT, incluindo UGT2B7, que é inibida pelo canabidiol *in vitro*. Não foram realizados quaisquer estudos clínicos formais na investigação desta interação. Os níveis de lamotrigina podem ser elevados quando coadministrada com canabidiol.

Everolímus
A coadministração de canabidiol (12,5 mg/kg duas vezes por dia) com o substrato da P-gp e CYP3A4 everolímus (5 mg) num estudo com voluntários saudáveis levou a um aumento na exposição a everolímus de aproximadamente 2,5 vezes, tanto para a $C_{máx}$ como para a AUC. Acredita-se que o mecanismo para esta interação seja a inibição do efluxo intestinal P-gp, levando a uma maior biodisponibilidade de everolímus, porque o canabidiol não afetou a exposição ao midazolam noutro estudo de interação. A semivida de everolímus não foi afetada, confirmando a ausência de efeitos sistémicos de inibição do canabidiol na atividade de P-gp e CYP3A4. Quando iniciar tratamento com o canabidiol em doentes a tomar everolímus, monitorize os níveis terapêuticos de everolímus e ajuste a dose em conformidade. Quando iniciar tratamento com everolímus em doentes a receber uma dose estável de canabidiol, é recomendada a administração de uma dose inicial mais baixa de everolímus, e a monitorização terapêutica do medicamento.

<u>Potencial de canabidiol afetar outros medicamentos</u>

Substratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 e UGT2B7
Os dados *in vivo* da dose estável com canabidiol (750 mg das vez) quando coadministrado com uma dose única de cafeína (200 mg), um substrato sensível de CYP1A2, revelou aumento da exposição à cafeína em 15% para $C_{máx}$ e 95% para AUC, em comparação com quando a cafeína era administrada isoladamente. Estes dados indicam que o canabidiol é um inibidor fraco de CYP1A2. Podem ser observados aumentos modestos similares na exposição com outros substratos CYP1A2 sensíveis (por exemplo, teofilina ou tizanidina). A importância clínica destes achados não foi estudada. O doente deve ser atentamente monitorizado em relação a reações adversas ao medicamento.

Os dados *in vitro* preveem interações medicamentosas com substratos de CYP2B6 (por exemplo, bupropiona, efavirenz), uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferase 1A9 (UGT1A9) (por exemplo, diflunisal, propofol, fenofibrato) e UGT2B7 (por exemplo, gemfibrozil, morfina, lorazepam) quando coadministrados com canabidiol. Também se prevê que a coadministração de canabidiol provoque interações clinicamente significativas com substratos de CYP2C8 (repaglinida) e CYP2C9 (por exemplo, varfarina).

Os dados *in vitro* demonstraram que o canabidiol inibe o CYP2C19, o que poderá provocar o aumento de concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados por esta isoenzima, como clobazam e omeprazol. A redução da dose deverá ser considerada para os medicamentos concomitantes que sejam substratos de CYP2C19 sensíveis ou que tenham um índice terapêutico estreito.

Devido ao potencial de inibição de atividade enzimática, a redução da dose de substratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8, e CYP2C9 deverá ser considerada, conforme clinicamente relevante, caso sejam observadas reações adversas quando administrados concomitantemente com canabidiol. Devido ao potencial da indução e da inibição de atividade enzimática, deverá considerar-se o ajuste da dose de substratos de CYP1A2 e CYP2B6, conforme clinicamente adequado.

Avaliação in vitro de interação com enzimas UGT
Os dados *in vitro* sugerem que o canabidiol é um inibidor reversível da atividade por UGT1A9 e UGT2B7 em concentrações clinicamente relevantes. O metabolito 7-carboxi-canabidiol (7-COOH-CBD) é também um inibidor da atividade mediada por UGT1A1, UGT1A4 e UGT1A6 *in vitro.* Pode ser necessária a redução da dose quando o canabidiol é administrado concomitantemente com substratos destas UGT.

Substratos da P-gp sensíveis administrados por via oral
A coadministração de canabidiol com everolímus administrado por via oral, um substrato da P-gp e da CYP34A, aumentou a biodisponibilidade do everolímus, provavelmente devido à inibição de efluxo intestinal da P-gp de everolímus. Podem ocorrer aumentos na exposição de outros substratos da P-gp sensíveis administrados por via oral (por exemplo, sirolímus, tacrolímus, digoxina) quando coadministrados com canabidiol. A monitorização terapêutica do medicamento e a redução da dose de outros substratos da P-gp deverá ser considerada quando administrados por via oral e concomitantemente com canabidiol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
A quantidade de dados sobre a utilização de canabidiol em mulheres grávidas, é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, o canabidiol não deverá ser usado durante a gravidez, exceto quando o benefício potencial para a mãe é claramente superior ao risco potencial para o feto.

Amamentação

Não existem dados clínicos sobre a presença de canabidiol ou dos seus metabolitos no leite humano, efeitos sobre a criança lactente ou efeitos na produção de leite.

Os estudos em animais revelaram alterações toxicológicas nos animais lactentes, quando a mãe é tratada com canabidiol (ver secção 5.3).

Não existem estudos em humanos sobre a excreção de canabidiol no leite materno. Como o canabidiol se liga fortemente às proteínas e irá, provavelmente, passar livremente do plasma para o leite, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento, como precaução.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito do canabidiol na fertilidade.

Não foram observados efeitos sobre a capacidade reprodutiva em ratos do sexo masculino ou feminino com uma dose oral de até 150 mg/kg/dia de canabidiol (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de canabidiol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis, pois pode provocar sonolência e sedação (ver secção 4.4). Os doentes devem ser alertados para não conduzirem ou utilizarem máquinas até terem experiência suficiente com o medicamento para que avaliem se este afeta adversamente as suas capacidades (secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com canabidiol no intervalo de dose recomendado de 10 a 25 mg/kg/dia são apresentadas abaixo.

As reações adversas mais frequentes são sonolência (23%), apetite diminuído (21%), diarreia (20%), pirexia (16%), vómito (12%) e fadiga (10%).

A causa mais frequente de descontinuação foi elevação de transaminase (2%), sonolência (2%) e apetite diminuído (1%).

Tabela de resumo das reações adversas

As reações adversas notificadas com canabidiol em estudos clínicos controlados por placebo são indicadas na tabela abaixo por Classe de sistema de órgãos e frequência.

As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Tabela de resumo das reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas de ensaios clínicos
Infeções e infestações	Frequentes	Pneumonia[a]
		Infeção do trato urinário
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Hemoglobina diminuída
		Hematócrito diminuído
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Irritabilidade
		Agressividade
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência[a]
	Frequentes	Letargia
		Convulsões
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
		Vómito
	Frequentes	Náuseas
Afeções hepatobiliares	Frequentes	AST aumentada
		ALT aumentada
		Gama-GT aumentada
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Aumento da creatinina no sangue
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia
		Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Peso diminuído

[a] Termos agrupados: **Pneumonia:** Pneumonia, Pneumonia RSV, Pneumonia a micoplasma, Pneumonia adenovírica, Pneumonia viral, Pneumonia por aspiração; **Sonolência:** Sonolência, Sedação.

Descrição de reações adversas selecionadas

Lesão traumática hepatocelular
O canabidiol pode provocar elevações de ALT e AST relacionadas com a dose (ver secção 4.4).

Em estudos controlados para SLG, SD (a receber 10 ou 20 mg/kg/dia) e para CET (a receber 25 mg/kg/dia), a incidência de elevações de ALT mais de 3 vezes o LSN foi de 13% em doentes tratados com canabidiol, em comparação com 1% em doentes a tomar placebo. Menos de 1% dos doentes tratados com canabidiol teve níveis de ALT ou AST mais de 20 vezes o LSN. Tem havido casos de elevações de transaminase associados a hospitalização em doentes a tomar canabidiol.

Fatores de risco para a lesão traumática hepatocelular
Valproato e clobazam concomitantes, dose de canabidiol e elevações de transaminase na situação basal

Valproato e clobazam concomitantes
Em doentes tratados com canabidiol a receberem doses de 10, 20 e 25 mg/kg/dia, a incidência de elevações de ALT superiores a 3 vezes o LSN foi de 23% em doentes a tomarem valproato e clobazam concomitantemente, 19% em doentes a tomarem valproato concomitante (sem clobazam), 3% em doentes a tomarem clobazam concomitante (sem valproato) e 3% em doentes que não estavam a tomar nenhum dos medicamentos.

Dose
As elevações de ALT superiores a 3 vezes o LSN foram notificadas em 15% dos doentes a tomarem canabidiol 20 ou 25 mg/kg/dia em comparação com 3% dos doentes a tomar canabidiol 10 mg/kg/dia. O risco de elevações de ALT foi superior em doses superiores a 25 mg/kg/dia no estudo controlado em CET.

Elevações de transaminase na situação basal
Nos ensaios controlados (ver secção 5.1) em doentes a tomarem canabidiol 20 ou 25 mg/kg/dia, a frequência de elevações de ALT emergentes do tratamento superiores a 3 vezes o LSN foi de 29% (80% destes estavam a tomar valproato), quando a ALT estava acima do LSN na situação basal, em comparação com 12% (89% destes estavam a tomar valproato) quando a ALT estava dentro do intervalo normal na situação basal. Um total de 5% dos doentes (todos a tomarem valproato) a tomar canabidiol 10 mg/kg/dia observaram elevações de ALT superiores a 3 vezes o LSN, quando a ALT estava acima do LSN na situação basal, em comparação com 3% dos doentes (todos a tomarem valproato) nos quais a ALT estava dentro do intervalo normal na situação basal.

Sonolência e sedação
Foram observados acontecimentos de sonolência e sedação (incluindo letargia) em ensaios controlados (ver secção 4.4) com canabidiol na SLG, SD e CET, incluindo 29% de doentes tratados com canabidiol (30% dos doentes a tomar canabidiol 20 ou 25 mg/kg/dia e 27% dos doentes a tomar canabidiol 10 mg/kg/dia). Estas reações adversas foram observadas em incidências mais elevadas nas doses superiores a 25 mg/kg/dia no estudo controlado em CET. A incidência de sonolência e sedação (incluindo letargia) foi superior em doentes a tomar concomitantemente clobazam (43% nos doentes tratados com canabidiol a tomar clobazam, em comparação com 14% de doentes tratados com canabidiol que não estavam a tomar clobazam).

