

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epidyolex 100 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține canabidiol 100 mg

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține:

etanol anhidru 79 mg

ulei rafinat de susan 736 mg

alcool benzilic 0,0003 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluție limpede, incoloră până la galbenă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epidyolex este indicat pentru utilizarea ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG) sau cu sindromul Dravet (SD), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Epidyolex este indicat pentru utilizare ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Epidyolex trebuie inițiat și supravegheat de către medicii cu experiență în tratarea epilepsiei.

Doze

Pentru SLG și SD

Doza inițială recomandată de canabidiol este de 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg și zi), timp de o săptămână. După o săptămână, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 5 mg/kg, de două ori pe zi (10 mg/kg și zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de toleranță, fiecare doză poate fi crescută ulterior în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg și zi), până la o doză maximă recomandată de 10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg și zi).

Orice creșteri ale dozelor de peste 10 mg/kg și zi, până la doza maximă recomandată de 20 mg/kg și zi, trebuie efectuate luându-se în considerare raportul individual beneficiu/risc și cu respectarea schemei complete de monitorizare (vezi pct. 4.4).

Pentru CST

Doza inițială recomandată de canabidiol este de 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg și zi), timp de o săptămână. După o săptămână, doza trebuie crescută la o doză de 5 mg/kg, de două ori pe zi (10 mg/kg și zi) și trebuie evaluate răspunsul clinic și toleranța. În funcție de răspuns clinic individual și de toleranță, fiecare doză poate fi crescută ulterior în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg și zi), până la o doză maximă recomandată de 12,5 mg/kg de două ori pe zi (25 mg/kg și zi).

Orice creșteri ale dozelor de peste 10 mg/kg și zi, până la doza maximă recomandată de 25 mg/kg și zi, trebuie efectuate luându-se în considerare raportul individual beneficiu/risc și cu respectarea schemei complete de monitorizare (vezi pct. 4.4).

Recomandările de administrare pentru SLG, SD și CST sunt prezentate rezumativ în tabelul următor:

Tabelul 1: Recomandări de administrare

	SLG și SD	CST
Doza inițială – prima săptămână	2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg și zi)	
A doua săptămână	Doză de întreținere 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg și zi)	5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg și zi)
Stabilire treptată ulterioară, după caz (creștere în trepte)	Creștere în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg și zi)	
Doza maximă recomandată	10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg și zi)	12,5 mg/kg de două ori pe zi (25 mg/kg și zi)

Fiecare cutie de Epidyolex este furnizată împreună cu:

- Două seringi de 1 ml, cu gradații la fiecare 0,05 ml (fiecare gradație de 0,05 ml corespunde cu 5 mg canabidiol)
- Două seringi de 5 ml, cu gradații la fiecare 0,1 ml (fiecare gradație de 0,1 ml corespunde cu 10 mg canabidiol)

Dacă doza calculată este de 100 mg (1 ml) sau mai mică, trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mai mică, de 1 ml.

Dacă doza calculată este depășește 100 mg (1 ml), trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mai mare, de 5 ml.

Doza calculată trebuie rotunjită la cea mai apropiată valoare gradată.

Oprirea tratamentului

Dacă administrarea canabidiol trebuie oprită, doza trebuie scăzută treptat. În studiile clinice, oprirea administrării canabidiol s-a efectuat prin reducerea dozei cu aproximativ 10% pe zi, timp de 10 zile. Poate fi necesară o reducere mai lentă sau mai rapidă a dozei, conform indicațiilor clinice, la latitudinea medicului prescriptor.

Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, dozele omise nu trebuie compensate. Administrarea trebuie reluată conform schemei de tratament existente. În cazul omiterii dozelor mai mult de 7 zile, trebuie efectuată retragerea la doza terapeutică.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu canabidiol în tratamentul SLG, SD și CST nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta peste 55 ani pentru a se putea stabili dacă aceștia răspund sau nu în mod diferit față de pacienții mai tineri.