Convulsões
No ensaio controlado em doentes com CET, foi observado um aumento na frequência de acontecimentos adversos associados ao agravamento das convulsões em doses superiores a 25 mg/kg/dia. Embora não tenha sido estabelecido um padrão evidente, os acontecimentos adversos refletiram a maior frequência ou intensidade de convulsões ou novos tipos de convulsões. A frequência de acontecimentos adversos associados a agravamento de convulsões foi de 11% para doentes a tomarem canabidiol 25 mg/kg/dia e 18% para doentes a tomarem doses de canabidiol superiores a 25 mg/kg/dia, em comparação com 9% nos doentes a tomarem placebo.

Peso diminuído
O canabidiol pode provocar perda de peso ou diminuição do ganho de peso (ver secção 4.4). Em doentes com SLG, SD e CET, a diminuição no peso pareceu estar relacionada com a dose, com 21% dos doentes a tomarem canabidiol 20 ou 25 mg/kg/dia a observarem uma diminuição do peso de ≥ 5%, em comparação com 7% nos doentes a tomarem canabidiol 10 mg/kg/dia. Em alguns casos, a perda de peso foi notificada como um acontecimento adverso (ver tabela 3 acima). A perda de apetite e perda de peso podem resultar numa ligeira redução no crescimento.

Diarreia
O canabidiol pode provocar diarreia relacionada com a dose. Em ensaios controlados de SLG e SD, a frequência de diarreia foi de 13% em doentes a receberem canabidiol 10 mg/kg/dia e 21% de doentes a

receberem canabidiol 20 mg/kg/dia, em comparação com 10% nos doentes a receberem placebo. Num ensaio controlado em CET, a frequência de diarreia foi de 31% nos doentes a receberem canabidiol 25 mg/kg/dia e 56% dos doentes a receberem doses superiores a canabidiol 25 mg/kg/dia, em comparação com 25% dos doentes a receberem placebo.

Em ensaios clínicos, o início de diarreia ocorreu normalmente nas primeiras 6 semanas de tratamento com canabidiol. A duração mediana de diarreia foi de 8 dias. A diarreia levou à redução da dose de canabidiol em 10% dos doentes, à interrupção temporária da dose em 1% dos doentes e à descontinuação permanente em 2% dos doentes.

Anomalias hematológicas
O canabidiol pode provocar diminuições na hemoglobina e hematócrito. Em doentes com SLG, SD e CET, a diminuição média na hemoglobina desde a situação basal até ao fim do tratamento foi de -0,36 g/dl nos doentes tratados com canabidiol a receberem 10, 20 ou 25 mg/kg/dia. Foi também observada uma diminuição correspondente nos hematócritos, com uma alteração média de -1,3% nos doentes tratados com canabidiol.

Vinte e sete por cento (27%) dos doentes tratados com canabidiol com SLG e SD e 38% dos doentes tratados com canabidiol (25 mg/kg/dia) com CET desenvolveram uma nova anemia definida pelo laboratório durante o curso do estudo (definida como uma concentração de hemoglobina normal na situação basal, com um valor notificado inferior ao limite inferior do normal num ponto temporal subsequente.

Aumentos na creatinina
O canabidiol pode provocar elevações na creatinina sérica. O mecanismo não foi ainda determinado. Em estudos controlados em adultos saudáveis e em doentes com SLG, SD e CET, foi observado um aumento na creatinina sérica de aproximadamente 10% nas 2 semanas após o início de canabidiol. O aumento foi reversível em adultos saudáveis. A reversibilidade não foi avaliada em estudos na SLG, SD ou CET.

Pneumonia
Foram observados acontecimentos de pneumonia em ensaios controlados com canabidiol em doentes com SLG, SD ou CET, incluindo 6% dos doentes tratados com canabidiol, em comparação com 1% dos doentes a receber placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A experiência em doses mais elevadas do que a dose terapêutica recomendada é limitada. Foram notificados casos de diarreia e sonolência ligeiras em participantes adultos saudáveis a tomarem uma dose única de 6000 mg; o que iguala uma dose de mais de 85 mg/kg para um adulto de 70 kg. Estas reações adversas foram resolvidas após conclusão do estudo.

Procedimento em caso de sobredosagem

Em caso de uma sobredosagem, o doente deverá ser observado e o tratamento sintomático adequado deverá ser administrado, incluindo a monitorização de sinais vitais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos; código ATC: N03AX24

Mecanismo de ação

Os mecanismos precisos pelos quais o canabidiol exerce os seus efeitos anticonvulsivantes em humanos são desconhecidos. O canabidiol não exerce o seu efeito anticonvulsivo através da interação com recetores de canabinoides. O canabidiol reduz a hiperexcitabilidade neuronal através da modulação do cálcio intracelular através de canais do recetor 55 acoplado à proteína G (GPR55) e do recetor de potencial transitório do tipo vanilóide 1 (TRPV1), bem como modulação de sinalização mediada por adenosina através da inibição da captação da adenosina através do transportador de nucleosídeos 1 equilibrativos (ENT-1).

Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes, existe um potencial de efeito anticonvulsivante aditivo da interação farmacocinética bidirecional entre o canabidiol e o clobazam, que leva a aumentos nos níveis dos metabolitos ativos respetivos na circulação, 7-OH-CBD (aproximadamente 1,5 vezes) e N-CLB (aproximadamente 3 vezes) (ver secções 4.5, 5.1 e 5.2).

Eficácia clínica

Terapêutica adjuvante em doentes com síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)
A eficácia de canabidiol para a terapêutica adjuvante de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) foi avaliada em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, de grupos paralelos (GWPCARE3 e GWPCARE4). Cada estudo consistiu num período de 4 semanas de situação basal, um período de titulação de 2 semanas e um período de manutenção de 12 semanas. A idade média da população do estudo era de 15 anos e 94% estavam a tomar 2 ou mais MAE concomitantes (MAEc) durante o ensaio. Os MAEc usados mais frequentemente (> 25% dos doentes) em ambos os ensaios foram valproato, clobazam, lamotrigina, levetiracetam e rufinamida. Aproximadamente 50% dos doentes estavam a tomar clobazam concomitante. Dos doentes que não estavam a tomar clobazam, a maioria tinha tomado anteriormente, e posteriormente descontinuado, o tratamento com clobazam.

O parâmetro primário de avaliação foi a alteração percentual desde a situação basal nas crises atónicas por 28 dias ao longo do período de tratamento para o grupo de canabidiol em comparação com placebo. As crises atónicas foram definidas como crises atónicas, tónicas ou tónicas-clónicas que levaram ou poderiam ter levado a uma queda ou lesão. Os parâmetros de avaliação secundários foram a proporção de doentes com redução de pelo menos 50% na frequência de crises atónicas, a alteração percentual desde a situação basal na frequência total de crises e a Impressão de alteração global do participante/prestador de cuidados na última consulta.

Foram realizadas análises de subgrupos em vários fatores, incluindo MAEc. Os resultados da análise de subgrupo dos doentes tratados com clobazam, em comparação com os doentes tratados sem clobazam, indicaram que existe incerteza estatística residual em relação ao efeito do tratamento de canabidiol nos doentes que não estão a tomar clobazam. Não foi estabelecida eficácia nesta população.

A Tabela 4 resume o parâmetro de avaliação principal da redução percentual desde a situação basal nas crises atónicas e a medida secundária principal da proporção de doentes com pelo menos uma redução de 50% na frequência de crises atónicas, assim como os resultados da análise de subgrupo para estas medidas de resultados nos doentes tratados com clobazam concomitante.

Tabela 4: Medidas de resultados primários e secundários com resposta de ≥ 50% principais e análises de subgrupo em estudos de SLG

		Geral	N	Subgrupo com clobazam	N
CRISES ATÓNICAS POR 28 DIAS					
Redução percentual desde a situação basal[a]					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg/dia	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg/dia	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg/dia	43,9%	86	62,4%	42
Diferença ou redução percentual em comparação com placebo (IC de 95%), valor-p[b]					
GWPCARE3	10 mg/kg/dia	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%, 49,2%) p = 0,0355[c]	
	20 mg/kg/dia	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%, 66,8%) p < 0,0001[c]	
GWPCARE4	20 mg/kg/dia	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%, 59,6%) p < 0,0001[c]	
≥ 50% REDUÇÃO NAS CRISES ATÓNICAS (ANÁLISE DE RESPOSTA)					
Percentagem de ≥ 50% de resposta, valor-p[d]					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg/dia	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584[c]	37
	20 mg/kg/dia	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021[c]	36
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg/dia	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140[c]	42

IC = intervalo de confiança de 95%.
[a] Os dados para a população geral são apresentados como mediana de redução percentual desde a situação basal. Os dados para o subgrupo com clobazam são apresentados com redução percentual desde a situação basal, estimados a partir de uma análise de regressão binomial negativa.
[b] Os dados gerais são apresentados como diferença mediana estimada e valor-p de um teste da soma dos números de ordem de Wilcoxon. Os dados para o subgrupo com clobazam são estimados a partir de uma análise de regressão binomial negativa.
[c] Valor-p nominal.
[d] O valor-p geral baseia-se num teste Cochran-Mantel-Haenszel; os valores-p nominais para o subgrupo com clobazam são baseados na análise de regressão logística

Medidas de resultados secundários adicionais no subgrupo de doentes tratados com clobazam concomitante
O canabidiol esteve associado a um aumento na percentagem de participantes a observarem uma redução superior a ou igual a 75% na frequência de crises atónicas durante o período de tratamento em cada ensaio (11% 10 mg/kg/dia de canabidiol, 31% a 36% 20 mg/kg/dia, 3% a 7% placebo).

Em cada ensaio, os doentes a receberem canabidiol observaram uma redução percentual mediana superior nas crises totais em comparação com placebo (53% 10 mg/kg/dia, 64% a 66% 20 mg/kg/dia, 25% para cada grupo de placebo; p = 0,0025 para 10 mg/kg/dia e p < 0,0001 para cada grupo de 20 mg/kg/dia vs. placebo).

Maiores melhorias na condição geral, conforme medido pelas classificações de Impressão Global de Alteração na última consulta, foram notificadas pelos prestadores de cuidados e doentes em ambas as doses de canabidiol (76% a 10 mg/kg/dia, 80% para cada grupo de 20 mg/kg/dia, 31% a 46% com placebo; $p = 0,0005$ para 10 mg/kg/dia e $p < 0,0001$ e 0,0003 para 20 mg/kg/dia vs. placebo).

Em comparação com o placebo, o canabidiol foi associado a um aumento no número de dias sem crises atónicas durante o período de tratamento em cada ensaio; equivalente a 3,3 dias por 28 dias (10 mg/kg/dia) e 5,5 a 7,6 dias por 28 dias (20 mg/kg/dia).

Terapêutica adjuvante nos doentes com síndrome de Dravet
A eficácia de canabidiol para a terapêutica adjuvante de crises associadas à síndrome de Dravet (SD) foi avaliada em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, de grupos paralelos (GWPCARE2 e GWPCARE1). Cada estudo consistiu num período de 4 semanas de situação basal, um período de titulação de 2 semanas e um período de manutenção de 12 semanas. A idade média da população do estudo era de 9 anos e 94% estavam a tomar 2 ou mais MAEc durante o ensaio. Os MAEc usados mais frequentemente (> 25% dos doentes) em ambos os ensaios foram valproato, clobazam, estiripentol e levetiracetam. Aproximadamente 65% dos doentes estavam a tomar clobazam concomitante. Dos doentes que não estavam a tomar clobazam, a maioria tinha tomado anteriormente e descontinuado posteriormente o tratamento com clobazam.

O parâmetro primário de avaliação foi a alteração na frequência de crises atónicas durante o período de tratamento (Dia 1 até ao final do período avaliável) em comparação com a situação basal (GWPCARE2) e a alteração percentual mediana desde a situação basal nas crises convulsivas por 28 dias (GWPCARE1) ao longo do período de tratamento para os grupos de canabidiol em comparação com o placebo. As crises convulsivas foram definidas como todas as crises atónicas, tónicas, clónicas e tónica-clónicas contáveis. Os parâmetros de avaliação secundários para o GWPCARE2 foram a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 50% na frequência de crises convulsivas, alteração na frequência total de crises e Impressão de alteração global do prestador de cuidados na última consulta. O parâmetro de avaliação secundário principal para o GWPCARE1 foi a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 50% na frequência de crises convulsivas.

As análises de subgrupo foram realizadas sobre vários fatores, incluindo MAEc. Os resultados da análise de subgrupo dos doentes tratados com clobazam, em comparação com os doentes tratados sem clobazam, indicaram que existe incerteza estatística residual em relação ao efeito do tratamento de canabidiol nos doentes que não estão a tomar clobazam. Não foi estabelecida eficácia nesta população.

A Tabela 5 resume o parâmetro de avaliação primário da redução percentual desde a situação basal nas crises convulsivas, e a medida secundária principal de doentes com pelo menos 50% de redução na frequência de crises atónicas, bem como os resultados da análise de subgrupo para estas medidas de resultados em doentes tratados com clobazam concomitante e doentes tratados sem clobazam concomitante.

Tabela 5: Medidas de resultados primários e secundários principais com resposta de ≥ 50% principais e análises de subgrupo em estudos de SD

		Geral	N	Subgrupo com clobazam	N
CRISES CONVULSIVAS POR 28 DIAS					
Redução percentual desde a situação basal[a]					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg/dia	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg/dia	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg/dia	38,9%	61	53,6%	40
Diferença ou redução percentual em comparação com placebo (IC de 95%), valor-p[b]					
GWPCARE2	10 mg/kg/dia	29,8% (8,4%, 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%, 54,5%) p = 0,0042[c]	
	20 mg/kg/dia	25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%, 50,4%) p = 0,0297[c]	
GWPCARE1	20 mg/kg/dia	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p = 0,0032[c]	
≥ 50% REDUÇÃO NAS CRISES CONVULSIVAS (ANÁLISE DE RESPOSTA)					
Percentagem de ≥ 50% de resposta, valor-p[d]					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg/dia	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623[c]	45
	20 mg/kg/dia	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130[c]	40
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg/dia	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382[c]	40

IC = intervalo de confiança de 95%.
[a] Para o estudo GWPCARE1, os dados gerais são apresentados como mediana de redução percentual desde a situação basal. Os dados para o estudo GWPCARE2 e o subgrupo com clobazam são apresentados com redução percentual desde a situação basal, estimados a partir de uma análise de regressão binomial negativa.
[b] Para o estudo GWPCARE1, os dados gerais são apresentados como diferença mediana estimada e valor-p de um teste da soma dos números de ordem de Wilcoxon. Os dados para o estudo GWPCARE2 e o subgrupo com clobazam são estimados a partir de uma análise de regressão binomial negativa.
[c] Valor-p nominal.
[d] O valor-p geral baseia-se num teste Cochran-Mantel-Haenszel; o valor-p nominal para o subgrupo com clobazam é baseado na análise de regressão logística.

Medidas de resultados secundários adicionais no subgrupo de doentes tratados com clobazam concomitante

O canabidiol esteve associado a um aumento na percentagem de participantes a observarem uma redução superior a ou igual a 75% na frequência de crises convulsivas durante o período de tratamento em cada ensaio (36% 10 mg/kg/dia de canabidiol, 25% para cada grupo de canabidiol 20 mg/kg/dia de canabidiol, 10% a 13% a placebo).

Em cada ensaio, os doentes a receberem canabidiol observaram uma maior redução percentual nas crises totais em comparação com placebo (66% 10 mg/kg/dia, 54% a 58% 20 mg/kg/dia, 27% a 41% para placebo; p = 0,0003 para 10 mg/kg/dia e p = 0,0341 e 0,0211 para 20 mg/kg/dia vs. placebo).

Maiores melhorias na condição geral, conforme medido pelas classificações de Impressão Global de Alteração na última consulta, foram notificadas pelos prestadores de cuidados e doentes em ambas as doses de canabidiol (73% a 10 mg/kg/dia, 62% a 77% a 20 mg/kg/dia, 30% a 41% com placebo; p = 0,0009 para 10 mg/kg/dia e p = 0,0018 e 0,0136 para 20 mg/kg/dia vs. placebo).

Em comparação com o placebo, o canabidiol foi associado a um aumento no número de dias sem crises convulsivas durante o período de tratamento em cada ensaio; equivalente a 2,7 dias por 28 dias (10 mg/kg/dia) e 1,3 a 2,2 dias por 28 dias (20 mg/kg/dia).

População adulta
A população com SD nos estudos GWPCARE2 e GWPCARE1 foi predominantemente doentes pediátricos, com apenas 5 doentes adultos que tinham 18 anos de idade (1,6%) e, desta forma, foram obtidos dados de eficácia e segurança limitados na população adulta com SD.

Resposta à dose
Como não houve resposta consistente à dose entre 10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia nos estudos da LGS e SD, o canabidiol deverá ser inicialmente titulado para a dose de manutenção recomendada de 10 mg/kg/dia (ver secção 4.2). Em doentes individuais, pode ser considerada a titulação até uma dose máxima de 20 mg/kg/dia, com base no benefício-risco (ver secção 4.2).

Dados em regime aberto

Entre ambos os estudos SLG aleatorizados, 99,5% dos doentes (N = 366) que concluíram os estudos estiveram incluídos no estudo de extensão em regime aberto de longo prazo (OLE) (GWPCARE5). No subgrupo de doentes com SLG tratados com clobazam concomitante durante 37 a 48 semanas (N = 168), a redução percentual mediana desde a situação basal na frequência de crises atónicas foi de 71% durante a Semana 1-12 (N = 168), que foi mantida até à Semana 37-48, com uma redução percentual mediana desde a situação basal na frequência de crises atónicas de 62%.

Em ambos os estudos aleatorizados de SD, 97,7% dos doentes (N = 315) que concluíam os estudos estiveram incluídos no GWPCARE5. No subgrupo de doentes com SD tratados com clobazam concomitante durante 37 a 48 semanas (N = 148), a redução percentual mediana desde a situação basal na frequência de crises convulsivas foi de 64% durante a Semana 1-12 (N = 148), que foi mantida até à Semana 37-48, com uma redução percentual mediana desde a situação basal na frequência de crises atónicas de 58%.

Terapêutica adjuvante em doentes com complexo de esclerose tuberosa (CET)
A eficácia de canabidiol (25 e 50 mg/kg/dia) para a terapêutica adjuvante de convulsões associadas ao CET foi avaliada num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos (GWPCARE6). O estudo consistiu num período de situação basal de 4 semanas, um período de titulação de 4 semanas e um período de manutenção de 12 semanas (período de tratamento de 16 semanas e período de avaliação primária).

A idade média da população do estudo foi de 14 anos e todos os doentes, exceto um, estavam a tomar uma ou mais MAE concomitantes (MAEc) durante o estudo. As MAEc mais frequentemente usadas (> 25% dos doentes) foram valproato (45%), vigabatrina (33%), levetiracetam (29%) e clobazam (27%).

O parâmetro primário de avaliação foi a alteração no número de convulsões associadas a CET durante o período de tratamento (manutenção e titulação) em comparação com a situação basal para o grupo de canabidiol em comparação com o placebo. As convulsões associadas a CET foram definidas como convulsões motoras focais sem compromisso do estado de consciência ou atenção; convulsões focais com compromisso do estado de consciência ou atenção; convulsões focais que evoluem para crises convulsivas generalizadas bilaterais e convulsões generalizadas (convulsões tónico-clónicas, tónicas, clínicas ou atónicas). Os parâmetros de avaliação secundários principais foram a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 50% na frequência de convulsões associadas a CET, Impressão de

Alteração global do participante/prestador de cuidados na última consulta e a alteração percentual desde a situação basal na frequência total de convulsões.

O canabidiol 50 mg/kg/dia revelou também ter um nível semelhante na redução de convulsões do que 25 mg/kg/dia. No entanto, esta dose foi associada a um aumento na incidência de reações adversas em comparação com 25 mg/kg/dia e, por isso, a dose máxima recomendada é de 25 mg/kg/dia.

A Tabela 6 resume o parâmetro de avaliação primário da redução percentual desde a situação basal nas convulsões associadas a CET, e a medida secundária principal de doentes com pelo menos 50% de redução na frequência de convulsões associadas a CET para a dose máxima recomendada de 25 mg/kg/dia.