În general, alegerea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie efectuată cu prudență, începând de regulă cu cea mai mică valoare a intervalului de doze, ținând cont de frecvența mai mare a reducerilor funcțiilor hepatice, renale sau cardiace, precum și de comorbidități sau de alte tratamente administrate concomitent (vezi pct. 4.4, la Afecțiune hepatocelulară, și pct. 5.2).

Insuficiență renală

Canabidiolul poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, fără ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Nu există experiență la pacienți cu boală renală în stadiu terminal. Nu se cunoaște dacă canabidiol este dializabil.

Insuficiență hepatică

Canabidiolul nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh). Se recomandă administrarea unei doze inițiale mai reduse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Stabilirea treptată a dozei trebuie efectuată după cum se detaliază în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Insuficiență hepatică	Doza inițială Pentru SLG, SD și CST	Doza de întreținere Pentru SLG și SD	A doua săptămână Pentru CST	Doza maximă recomandată Pentru SLG și SD	Doza maximă recomandată Pentru CST
Moderată	1,25 mg/kg de două ori pe zi (2,5 mg/kg și zi)	2,5 mg/kg de două ori pe zi (5 mg/kg și zi)		5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg și zi)	6,25 mg/kg de două ori pe zi (12,5 mg/kg și zi)
Severă	0,5 mg/kg de două ori pe zi (1 mg/kg și zi)	1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg și zi)		2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg și zi)*	2,5 mg/kg de două ori pe zi (5 mg/kg și zi)*

*Pot fi avute în vedere doze mai mari de canabidiol la pacienții cu insuficiență hepatică severă la care beneficiile potențiale depășesc riscurile.

Copii și adolescenți

Cu SLG și SD

Canabidiolul nu prezintă utilizare relevantă la copiii cu vârsta sub 6 luni. Siguranța și eficacitatea canabidiol la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Cu CST

Canabidiolul nu prezintă utilizare relevantă la copiii cu vârsta sub 1 lună. Siguranța și eficacitatea canabidiol la copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 2 ani nu au fost încă stabilite.

Datele disponibile în prezent la pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Ajustarea dozei altor medicamente utilizate concomitent cu canabidiol

Pentru a aborda posibilele interacțiuni cu alte medicamente, necesitatea ajustărilor specifice ale dozelor de canabidiol sau ale medicamentelor administrate concomitent schema terapeutică trebuie evaluată de un medic cu experiență în tratarea pacienților care utilizează concomitent medicamente antiepileptice (MAE) (vezi secțiunile 4.4 și 4.5).

Mod de administrare

Administrare orală

Alimentele pot crește concentrațiile plasmatice de canabidiol și, prin urmare, acesta trebuie administrat cu consecvență cu sau fără alimente, inclusiv cu dieta ketogenică. Atunci când este administrat împreună cu alimente, trebuie avută în vedere o compoziție similară a alimentelor, dacă este posibil (vezi pct. 5.2).

Se recomandă administrarea orală; cu toate acestea, dacă este necesar, sonda nazogastrică și gastrostoma pot reprezenta căi acceptabile de administrare enterală.

Pentru informații suplimentare privind utilizarea sondelorgastrice, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu valori serice ale transaminazelor hepatice de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN) și cu bilirubinemie de 2 ori mai mare decât LSVN (vezi secțiunea 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiune hepatocelulară

Canabidiolul poate determina creșteri ale valorilor serice transaminazelor hepatice (alaninaminotransferază [ALT] și/sau aspartataminotransferază [AST]), dependente de doză (vezi pct. 4.8). Creșterile survin de regulă în primele două luni de la inițierea tratamentului; cu toate acestea, au existat cazuri observate până la 18 luni după inițierea tratamentului, mai ales la pacienții care utilizau concomitent valproat.

În studiile clinice, majoritatea creșterilor valorilor serice ale ALT au survenit la pacienți care utilizau concomitent valproat. De asemenea, utilizarea concomitentă de clobazam a crescut incidența valorilor crescute ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice, deși într-o măsură mai mică decât în cazul utilizării concomitente cu valproat. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării sau ajustarea dozelor de valproat sau ajustarea dozelor de clobazam în cazul în care survin creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice.

Creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice s-au remis în aproximativ două treimi din cazuri la oprirea administrării canabidiol sau la reducerea dozei de canabidiol și/sau de valproat administrat concomitent. În aproximativ o treime din cazuri, creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice s-au remis în timpul continuării tratamentului cu canabidiol, fără reducerea dozei.

Pacienții cu valori serice inițiale ale transaminazelor hepatice peste LSVN au prezentat incidențe mai crescute ale creșterilor valorilor serice ale transaminazelor hepatice în timpul utilizării de canabidiol. La unii pacienți, un efect sinergic al tratamentului concomitent cu valproat asupra valorilor serice inițiale crescute ale transaminazelor hepatice a determinat un risc mai mare de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice.

În cadrul unui studiu necontrolat, efectuat la pacienți pentru o indicație diferită, non-epilepsie, 2 pacienți vârstnici au prezentat creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline de peste 2 ori LSVN, în

asociere cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice. Creșterile s-au remis după oprirea administrării canabidiol.

Monitorizare

În general, creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 3 ori LSVN în prezența creșterii valorilor bilirubinemiei, fără o explicație alternativă, constituie un factor predictor important pentru afecțiune hepatică severă. Identificarea timpurie a valorilor serice crescute ale transaminazelor hepatice poate scădea riscul de rezultat grav. Pacienții cu valori serice inițiale crescute ale transaminazelor hepatice, de peste 3 ori LSVN, sau cu creșteri ale valorilor bilirubinemiei de peste 2 ori LSVN, trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului cu canabidiol.

Înainte de inițierea tratamentului cu canabidiol este necesară determinarea valorilor serice ale transaminazelor hepatice (ALT și AST) și ale bilirubinemiei totale.

Monitorizare de rutină:

Valorile serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale trebuie determinate la 1 lună, 3 luni și 6 luni după inițierea tratamentului cu canabidiol și ulterior periodic sau conform indicațiilor clinice.

După modificări ale dozelor de canabidiol cu peste 10 mg/kg și zi sau după modificări ale schemei terapeutice (modificări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent sau adăugări de medicamente) despre care se cunoaște că afectează ficatul, acest program de monitorizare trebuie reinițiat.

Monitorizare intensificată:

La pacienții cu valori serice inițiale crescute identificate ale ALT sau AST și la pacienții care utilizează concomitent valproat, valorile serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale trebuie determinate la 2 săptămâni, 1 lună, 2 luni, 3 luni și 6 luni după inițierea tratamentului cu canabidiol, iar ulterior periodic sau conform indicațiilor clinice. După modificări ale dozelor de canabidiol cu peste 10 mg/kg și zi sau după modificări ale schemei terapeutice (modificări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent sau adăugări de medicamente) despre care se cunoaște că afectează ficatul, acest program de monitorizare trebuie reinițiat.

Dacă un pacient prezintă semne sau simptome clinice care sugerează disfuncție hepatică, este necesară determinarea promptă a valorilor serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale, iar tratamentul cu canabidiol trebuie întrerupt sau oprit, după caz. Administrarea de canabidiol trebuie oprită la orice pacienți care prezintă creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 3 ori LSVN și ale valorilor bilirubinemiei de peste 2 ori LSVN. De asemenea, la pacienții cu creșteri susținute ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 5 ori LSVN tratamentul trebuie oprit. Pacienții cu creșteri prelungite ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice trebuie evaluați pentru depistarea altor cauze posibile. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei oricărui medicament administrat concomitent despre care se cunoaște că afectează funcția hepatică (de exemplu valproat și clobazam) (vezi pct. 4.5).