Tabela 6: Medidas de resultados primários e secundários principais com resposta de ≥ 50% no estudo CET (população global de doentes)

	Estudo GWPCARE6	
	Canabidiol 25 mg/kg/dia (n = 75)	**Placebo** (n = 76)
Parâmetro primário de avaliação – redução percentual na frequência de convulsões associadas a CET		
Convulsões associadas a CET **Redução % desde a situação basal** ***Redução percentual em comparação com placebo*** IC de 95% Valor-p	48,6% 30,1% 13,9%, 43,3% 0,0009	26,5%
Parâmetro de avaliação secundário principal - ≥ 50% REDUÇÃO nas convulsões associadas a CET (ANÁLISE DE RESPOSTA)		
Percentagem de doentes com uma redução de ≥ 50% Valor-p [b]	36% 0,0692	22,4%

IC = intervalo de confiança de 95%.
[a] Os dados para o estudo GWPCARE6 são apresentados como uma redução percentual desde a situação basal estimada de uma análise de regressão binomial negativa.
[b] O valor-p geral baseia-se num teste Cochran-Mantel.

Análises de subgrupo com e sem tratamento de clobazam

No estudo GWPCARE6, 22,7% dos doentes com CET no grupo de 25 mg/kg/dia e 32,9% no grupo de placebo estavam a tomar clobazam concomitante. Os resultados da análise de subgrupo por utilização de clobazam indicaram efeitos anticonvulsivos aditivos de canabidiol na presença de clobazam.

No subgrupo de doentes tratados com clobazam concomitante, os doentes a receberem canabidiol 25 mg/kg/dia tiveram uma redução de 61,1% desde a situação basal na frequência de convulsões associadas a CET em comparação com 27,1% no grupo de placebo, com base numa análise de regressão binomial. Em comparação com o placebo, o canabidiol foi associado a uma redução de 46,6% (p nominal = 0,0025) em convulsões associadas a CET (CI 95%: 20,0%, 64,4%).

No subgrupo de doentes tratados sem clobazam concomitante, os doentes a receberem canabidiol 25 mg/kg/dia tiveram uma redução de 44,4% desde a situação basal na frequência de convulsões associadas a CET em comparação com 26,2% no grupo de placebo, com base numa análise de

regressão binomial. Em comparação com o placebo, o canabidiol foi associado a uma redução de 24,7% (p nominal = 0,0242) em convulsões associadas a CET (CI 95%: 3,7%, 41,1%).

Medidas de resultados secundários adicionais para canabidiol 25 mg/kg/dia (população de doentes geral)

O canabidiol foi associado a um aumento na percentagem de participantes (16,0%) que teve uma redução superior ou igual a 75% na frequência de convulsões associada a CET durante o período de tratamento em comparação com o grupo de placebo (0%).

Os doentes a receberem canabidiol tiveram uma redução percentual superior nas convulsões totais (48,1%) em comparação com o placebo (26,9%).

Impressão de alteração global na última consulta, conforme relatado pelos doentes e cuidadores. 68,6% dos doentes no grupo de canabidiol em comparação com 39,5% no grupo de placebo tiveram uma melhoria.

Em comparação com o placebo, o canabidiol esteve associado a um aumento no número de dias sem convulsões associadas a CET durante o período de tratamento, equivalente a 2,82 dias por 28 dias.

O efeito de canabidiol nos espasmos infantis/epiléticos associados com CET não foi totalmente avaliado.

Dados em regime aberto

Dos 201 doentes que concluíram o estudo GWPCARE6, 99,0% (199 doentes) foram incluídos no estudo OLE. A dose modal mediana foi de 25 mg/kg/dia e o período de tratamento mediano foi de 90 semanas (intervalo: 2,6–209 semanas). No OLE, a redução percentual mediana desde a situação basal na frequência de convulsões associada a CET foi de 54% durante as Semanas 1-12 (N = 199), que foi mantida até às Semanas 85-96 (N = 98), com uma redução percentual mediana desde a situação basal na frequência de convulsões associada a CET de 75%.

Abuso

Num estudo de potencial de abuso humano, a administração aguda de canabidiol a utilizadores de estupefacientes adultos não dependentes em doses terapêuticas ou supraterapêuticas produziu pequenas respostas nas medidas subjetivas positivas como gosto pelo consumo da substância ou vontade de consumir novamente a substância. Em comparação com dronabinol (THC sintético) e de alprazolam, o canabidiol tem um baixo potencial de abuso.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com canabidiol num ou mais subconjuntos da população pediátrica no tratamento de crises associadas à SLG, SD e CET (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

O estudo GWPCARE6, realizado em doentes com CET, incluíram 8 crianças entre 1 e 2 anos de idade entre todos os grupos de tratamento. Embora os dados sejam limitados, o efeito de tratamento observado e tolerabilidade foram semelhantes aos observados em doentes com 2 anos de idade e mais, no entanto, a eficácia, segurança e farmacocinética em crianças < 2 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O canabidiol aparece rapidamente no plasma com um período até à concentração plasmática máxima de 2,5-5 horas em estado de equilíbrio.

As concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio são alcançadas no período de 2-4 dias de dose duas vezes por dia, com base nas concentrações pré-dose ($C_{mínima}$). O rápido alcance do estado de equilíbrio está relacionado com o perfil de eliminação multifásico do medicamento, no qual a eliminação terminal representa apenas uma pequena parte da depuração do medicamento.

Nos estudos de voluntários saudáveis, a coadministração de canabidiol (750 ou 1500 mg) com uma refeição rica em gordura/rica em calorias aumentou a taxa e extensão de absorção (aumento de 5 vezes na $C_{máx}$ e aumento de 4 vezes na AUC) e reduziu a variabilidade total da exposição em comparação com o estado em jejum nos voluntários saudáveis. Embora o efeito seja ligeiramente mais baixo com uma refeição com baixo teor de gordura/pobre em calorias, a elevação na exposição é ainda assim assinalada ($C_{máx}$ em 4 vezes, AUC em 3 vezes). Além disso, a toma de canabidiol com leite de vaca melhorou a exposição em aproximadamente 3 vezes para a $C_{máx}$ e 2,5 vezes para a AUC. A toma de canabidiol com álcool também provocou uma melhor exposição a canabidiol, com uma AUC 63% maior.

Nos ensaios controlados aleatorizados, o tempo da dose de canabidiol em relação às horas de refeição não foi restrito. Em doentes, uma refeição com elevado teor em gordura também revelou aumentar a biodisponibilidade de canabidiol (3 vezes). Este aumento foi moderado quando o estado prandial não era totalmente conhecido, isto é, aumento de 2,2 vezes da biodisponibilidade relativa.

Para minimizar a variabilidade na biodisponibilidade de canabidiol no doente individual, a administração de canabidiol deverá ser normalizada em relação à ingestão de alimentos, incluindo uma dieta cetogénica (refeição com elevado teor em gordura), isto é, o Epidyolex deverá ser tomado consistentemente com ou sem alimentos. Quando tomado com alimentos, deverá ser considerada uma composição semelhante de alimentos, se possível.

Distribuição

In vitro, > 94% de canabidiol e os seus metabolitos de fase I foram ligados às proteínas do plasma com ligação preferencial à albumina sérica humana.

O volume de distribuição aparente após administração da dose oral foi elevado em voluntários saudáveis em 20 963 l a 42 849 l e superior à água total no corpo, sugerindo uma distribuição alargada de canabidiol.

Biotransformação e eliminação

A semivida de canabidiol no plasma foi 56-61 horas após dose de duas vezes por dia durante 7 dias em voluntários saudáveis.

Metabolismo
O canabidiol é extensamente metabolizado pelo fígado, através das enzimas CYP450 e enzimas UGT. As isoformas CYP450 principais responsáveis pelo metabolismo de fase I de canabidiol são CYP2C19 e CYP3A4. As isoformas de UGT responsáveis pela conjugação de fase II de canabidiol são UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7.

Os estudos em participantes saudáveis revelaram não haver diferenças de maior na exposição plasmática ao canabidiol nos metabolizadores intermédios e ultrarrápidos de CYP2C19 quando comparados com metabolizadores extensivos.

Os metabolitos de fase I identificados em ensaios standard *in vitro* foram 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD, e 6-OH-CBD (um metabolito circulante menor).
Após dose múltipla com canabidiol, o metabolito 7-OH-CBD (ativo no modelo de convulsão pré-clínico) circula no plasma humano em concentrações mais baixas do que o canabidiol do medicamento precursor (~ 40% da exposição ao CBD) com base na área sob a curva.

Excreção
A depuração plasmática de canabidiol após uma dose única de 1500 mg de canabidiol é de cerca 1111 l/h. O canabidiol é predominantemente depurado pelo metabolismo no fígado e intestinos e excretado nas fezes, com a depuração renal do medicamento precursor a ser uma via menor.

O canabidiol não interage com os principais transportadores renais e hepáticos de forma a que seja provável resultar em interações medicamentosas relevantes.

Linearidade

A $C_{máx}$ e AUC do canabidiol são quase proporcionais à dose ao longo do intervalo de dose terapêutica (10-25 mg/kg/dia). Após dose única, a exposição no intervalo de 750-6000 mg aumenta de forma inferior à proporcional à dose, indicado que a absorção de canabidiol pode ser saturável. A dose múltipla nos doentes com CET também indicou que a absorção é saturável em doses acima de 25 mg/kg/dia.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Efeito na idade, peso, sexo, raça
As análises de farmacocinética da população demonstraram que não houve efeitos clinicamente relevantes da idade, peso corporal, sexo ou raça na exposição ao canabidiol.

Idosos
A farmacocinética do canabidiol não foi estudada em participantes com > 74 anos de idade.

Doentes pediátricos
A farmacocinética do canabidiol não foi estudada em doentes pediátricos com < 2 anos de idade.

Um número reduzido de doentes com < 2 anos de idade com epilepsia resistente ao tratamento (incluindo SLG, DS, CET) foi exposto ao canabidiol em ensaios clínicos e num programa de acesso alargado.

Compromisso renal
Não foram observados efeitos na $C_{máx}$ ou AUC de canabidiol após administração de uma dose única de canabidiol 200 mg em participantes com compromisso renal ligeira (CLcr 50 a 80 ml/min), moderada (CLcr 30 a < 50 ml/min) ou grave (CLcr < 30 ml/min), quando comparado com doentes com função renal normal (CLcr > 80 ml/min). Os doentes com doença renal terminal não foram estudados.

Compromisso hepático
Não foram observados efeitos nas exposições ao canabidiol ou metabolitos após administração de uma dose única de canabidiol 200 mg em participantes com compromisso hepático ligeira.

Os participantes com insuficiência hepática moderada e grave revelaram concentrações plasmáticas mais altas de canabidiol (aproximadamente AUC aproximadamente 2,5-5,2 vezes mais alta em comparação com participantes saudáveis com função hepática normal). Canabidiol deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada. É recomendada uma dose inicial mais baixa em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave. A titulação da dose deverá ser realizada conforme descrito na secção 4.2.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Na SLG

Em participantes com SLG, as análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas (FC/FD) modelantes da população indicaram a presença de uma relação de eficácia da exposição para a probabilidade de alcançar uma redução de ≥ 50% na frequência de crises atónicas entre o intervalo de dose de canabidiol testado (0 [placebo], 10 e 20 mg/kg/dia). Houve uma correlação positiva significativa entre a AUC derivada de canabidiol e a probabilidade de uma resposta de ≥ 50%. A análise da taxa de resposta também revelou uma correlação na relação exposição-resposta para o metabolito ativo de canabidiol (7-OH-CBD). A análise FC/FD também demonstrou que as exposições sistémicas ao canabidiol foram também correlacionadas com alguns acontecimentos adversos, nomeadamente ALT elevado, AST, diarreia, fadiga, Gama-GT, perda de apetite, erupção cutânea e sonolência (ver secção 4.8). O clobazam (análise separada) foi um covariante significativo que levou à probabilidade de a Gama-GT aumentar, à diminuição da perda de apetite e ao aumento da sonolência.

No CET

Nos doentes com CET, não existe uma relação de eficácia da exposição com base em parâmetros de avaliação de eficácia, pois as doses avaliadas estão no máximo da relação de resposta à dose. No entanto, foi determinada uma relação de resposta à exposição para o metabolito 7-OH-CBD em relação à elevação de AST. Não foram identificadas quaisquer outras relações de FC/FD com parâmetros de avaliação de segurança para o CBD ou seus metabolitos.

Estudos de interação medicamentosa

Avaliação in vitro de interações medicamentosas
O canabidiol é um substrato para CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7.
Os dados *in vitro* sugerem que o canabidiol é um inibidor da atividade mediada por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 e UGT2B7 em concentrações clinicamente relevantes. O metabolito 7-carboxi-canabidiol (7-COOH-CBD) é um inibidor da atividade por UGT1A1, UGT1A4 e UGT1A6 *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes (ver também a secção 4.5).

O canabidiol induz a expressão ARNm do CYP1A2 e CYP2B6 em concentrações *in vitro* clinicamente relevantes. Um estudo *in vivo* com cafeína demonstrou que o canabidiol não induziu a CYP1A2 *in vivo*.

O canabidiol e o metabolito 7-OH-CBD não interagem com os transportadores principais de captação renal ou hepática e, por isso, não é provável que resultem em interações medicamentosas relevantes: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 e OATP1B3. O canabidiol não é um substrato para ou um inibidor dos transportadores de captação do cérebro OATP1A2 e OATP2B1. *In vitro*, o canabidiol e 7-OH-CBD não são substratos para ou inibidores de transportadores de efluxo da P-gp/MDR1, BCRP ou BSEP. Os dados *in vivo* com everolímus mostram que o canabidiol pode afetar o efluxo mediado pela P-gp de um substrato da P-gp no intestino (ver secção 4.5), mas o canabidiol não inibiu ou induziu a CYP3A4 com base no estudo de midazolam *in vivo*. O metabolito 7-COOH-CBD é um substrato da P-gp/MDR1 e tem também o potencial de inibir a BCRP, OATP1B3 e OAT3.

Avaliação in vitro de interações medicamentosas
Estudos de interação medicamentosa com MAE
As interações potenciais entre canabidiol (750 mg duas vezes por dia em voluntários saudáveis e 20 mg/kg/dia em doentes) e outros MAE foram investigadas em estudos de interação medicamentosa em voluntários saudáveis e em doentes, e numa análise de farmacocinética de concentrações plasmáticas do medicamento de estudos controlados por placebo no tratamento de doentes com SLG.

A combinação de canabidiol com clobazam provocou uma elevação na exposição ao metabolito ativo N-desmetilclobazam, sem efeito nos níveis de clobazam. Embora a exposição ao canabidiol não tenha sido notavelmente afetada pela utilização de clobazam, os níveis de um metabolito ativo, 7-OH-CBD, foram elevados por esta combinação. Logo, poderão ser necessários ajustes da dose de canabidiol ou clobazam.

A coadministração de canabidiol e everolímus levou a um aumento na exposição a everolímus. Logo, poderão ser necessários ajustes da dose e monitorização terapêutica de everolímus quando o everolímus e o canabidiol são usados concomitantemente.

As interações *in vivo* de clobazam, everolímus e outros MAE estão resumidas na tabela abaixo.

Tabela 7: Interações medicamentosas entre canabidiol e medicamentos antiepiléticos concomitantes

MAE concomitante	**Influência de MAE no canabidiol**	**Influência de canabidiol no MAE**
Clobazam	Sem efeito nos níveis de canabidiol. Interação resultando num aumento na exposição do metabolito ativo 7-OH-CBD em estudos com VS*. [a]	Sem efeito nos níveis de clobazam. Interação resultando em aumento aproximadamente 3 vezes na exposição do metabolito N-desmetilclobazam. [b]
Valproato	Sem efeito no CBD ou nos seus metabolitos	Sem efeito na exposição ao ácido valpróico ou exposição ao putativo metabolito hepatotóxico 2-propil-4-ácido pentenóico (4-ene-VPA).
Estiripentol	Sem efeito nos níveis de canabidiol. Interação resultando numa diminuição (aproximadamente 30%) na $C_{máx}$ e AUC do metabolito ativo 7-OH-CBD em estudos realizados com VS* e doentes com epilepsia.	Interação resultante num aumento aproximado de 28% na $C_{máx}$ e aumento de 55% na AUC num estudo com VS e aumentos de 17% na $C_{máx}$ e aumentos de 30% na AUC em doentes.
Everolímus	O efeito de everolímus no canabidiol não foi avaliado.	A coadministração de canabidiol (12,5 mg/kg duas vezes por dia) com everolímus (5 mg) resultando num aumento aproximado de 2,5 vezes na exposição a everolímus tanto para a $C_{máx}$ como para a AUC num estudo com VS*.

[a] aumentos médios de 47% na AUC e 73% na $C_{máx}$
[b] com base na $C_{máx}$ e AUC
* VS = Voluntário saudável

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Num estudo de carcinogenidade em ratinhos, a administração oral de Epidyolex (0 [água], 0 [veículo], 30, 100 ou 300 mg/kg/dia) durante 2 anos, aumentou a incidência de adenomas hepatocelulares benignos em ratinhos do sexo masculino em todas as doses testadas e em ratinhos do sexo feminino na dose mais elevada testada. Na dose mais elevada avaliada, as exposições do plasma (AUC) em ratinhos foram aproximadamente 7 vezes superior do que a exposição prevista em seres humanos numa dose de 25 mg/kg/dia.

Não foi realizado um estudo de potencial carcinogénico de canabidiol em ratos.

Os estudos de genotoxicidade não detetaram qualquer atividade mutagénica ou clastogénica.

Toxicidade reprodutiva

Não foram observadas reações adversas na fertilidade masculina ou feminina nem no desempenho reprodutivo em ratos em doses até 250 mg/kg/dia (aproximadamente 34 vezes as exposições em humanos na dose máxima recomendada para humanos a 25 mg/kg/dia).

O estudo de desenvolvimento embriofetal (EDE) realizado em coelhos avaliou doses de 50, 80 ou 125 mg/kg/dia. O nível de dose de 125 mg/kg/dia induziu à diminuição de pesos corporais fetais e aumento das variações estruturais fetais associadas à toxicidade materna. As exposições de canabidiol no plasma materno ao nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para a toxicidade de desenvolvimento embriofetal em coelhos foram inferiores às de humanos numa dose de 25 mg/kg/dia.

Em ratos, o estudo EFD avaliou doses de 75, 150 ou 250 mg/kg/dia. Foi observada mortalidade embriofetal numa dose elevada, sem efeitos relacionados com o tratamento na perda de implantação em doses baixas ou médias. O NOAEL foi associado a exposições plasmáticas maternas (AUC) aproximadamente 9 vezes superior à exposição prevista em humanos numa dose de 25 mg/kg/dia.

Foi realizado um estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos em doses de 75, 150 ou 250 mg/kg/dia. Foram observados crescimento diminuído, maturação sexual retardada, alterações comportamentais (diminuição da atividade), acontecimentos adversos no desenvolvimento dos órgãos reprodutivos masculinos (testículos pequenos nas crias adultas) e fertilidade nas crias em doses de ≥ 150 mg/kg/dia. O NOAEL foi associado a exposições de canabidiol no plasma materno aproximadamente 5 vezes a exposição em humanos numa dose de 25 mg/kg/dia.

Toxicidade juvenil

Em ratos juvenis, a administração de canabidiol durante 10 semanas (doses subcutâneas de 0 ou 15 mg/kg nos dias pós-natais [DPN] 4-6 seguida de administração oral de 0, 100, 150 ou 250 mg/kg nos DPN 7-77) resultou num aumento do peso corporal, maturação sexual masculina retardada, efeitos neurocomportamentais, aumento da densidade mineral óssea e vacuolização dos hepatócitos hepáticos. Não foi estabelecida uma dose sem efeito. A dose mais baixa que provocou toxicidade no desenvolvimento em ratos juvenis (15 mg/kg subcutâneo/100 mg/kg oral) foi associada a exposições de canabidiol (AUC) aproximadamente 8 vezes a exposição em humanos de 25 mg/kg/dia.

Noutro estudo, o canabidiol foi administrado a ratos juvenis nos DPN 4-21 (como injeção subcutânea) e nos PND 22-50 (como injeção intravenosa). Foi estabelecido de 15 mg/kg/dia.

Abuso

Os estudos relacionados com abuso em animais revelaram que o canabidiol não produz respostas comportamentais do tipo canabinóide, incluindo generalização para o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) num estudo de discriminação de medicamento. O canabidiol também não produz autoadministração animal, sugerindo que não produz efeitos de recompensa.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Óleo de sésamo refinado
Etanol anidro
Sucralose (E955)
Aroma de morango (incluindo álcool benzílico)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Usar no período de 12 semanas após a primeira abertura do frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco em vidro âmbar (tipo III) com fecho com rosca resistente à abertura por crianças e hermética (polipropileno).