Somnolență și sedare

Canabidiolul poate determina somnolență și sedare, care survin mai frecvent la începutul tratamentului și se pot diminua odată cu continuarea tratamentului. Incidența a fost mai crescută la pacienții tratați concomitent cu clobazam (vezi pct. 4.5 și 4.8). Alte substanțe care deprimă SNC, inclusiv alcoolul etilic, pot potența efectul de somnolență și sedare.

Frecvență crescută a crizelor epileptice

La fel ca în cazul altor MAE, în timpul tratamentului cu canabidiol poate surveni o creștere relevantă clinic a frecvenței crizelor epileptice, care poate necesita ajustarea dozei de canabidiol și/sau de MAE administrate concomitent sau oprirea administrării canabidiol, în cazul în care raportul beneficiu-risc este negativ. În cadrul studiilor clinice de fază III care au investigat SLD, SD și CST, frecvența

observată de status epileptic a fost similară între grupurile tratate cu canabidiol și grupurile la care s-a administrat placebo.

Comportament suicidar și ideatie suicidară

La pacienții tratați cu MAE pentru mai multe indicații au fost raportate comportament suicidar și ideatie suicidară. O meta-analiză a studiilor randomizate, controlate cu placebo, efectuate cu MAE, a relevat un risc ușor crescut de comportament suicidar și ideatie suicidară. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut în cazul canabidiol.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de comportament suicidar și ideatie suicidară și trebuie avută în vedere instituirea unui tratament adecvat. Pacienților și aparținătorilor pacienților trebuie să li se recomande să solicite un consult medical în cazul apariției oricăror semne de comportament suicidar și ideatie suicidară.

Scădere ponderală

Canabidiolul poate determina scădere ponderală sau diminuare a creșterii în greutate (vezi pct. 4.8). La pacienții cu SLG, SD și CST, acest aspect a părut să fie asociat cu doza. În unele cazuri, scăderea ponderală a fost raportată ca eveniment advers (vezi Tabelul 3). Scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală pot duce la o ușoară diminuare a creșterii în înălțime. Scăderea ponderală continuă/absența creșterii în greutate trebuie verificate periodic pentru a evalua dacă tratamentul cu canabidiol trebuie continuat.

Ulei de susan în compoziție

Acest medicament conține ulei de susan rafinat care, rar, poate provoca reacții alergice severe.

Alcool benzilic în compoziție

Acest medicament conține alcool benzilic 0,0003 mg/ml echivalent cu 0,0026 mg per fiecare doză maximă de Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg per fiecare doză (CST) pentru un adult cu greutatea de 70 kg). Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Categorii de pacienți la care nu s-au efectuat studii

Pacienții cu tulburări cardiovasculare semnificative clinic nu au fost incluși în programul de dezvoltare clinică pentru indicația de CST.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inductori ai CYP3A4 sau CYP2C19

Inductorul puternic al CYP3A4/2C19 rifampicină (600 mg administrată o dată pe zi) a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice de canabidiol și de 7-hidroxi-canabidiol (7-OH-CBD, un metabolit activ al canabidiolului) cu aproximativ 30%, respectiv 60%. Alți inductori puternici ai CYP3A4 și/sau CYP2C19, de exemplu carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, sunătoare, administrați concomitent cu canabidiol, pot scădea de asemenea concentrațiile plasmatice de canabidiol și de 7-OH-CBD într-o măsură similară. Aceste modificări pot determina o scădere a eficacității canabidiolului. Poate să fie necesară ajustarea dozei.

Inhibitori ai UGT

Canabidiolul este un substrat pentru UGT1A7, UGT1A9 și UGT2B7. Nu au fost efectuate studii formale privind interacțiunile medicamentoase cu canabidiol în cazul utilizării concomitente cu inhibitori ai UGT și, de aceea, este necesară prudență la administrarea concomitentă a unor

medicamente care sunt inhibitori cunoscuți ai acestor UGT. Poate fi necesară reducerea dozei de canabidiol și/sau de inhibitor în cazul administrării concomitente.

Tratamente concomitente cu MAE

Farmacocinetica canabidiolului este complexă și poate cauza interacțiuni cu tratamentele concomitente cu MAE ale pacientului. Ca urmare, dozele de canabidiol și/sau de MAE utilizate concomitent trebuie ajustate în cadrul supravegherii medicale regulate, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, pentru eventuale reacții adverse la medicamente. De asemenea, trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmatice.

Potențialul de interacțiuni între medicamente cu alte MAE administrate concomitent a fost evaluat la voluntari sănătoși și la pacienți cu epilepsie, pentru clobazam, valproat, stiripentol și everolimus. Deși nu au fost conduse studii formale de interacțiuni între medicamente pentru alte MAE, terapia concomitentă cu fenitoină și lamotrigină este abordată conform datelor *in vitro*.

Clobazam

În cazul în care canabidiol este administrat concomitent cu clobazam, pot apărea interacțiuni FC bidirecționale. Pe baza unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, pot surveni concentrații plasmatice crescute (de 3-4 ori) ale N-desmetilclobazamului (un metabolit activ al clobazamului) în cazul asocierii cu canabidiol, mediate probabil de inhibarea CYP2C19, fără efecte asupra concentrațiilor plasmatice de clobazam. În plus, a existat o expunere crescută la 7-OH-CBD, pentru care aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a crescut cu 47% (vezi pct. 5.2). Concentrațiile plasmatice crescute ale acestor substanțe active pot duce la efecte farmacologice accentuate și la o creștere a incidenței reacțiilor adverse la medicamente. Comparativ cu placebo, utilizarea concomitentă de canabidiol și clobazam crește incidența somnolenței și sedării (vezi pct. 4.4 și 4.8). Trebuie avută în vedere reducerea dozei de clobazam în cazul prezenței somnolenței și sedării la administrarea concomitentă de clobazam și canabidiol.

Valproat

Utilizarea concomitentă de canabidiol și valproat crește incidența valorilor serice crescute ale transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.4). Mecanismul acestei interacțiuni rămâne necunoscut. Dacă survin creșteri semnificative clinic ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice, doza de canabidiol și/sau valproat administrat concomitent trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită la toți pacienții până când se observă revenirea valorilor serice ale transaminazelor hepatice la valorile normale (vezi pct. 4.4). Sunt disponibile date insuficiente pentru evaluarea riscului administrării altor medicamente hepatotoxice concomitent cu canabidiol (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă de canabidiol și valproat crește incidența diareei și a evenimentelor de scădere a apetitului alimentar. Mecanismul acestei interacțiuni nu este cunoscut.

Stiripentol

Atunci când canabidiol a fost administrat în asociere cu stiripentol în cadrul unui studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși, a existat o creștere a concentrațiilor plasmatice de stiripentol, cu 28% pentru concentrația plasmatică maximă măsurată (C_{max}) și cu 55% pentru ASC. Cu toate acestea, la pacienți efectul a fost diminuat, cu o creștere a concentrațiilor de stiripentol de 17% pentru C_{max} și de 30% pentru ASC. Importanța clinică a acestor rezultate nu a fost studiată. Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru reacții adverse la medicament.

Fenitoină

Este posibil ca expunerea la fenitoină să fie crescută în cazul administrării acesteia concomitent cu canabidiol, deoarece fenitoina este metabolizată în mare măsură prin intermediul CYP2C9, care este inhibat de canabidiol *in vitro*. Nu au existat studii clinice care să investigheze formal această interacțiune. Fenitoina are un indice terapeutic îngust, prin urmare asocierea canabidiol cu fenitoină trebuie inițiată cu prudență și, în cazul apariției unor probleme de tolerabilitate, trebuie avută în vedere reducerea dozei de fenitoină.