Estão disponíveis as seguintes apresentações para Epidyolex 100 mg/ml solução oral:

100 ml (1 × frasco de 100 ml) com 2 × seringas calibradas de dose oral de 5 ml e 2 × seringas calibradas de dose oral de 1 ml (êmbolo HDPE e corpo em polipropileno) e dois adaptadores do frasco (LDPE).

300 ml (3 × frascos de 100 ml) com 2 × seringas calibradas de dose oral de 5 ml e 2 × seringas calibradas de dose oral de 1 ml (êmbolo HDPE e corpo em polipropileno) e três adaptadores do frasco (LDPE).

As seringas de 5 ml são graduadas em incrementos de 0,1 ml e as seringas de 1 ml são graduadas em incrementos de 0,05 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Podem ser usados tubos nasogástricos compostos por silicone, com um comprimento de mais de 50 cm, um máximo de 125 cm e um diâmetro superior a 5 FR e máximo de 12 FR. Devem evitar-se tubos nasogástricos compostos por silicone, com 50 cm ou menos e 5 FR ou menos de diâmetro. Os tubos gástricos feitos de silicone, com um comprimento de 0,8 a 4 cm e um diâmetro de 12 FR a 24 FR podem ser usados. Os tubos de cloreto de polivinilo e poliuretano não devem ser utilizados.

Após a administração, o tubo de alimentação entérico deverá ser enxaguado pelo menos uma vez com água à temperatura ambiente. Se estiver a ser administrado mais do que um medicamento, o tubo deverá ser enxaguado entre cada medicamento. É recomendado que o volume de enxaguamento seja aproximadamente 5 vezes o volume de enchimento do tubo (com um mínimo de 3 ml para os tubos mais curtos/estreitos a um máximo de 20 ml para os tubos mais longos/largos). O volume de enxaguamento pode ter de ser alterado em doentes com restrições de líquidos.

Os tubos entéricos com ligações ENFit® necessitam da utilização de seringas compatíveis com ENFit e adaptadores de frasco. Para maximizar a precisão da dose, devem ser usadas seringas de 1 ml para as doses ≤ 1 ml.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2019
Data da última renovação: 26 de julho de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos, https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Solução oral – Embalagem com 100 ml (1 × frasco de 100 ml) de solução oral

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epidyolex 100 mg/ml solução oral
canabidiol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 100 mg de canabidiol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém óleo de sésamo refinado, etanol e componentes de aromatizante de morango (incluindo álcool benzílico).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral
Um frasco de 100 ml
Duas seringas para uso oral de 1 ml com adaptador de frasco
Duas seringas para uso oral de 5 ml com adaptador de frasco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Eliminar o conteúdo não usado 12 semanas após a primeira abertura.
Data da primeira abertura:

____/_____/_____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1389/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

epidyolex

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Solução oral – Embalagem com 300 ml (3 × frascos de 100 ml) de solução oral

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epidyolex 100 mg/ml solução oral
canabidiol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 100 mg de canabidiol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém óleo de sésamo refinado, etanol e componentes de aromatizante de morango (incluindo álcool benzílico).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral
3 × frascos de 100 ml
Duas seringas para uso oral de 1 ml com adaptador de frasco
Duas seringas para uso oral de 5 ml com dois adaptadores de frasco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Eliminar o conteúdo não usado 12 semanas após a primeira abertura.
Data da primeira abertura:

____/_____/_____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1389/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

epidyolex

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epidyolex 100 mg/ml solução oral
canabidiol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 100 mg de canabidiol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém óleo de sésamo refinado, etanol e componentes de aromatizante de morango (incluindo álcool benzílico).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Eliminar parte não usada 12 semanas após a primeira abertura.
Data da primeira abertura:
____/_____/_____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1389/001 (embalagem com 1 × frasco de 100 ml)
EU/1/19/1389/002 (embalagem com 3 × frascos de 100 ml)

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Epidyolex 100 mg/ml solução oral
canabidiol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Epidyolex e para que é utilizado
2. O que você ou o doente precisa de saber antes de tomar Epidyolex
3. Como tomar ou como o doente deve tomar Epidyolex
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Epidyolex
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Epidyolex e para que é utilizado

Epidyolex contém canabidiol, um medicamento que pode ser usado para tratar epilepsia, uma doença em que a pessoa tem crises ou ataques.

O Epidyolex é usado em combinação com clobazam ou com clobazam e outros medicamentos antiepiléticos para tratar crises que ocorrem com duas doenças raras, designadas de síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut. Pode ser usado em adultos, adolescentes e crianças com pelo menos 2 anos de idade.

O Epidyolex é também usado em combinação com outros medicamentos antiepiléticos para o tratamento de convulsões que ocorrem com uma perturbação genética que se designa por complexo de esclerose tuberosa (CET). Pode ser usado em adultos, adolescentes e crianças com pelo menos 2 anos de idade.

2. O que você ou o doente precisa de saber antes de tomar Epidyolex

Não tome Epidyolex
- se tem alergia ao canabidiol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se o seu médico determinar que tem resultados alterados das suas análises de sangue ao fígado.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Epidyolex e durante o tratamento:
- se tiver ou tiver tido problemas de fígado, pois o seu médico pode ter de alterar a dose de Epidyolex ou pode decidir que o Epidyolex não é adequado para si.
  O seu médico pode fazer análises ao sangue para verificar o seu fígado antes de começar a tomar este medicamento e durante o tratamento, pois o Epidyolex pode provocar problemas de fígado. Se o seu fígado não estiver a funcionar corretamente, o seu tratamento pode ter de ser interrompido.

- se observar alterações anormais no seu humor ou comportamento ou se tiver pensamentos em magoar-se ou em suicidar-se. **Contacte o seu médico ou desloque-se imediatamente a um hospital** (ver secção 4)**.**
- Epidyolex pode provocar sonolência. Não conduza, opere máquinas ou participe em atividades que exijam que esteja em alerta e tenha pleno controlo, como andar de bicicleta, até saber de que forma o Epidyolex o afeta.
- se deixar de tomar Epidyolex de repente (ver secção 3).
- se as crises ocorrerem com maior frequência, ou se tiver uma convulsão grave enquanto estiver a tomar Epidyolex. **Contacte o seu médico ou desloque-se imediatamente a um hospital.**
- se tiver perda de peso ou não conseguir ganhar peso. O seu médico irá monitorizar o seu peso e irá avaliar se o tratamento com Epidyolex deverá ser continuado.

Crianças e adolescentes
Epidyolex não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos.

Outros medicamentos e Epidyolex
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tomou recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Tomar Epidyolex com determinados medicamentos pode provocar efeitos indesejáveis, afetar a forma como os outros medicamentos atuam ou afetar a forma como o Epidyolex atua. Não inicie ou pare outros medicamentos sem falar com o seu médico ou farmacêutico.
Informe o seu médico caso esteja a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois a sua dose pode ter de ser ajustada:
- outros medicamentos para a epilepsia, como carbamazepina, clobazam, lamotrigina, lorazepam, fenitoína, estiripentol e valproato que são usados para tratar as crises
- outros medicamentos usados para tratar CET, incluindo everolímus e tacrolímus
- medicamentos usados para tratar o refluxo ácido (azia ou regurgitação ácida) como o omeprazol
- mitotano (um medicamento usado para tratar tumores na glândula adrenal)
- morfina ou diflunisal (medicamentos usados para a dor)
- efavirenz (um medicamento para tratar o VIH/SIDA)
- teofilina (um medicamento usado para tratar a asma)
- cafeína (um medicamento para bebés que precisam de ajuda para respirar)
- propofol (um anestésico usado para pessoas que são submetidas a cirurgia)
- sinvastatina, fenofibrato, gemfibrozil, (medicamentos usados para reduzir o colesterol/lípidos)
- enzalutamida (um medicamento para tratar o cancro de próstata)
- bupropiona (um medicamento para ajudar a deixar de fumar ou para tratar a obesidade)
- hipericão (*Hypericum perforatum*) (um medicamento de ervanária usado para tratar a ansiedade ligeira)
- medicamentos para tratar infeções bacterianas, como rifampina, claritromicina e eritromicina

Epidyolex com alimentos
Tome sempre o Epidyolex de acordo com as indicações do seu médico e de forma consistente, quer com ou sem alimentos, incluindo refeições ricas em gorduras (como a dieta cetogénica). Se tomar Epidyolex com alimentos, deverá ser tomado um tipo de refeição (por exemplo, teor de gordura semelhante). (Ver também secção 3, Como tomar Epidyolex).

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. Não deverá tomar Epidyolex enquanto estiver grávida exceto quando o médico decidir que os benefícios são superiores aos possíveis riscos.
Não deverá amamentar enquanto estiver a tomar Epidyolex, pois é provável que o Epidyolex esteja presente no leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Fale com o seu médico acerca da condução, utilização de máquinas ou quando as crianças realizam atividades como andar de bicicleta ou outros desportos, pois pode sentir sonolência depois de tomar este medicamento.

Não deverá conduzir, utilizar máquinas ou participar em atividades que exijam que esteja em estado de alerta e tenha pleno controlo, até ser estabelecido que a sua capacidade em realizar estas atividades não está afetada.

Epidyolex contém óleo de sésamo refinado, álcool (etanol), componentes de aromatizante de morango (incluindo álcool benzílico).
Epidyolex contém óleo de sésamo refinado que pode, raramente, provocar reações alérgicas graves.

Cada ml de Epidyolex contém 79 mg de etanol, equivalente a 10% v/v de etanol anidro, isto é, até 691,3 mg de etanol/por dose única máxima de Epidyolex (12,5 mg/kg), para um adulto que pese 70 kg (9,9 mg de etanol/kg). Para um adulto que pese 70 kg, isto é equivalente a 17 mililitros (ml) de cerveja ou 7 ml de vinho por dose. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos percetíveis.

Este medicamento contém 0,0003 mg/ml de álcool benzílico, correspondendo a 0,0026 mg por dose máxima de Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg por dose (CET) para um adulto que pese 70 kg). O álcool benzílico poderá provocar reações alérgicas.