Lamotrigină

Lamotrigina este un substrat pentru enzimele UGT, inclusiv UGT2B7, care este inhibată de canabidiol *in vitro*. Nu au existat studii clinice care să investigheze formal această interacțiune. Concentrațiile plasmatică de lamotrigină pot fi crescute în cazul administrării concomitente a acesteia cu canabidiol.

Everolimus

Administrarea de canabidiol (12,5 mg/kg de două ori pe zi) concomitent cu substratul gp-P și CYP3A4 everolimus (5 mg) în cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși a determinat o creștere a expunerii la everolimus de aproximativ 2,5 ori atât în ceea ce privește C_{max} , cât și ASC. Se consideră că mecanismul acestei interacțiuni este reprezentat de inhibarea efluxului gp-P la nivel intestinal, ceea ce duce la o biodisponibilitate crescută a everolimusului, întrucât canabidiolul nu a afectat expunerea la midazolam în cadrul altui studiu privind interacțiunile. Timpul de înjumătățire plasmatică al everolimusului nu a fost afectat, ceea ce confirmă lipsa efectelor inhibitorii sistemice ale canabidiolului asupra activității gp-P și CYP3A4. Atunci când se inițiază administrarea de canabidiol la pacienți care iau everolimus, este necesară monitorizarea concentrațiilor terapeutice de medicament și ajustarea dozei în consecință. Atunci când se inițiază administrarea de everolimus la pacienți care iau o doză stabilă de canabidiol, se recomandă o doză inițială mai redusă de everolimus, cu monitorizarea terapeutică a medicamentului.

Efectul posibil al canabidiol asupra altor medicamente

Substraturi ale CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 și UGT2B7

Datele *in vivo* provenite din administrarea concomitentă a canabidiolului (750 mg de două ori pe zi) la starea de echilibru cu o doză unică de cafeină (200 mg), un substrat sensibil al CYP1A2, au demonstrat o creștere a expunerii la cafeină cu 15% pentru C_{max} , respectiv cu 95% pentru ASC, comparativ cu situația în care cafeina a fost administrată exclusiv. Aceste date arată că canabidiolul este un inductor slab al CYP1A2. Creșteri modeste similare ale expunerii pot fi observate în cazul altor substraturi ale CYP1A2 sensibile (de exemplu teofilină sau tizanidină). Importanța clinică a acestor constatări nu a fost studiată. Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru reacții adverse la medicament.

Pe baza datelor *in vitro*, se anticipează interacțiuni medicamentoase cu substraturi ale CYP2B6 (de exemplu bupropionă, efavirenz), uridină 5' difosfo-glucuronosiltransferază 1A9 (UGT1A9) (de exemplu diflunisal, propofol, fenofibrat) și UGT2B7 (de exemplu gemfibrozil, morfina, lorazepam) în cazul administrării concomitente cu canabidiol. De asemenea, se anticipează că administrarea concomitentă de canabidiol cu substraturi ale CYP2C8 (repaglinidă) și CYP2C9 (de exemplu warfarină) determină interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic.

Datele *in vitro* au demonstrat inhibarea CYP2C19 de către canabidiol, ceea ce poate determina concentrații plasmatică crescute ale medicamentelor care sunt metabolizate prin intermediul acestei izoenzime, de exemplu clobazam și omeprazol. Trebuie avută în vedere reducerea dozei medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi sensibile ale CYP2C19 sau care au un indice terapeutic îngust.

Din cauza posibilei inhibări a activității enzimatică, trebuie avută în vedere reducerea dozei de substrat al UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 și CYP2C9, după cum este indicat din punct de vedere clinic, dacă apar reacții adverse la administrarea concomitentă cu canabidiol. Din cauza posibilității atât de inducere, cât și de inhibare a activității enzimatică, trebuie avută în vedere ajustarea dozei de substrat al CYP1A2 și CYP2B6, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Evaluare in vitro a interacțiunii cu enzime UGT

Datele *in vitro* sugerează că canabidiolul este un inhibitor reversibil al activității UGT1A9 și UGT2B7 la concentrații relevante din punct de vedere clinic. De asemenea, metabolitul 7-carboxi-canabidiol (7-COOH-CBD) este un inhibitor al activității mediate de UGT1A1, UGT1A4 și UGT1A6 *in vitro*. Poate fi necesară reducerea dozei de substrat în cazul administrării canabidiol concomitent cu substraturi ale acestor UGT.