Não utilize durante mais do que uma semana em crianças pequenas (menos do que 3 anos de idade), a menos que aconselhado pelo seu médico ou farmacêutico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico se está grávida ou a amamentar. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e pode causar efeitos secundários ("acidose metabólica").

Consulte o seu médico ou farmacêutico se tiver uma doença de fígado ou rins. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e pode causar efeitos secundários ("acidose metabólica").

3. Como tomar ou como o doente deve tomar Epidyolex

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Epidyolex é uma solução oral (um líquido para ser engolido). O seu médico e farmacêutico irão indicar-lhe a quantidade (número de ml) de Epidyolex a tomar por dia, quantas vezes por dia deverá tomar e qual a seringa que deverá usar para a sua dose (1 ml ou 5 ml).

O seu médico irá calcular a dose de acordo com o seu peso corporal. Pode iniciar numa dose baixa que o seu médico irá aumentar gradualmente ao longo do tempo. Contacte o seu médico caso não tenha a certeza da sua dose ou se considerar que a sua dose pode ter de ser alterada.

A toma de Epidyolex com alimentos pode aumentar a quantidade de medicamento que o seu corpo assimila. Deverá tentar, na medida do possível, tomar o Epidyolex de forma consistente quer com ou sem alimentos e de acordo com a sua rotina diária, para que tenha sempre o mesmo efeito. Se tomar Epidyolex com alimentos, deverá ser tomado um tipo de refeição (por exemplo, teor de gordura semelhante).

Caso necessário, o Epidyolex pode ser tomado por tubo nasogástrico ou de gastrostomia. O seu médico dar-lhe-á indicações sobre como o fazer. Consulte o seu médico ou farmacêutico caso tenha dúvidas.

Informe o seu médico caso tenha problemas de fígado pois o médico pode ter de ajustar a dose.

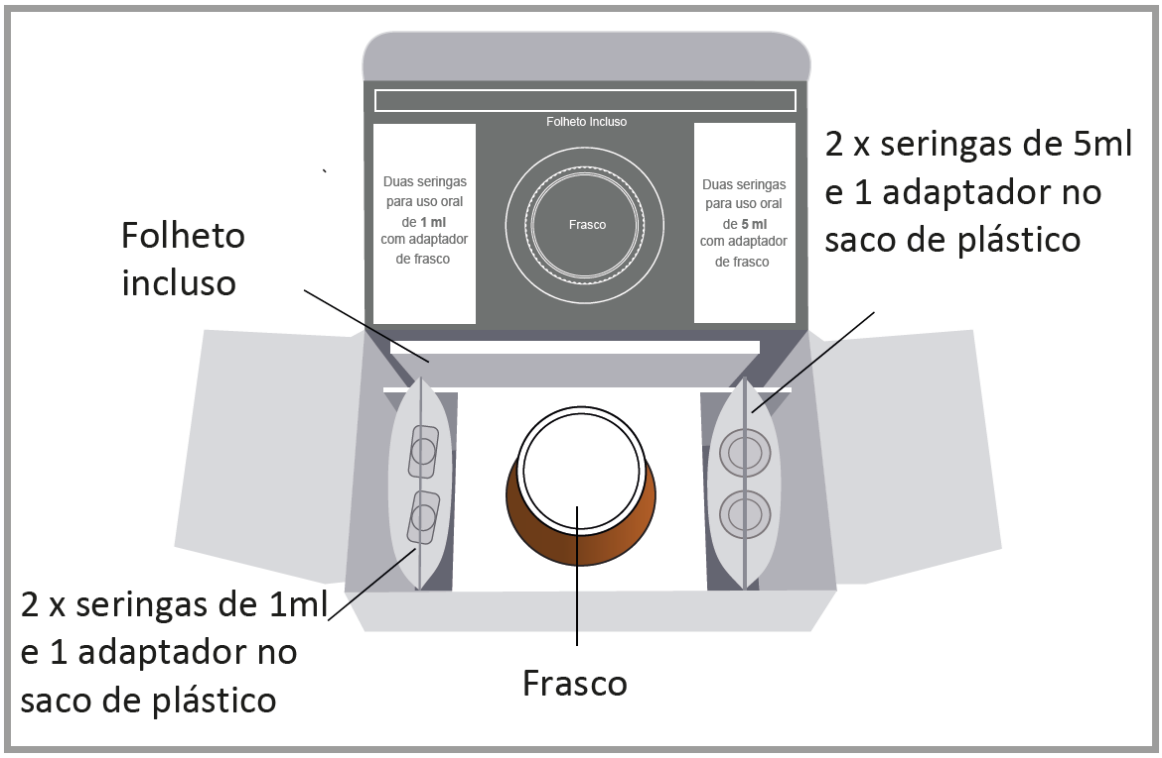
Não reduza a dose ou deixe de tomar este medicamento exceto com indicação do seu médico.

Instruções para a utilização oral de Epidyolex

A embalagem de 1 frasco contém os seguintes itens:
- frasco da solução oral de Epidyolex
- um saco de plástico contendo duas seringas para uso oral de 1 ml e um adaptador do frasco
- um saco de plástico contendo duas seringas para uso oral de 5 ml e um adaptador do frasco

A embalagem de 3 frascos contém os seguintes itens:
- três frascos da solução oral de Epidyolex
- um saco de plástico contendo duas seringas para uso oral de 1 ml e um adaptador do frasco
- um saco de plástico contendo duas seringas para uso oral de 5 ml e dois adaptadores do frasco

É fornecida uma seringa suplente de cada tamanho na embalagem, em caso de a primeira ser danificada ou perdida. No caso da embalagem de 3 frascos, são necessários os três adaptadores dos dois conjuntos de seringas.



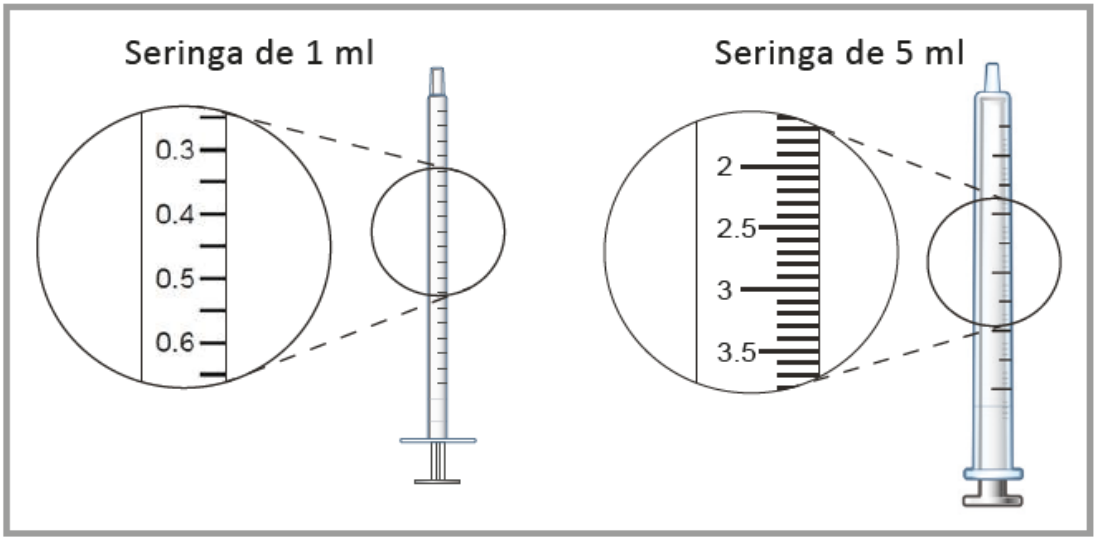
A imagem acima é meramente ilustrativa.

1. Abra o saco contendo a seringa para uso oral correta para medir a sua dose.

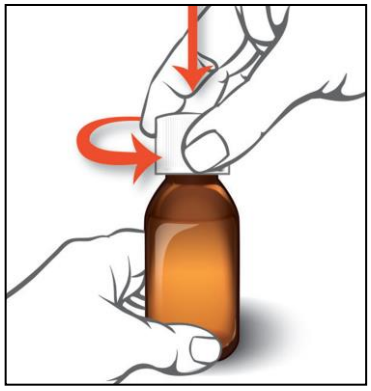
- Se a sua dose é **1 ml (100 mg) ou menos**, deverá usar a seringa mais pequena de 1 ml.
- Se a sua dose é **mais de 1 ml (100 mg)**, deverá usar a seringa maior de 5 ml.

- Se a sua dose é **mais de 5 ml (500 mg)**, deverá usar a seringa maior de 5 ml mais do que uma vez. Neste caso, tenha atenção ao número de vezes que enche a seringa (por exemplo, marcando cada dose de 5 ml, respetivamente), para que tome a dose certa.

É importante que use a seringa para uso oral correta para medir a sua dose. O seu médico ou farmacêutico irá informar que seringa deverá usar dependendo da dose que lhe é prescrita. Seguindo as indicações do médico ou farmacêutico, o saco que contém as outras seringas e adaptador deverão ser retiradas da embalagem, exceto quando o seu médico ou farmacêutico lhe disser para manter ambas as seringas até ser atingida a dose final. Se lhe for prescrita a embalagem de 3 frascos, os três adaptadores de frasco devem ser conservados.

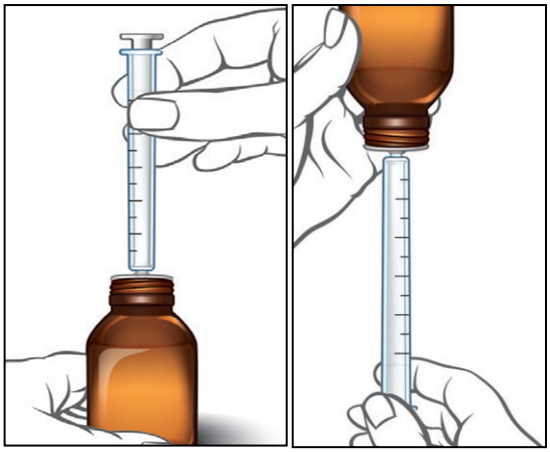


2. Retire a tampa resistente a abertura por crianças do frasco, pressionando a tampa para baixo, enquanto roda a tampa no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.



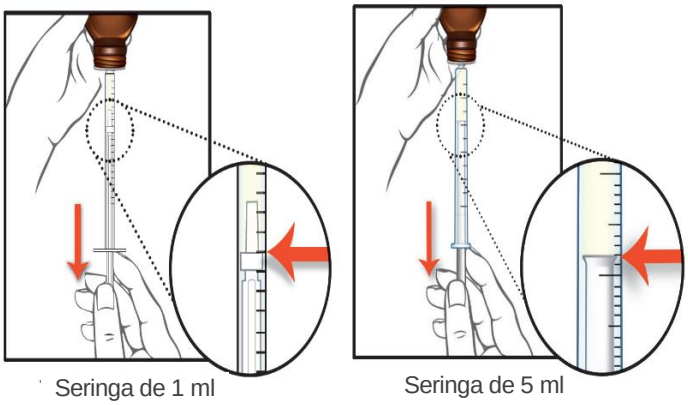
3. Pressione firmemente o adaptador do frasco no gargalo do frasco e certifique-se de que está totalmente inserido. O adaptador pode sair e provocar entupimento caso não esteja totalmente inserido.

4. Insira a ponta da seringa para uso oral correta totalmente no adaptador do frasco e, com a seringa para uso oral no lugar, vire o frasco ao contrário.

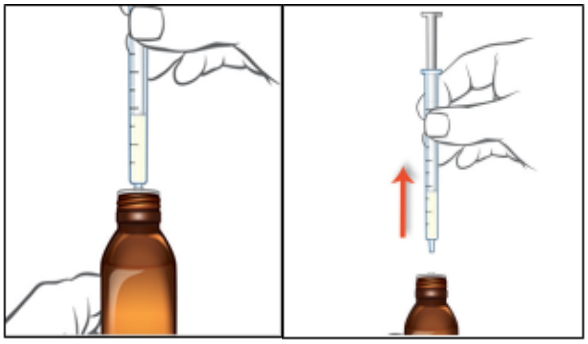


5. Puxe lentamente o êmbolo da seringa, para que o volume (número de ml) necessário da solução seja retirado para a seringa. Alinhe a extremidade do êmbolo com a marca de volume receitada exigida, conforme mostrado.

   Caso exista uma bolha de ar na seringa, pressione novamente o líquido para o frasco, mantendo o frasco para baixo, e repita o Passo 5 até que a bolha desapareça.

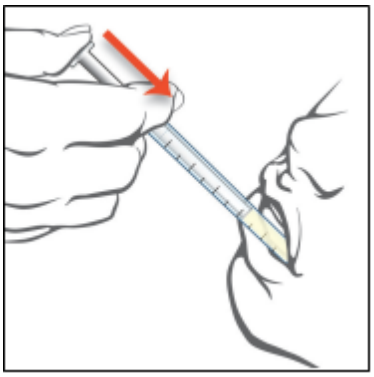


6. Vire o frasco para cima e retire cuidadosamente a seringa para uso oral do adaptador.



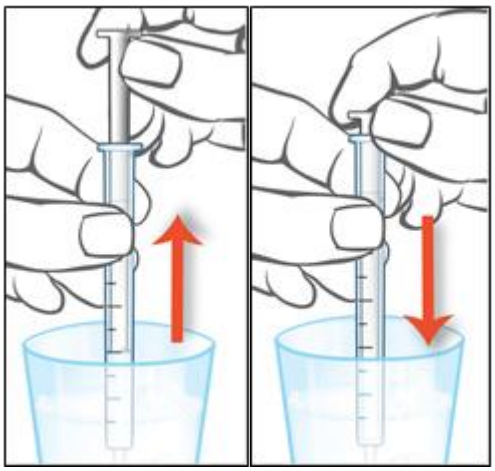
7. Coloque a ponta da seringa para uso oral na bochecha e pressione suavemente o êmbolo para libertar o medicamento. Não pressione o êmbolo com força nem direcione o medicamento para a parte de trás da boca ou garganta.

   Se a dose for mais de 5 ml, repita os Passos 4 a 7 para administrar a dose restante, usando a seringa para uso oral de 5 ml.



8. Enrosque nova e firmemente a tampa resistente a abertura por crianças no frasco, rodando a tampa no sentido dos ponteiros do relógio - não precisa de remover o adaptador do frasco, pois a tampa ficará sobre o mesmo.

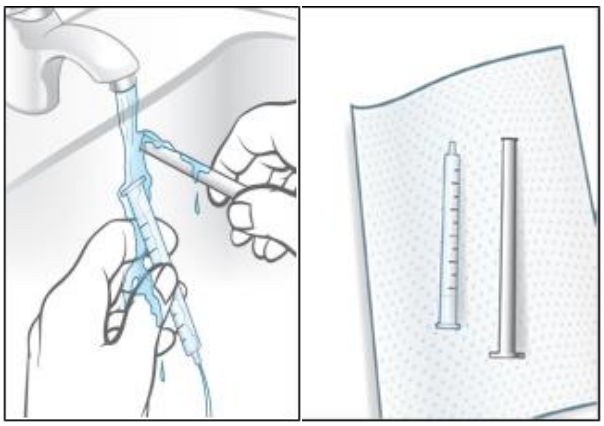
9. Encha um copo com água quente com sabão e limpe a seringa para uso oral, retirando e tirando água usando o êmbolo.



10. Retire o êmbolo do corpo da seringa e enxague ambas as peças em água corrente. Não coloque a seringa para uso oral numa máquina de lavar louça.

    Retire os restos de água de ambas as peças e permita que sequem ao ar até à utilização seguinte. Certifique-se de que a seringa para uso oral está completamente seca antes da utilização seguinte, caso contrário, poderá fazer com que a solução pareça turva caso a água entre no frasco.

    Se a solução no frasco ficar turva, tal não irá alterar a sua forma de atuação. Continue a usar normalmente o medicamento.



Se você ou o seu doente tomar mais Epidyolex do que deveria
Caso tenha tomado mais Epidyolex do que deveria, informe imediatamente um médico ou farmacêutico ou contacte o serviço de urgências do hospital mais próximo e leve o medicamento consigo.
Os sinais devido a ter tomado mais Epidyolex do que deveria incluem diarreia e sonolência.
Caso você ou o seu doente se tenha esquecido de tomar Epidyolex
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual. Se falhar muitas doses, fale com o seu médico sobre a dose correta a tomar.
Se você ou o seu doente parar de tomar Epidyolex
Não reduza a dose ou pare de tomar Epidyolex sem falar primeiro com o seu médico. A paragem abrupta deste tratamento pode aumentar as suas convulsões. O médico irá explicar-lhe como reduzir gradualmente a toma de Epidyolex.
Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis seguintes podem ser **muito graves**:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar mais de 1 em 100 pessoas):

- Em doentes a tomar Epidyolex, foram observados níveis elevados das enzimas do fígado (elevações de transaminases) nas análises ao sangue, que podem ser um sinal de lesão no fígado.

Efeitos indesejáveis em que a frequência é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- As pessoas a tomar este medicamento podem ter pensamentos de automutilação (magoar-se a si próprio) ou suicidas. Caso tenha, em qualquer altura, estes pensamentos, contacte o seu médico.

Pode observar os seguintes efeitos indesejáveis com este medicamento. Informe o seu médico caso tenha qualquer um dos seguintes:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- tonturas ou sonolência
- diarreia
- apetite diminuído
- febre
- vómitos
- sensação de cansaço

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar mais do que 1 em 100 pessoas):

- convulsões
- mau humor (irritabilidade, agressividade)
- erupção na pele
- falta de energia
- tosse
- pneumonia
- perda de peso
- indisposição
- infeção do trato urinário

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Epidyolex

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Se tiver qualquer solução restante no frasco durante mais de 12 semanas após a primeira abertura, não deverá usá-la.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos no esgoto ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Epidyolex
- A substância ativa é canabidiol. Cada ml de solução oral contém 100 mg de canabidiol.
- Os outros componentes são óleo de sésamo, etanol anidro, sucralose e aroma de morango (incluindo álcool benzílico) (ver secção 2).

Qual o aspeto de Epidyolex e conteúdo da embalagem
Epidyolex é uma solução oral translúcida, incolor a amarela. É fornecido num frasco em vidro âmbar que tem um fecho com rosca resistente a abertura por crianças.

Estão disponíveis as seguintes apresentações para Epidyolex:

100 ml (1 × frasco de 100 ml) com 2 × seringas calibradas de dose oral de 5 ml e 2 × seringas calibradas de dose oral de 1 ml e dois adaptadores do frasco.

300 ml (3 × frascos de 100 ml) com 2 × seringas calibradas de dose oral de 5 ml e 2 × seringas calibradas de dose oral de 1 ml e três adaptadores do frasco.

As seringas de 5 ml são graduadas em incrementos de 0,1 ml e a de 1 ml em incrementos de 0,05 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +31 207176898	**Lietuva** Tel: +353 1 968 1631
България Тел.: +353 1 968 1631	**Luxembourg/Luxemburg** Tél/Tel: +31 207176898
Česká republika Tel: +353 1 968 1631	**Magyarország** Tel.: +353 1 968 1631
Danmark Tlf: +45 69918419	**Malta** Tel: +353 1 968 1631
Deutschland Tel: +49(0)3022957821	**Nederland** Tel: +31 207176898
Eesti Tel: +353 1 968 1631	**Norge** Tlf: +353 1 968 1631
Ελλάδα Τηλ: +353 1 968 1631	**Österreich** Tel: +353 1 968 1631

España Jazz Pharmaceuticals Iberia, S.L. Tel: +34 914142493	**Polska** Tel.: +353 1 968 1631
France Exploitant : Jazz Pharmaceuticals France SAS Tél: +33 176728925	**Portugal** Tel: +351 308805626
Hrvatska Tel: +353 1 968 1631	**România** Tel: +353 1 968 1631
Ireland Tel: +353 1 968 1631	**Slovenija** Tel: +353 1 968 1631
Ísland Sími: +353 1 968 1631	**Slovenská republika** Tel: +353 1 968 1631
Italia Jazz Healthcare Italy S.r.l. Tel: +39 (0)800959164	**Suomi/Finland** Puh/Tel: +353 1 968 1631
Κύπρος Τηλ: +353 1 968 1631	**Sverige** Tel: +46 406688521
Latvija Tel: +353 1 968 1631	

Este folheto foi revisto pela última vez em 04/2025.

Outras fontes de informação
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.