Substraturi sensibile ale gp-P administrate pe cale orală

Administrarea de canabidiol concomitent cu everolimus administrat pe cale orală, un substrat al gp-P și CYP3A4, a determinat creșterea biodisponibilității everolimusului, probabil din cauza inhibării efluxului everolimusului la nivel intestinal. Poate surveni creșterea expunerii la alte substraturi sensibile ale gp-P administrate pe cale orală (de ex. sirolimus, tacrolimus, digoxină) în cazul administrării concomitente cu canabidiol. Trebuie avute în vedere monitorizarea terapeutică a medicamentului și reducerea dozei altor substraturi ale gp-P atunci când se administrează pe cale orală concomitent cu canabidiol.

Etanol în compoziție

Fiecare ml de Epidyolex conține etanol 79 mg, echivalent cu 10% v/v etanol anhidru, adică până la 691,3 mg etanol per fiecare doză unitară maximă de Epidyolex (12,5 mg/kg) pentru un adult cu greutatea de 70 kg (9,9 mg etanol/kg). Pentru un adult cu greutatea de 70 kg, această cantitate este echivalentă cu 17 ml bere sau 7 ml vin per fiecare doză.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea canabidiol la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, canabidiol nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu există date clinice privind prezența canabidiol sau a metaboliților acestuia în laptele uman, efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producerii de lapte.

Studiile la animale au evidențiat modificări toxicologice la puii alăptați atunci când mama a fost tratată cu canabidiol (vezi pct. 5.3).

Nu au fost efectuate studii la om privind excreția canabidiol în laptele matern. Deoarece canabidiolul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatiche și este probabil să treacă liber din plasmă în lapte, ca măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul canabidiol asupra fertilității.

Nu au fost observate efecte asupra capacității de reproducere a masculilor sau femelelor de șobolan în cazul administrării orale a unei doze de canabidiol de până la 150 mg/kg și zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Canabidiolul are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece poate determina somnolență și sedare (vezi pct. 4.4). Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje înainte de a fi dobândit suficientă experiență pentru a evalua dacă acesta le afectează negativ capacitățile (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate în cazul utilizării de canabidiol în intervalul de doze recomandat, între 10 și 25 mg/kg și zi, sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt somnolență, scădere a apetitului alimentar, diaree, pirexie, oboseală și vărsături.

Cauza cea mai frecventă a opririi tratamentului a fost creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate cu canabidiol în studiile clinice controlate cu placebo sunt prezentate în tabelul de mai jos conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse din studiile clinice
Infecții și infestări	Frecvente	Pneumonie ^a , infecție la nivelul tractului urinar
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Iritabilitate, agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Somnolență ^a
	Frecvente	Letargie, crize epileptice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, vărsături
	Frecvente	Greută
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale AST, creștere a valorilor serice ale ALT, creștere a valorilor serice ale GGT
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie, oboseală
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere ponderală

^a Termeni grupați: **Pneumonie:** pneumonie, pneumonie cu virus sincițial respirator (VSR), pneumonie cu mycoplasme, pneumonie adenovirală, pneumonie virală, pneumonie de aspirație;
Somnolență: somnolență, sedare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Afecțiune hepatocelulară

Canabidiolul poate determina creșteri ale valorilor serice ale ALT și AST dependente de doză (vezi pct. 4.4).

În studiile controlate efectuate pentru indicațiile SLG, SD (în care se administrează 10 sau 20 mg/kg și zi) și CST (în care se administrează 25 mg/kg și zi), incidența valorilor serice crescute ale ALT de

peste 3 ori LSVN a fost de 12% la pacienții tratați cu canabidiol, comparativ cu < 1% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu canabidiol au prezentat valori serice ale ALT sau AST de peste 20 ori LSVN. Au existat cazuri de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice care au dus la spitalizare la pacienții care utilizau canabidiol.

Factori de risc pentru afecțiune hepatocelulară

Administrare concomitentă cu valproat și clobazam, doza de canabidiol și valori serice crescute ale transaminazelor hepatice la momentul inițial

Administrare concomitentă cu valproat și clobazam

La pacienții tratați cu canabidiol, cărora li s-au administrat doze de 10 mg/kg și zi, 20 mg/kg și zi și 25 mg/kg și zi, incidența creșterii valorilor serice ale ALT de peste 3 ori LSVN a fost de 23% la pacienții cărora li se administrau concomitent atât valproat, cât și clobazam, de 19% la pacienții cărora li se administra concomitent valproat (fără clobazam), de 3% la pacienții cărora li se administra concomitent clobazam (fără valproat) și de 3% la pacienții cărora nu li se administra niciunul dintre aceste medicamente.

Doză

Au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale ALT de peste 3 ori LSVN la 15% dintre pacienții care utilizau canabidiol 20 mg/kg și zi sau 25 mg/kg și zi, comparativ cu 3% la pacienții care utilizau canabidiol 10 mg/kg și zi.

Riscul de creștere a valorilor serice ale ALT a fost mai mare la doze care depășesc doza de 25 mg/kg și zi administrată în studiul controlat pentru CST.

Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice la momentul inițial

În studiile controlate (vezi pct. 5.1) efectuate la pacienți care utilizau canabidiol 20 sau 25 mg/kg și zi, frecvența valorilor serice crescute ale ALT de peste 3 ori LSVN, asociate tratamentului, a fost de 29% (dintre care 80% urmau tratament concomitent cu valproat) atunci când valoarea serică a ALT a fost peste LSVN la momentul inițial, comparativ cu 12% (dintre care 89% urmau tratament concomitent cu valproat) atunci când valoarea serică a ALT s-a situat în limitele valorilor normale la momentul inițial. Un procent total de 5% dintre pacienții (toți urmau tratament concomitent cu valproat) care utilizau canabidiol 10 mg/kg și zi au prezentat valori serice crescute ale ALT de peste 3 ori LSVN atunci când valoarea serică a ALT a fost peste LSVN la momentul inițial, comparativ cu 3% dintre pacienții (toți urmau tratament concomitent cu valproat) la care valoarea serică a ALT s-a situat în limitele valorilor normale la momentul inițial.

Somnolență și sedare

În studiile controlate (vezi pct. 4.4) efectuate cu canabidiol pentru indicațiile SLG, SD și CST au fost observate evenimente de somnolență și sedare (inclusiv letargie), incluzând 29% dintre pacienții tratați cu canabidiol (30% dintre pacienții care au utilizat canabidiol 20 mg/kg și zi sau 25 mg/kg și zi și 27% dintre pacienții care au utilizat canabidiol 10 mg/kg și zi). Aceste reacții adverse au fost observate cu incidențe mai crescute la doze care depășesc doza de 25 mg/kg și zi utilizată în studiul controlat pentru CST. Incidența somnolenței și a sedării (inclusiv letargie) a fost mai crescută la pacienții care utilizau concomitent clobazam (43% la pacienții tratați cu canabidiol care utilizau concomitent clobazam, comparativ cu 14% la pacienții tratați cu canabidiol care nu utilizau clobazam).

Crize epileptice

În cadrul studiului controlat efectuat la pacienți cu CST, s-a observat o frecvență crescută a evenimentelor adverse asociate cu agravarea crizelor epileptice la doze de peste 25 mg/kg și zi. Cu toate că nu s-a stabilit un model clar, evenimentele adverse au reflectat creșterea frecvenței sau a intensității crizelor epileptice sau apariția unor tipuri noi de crize epileptice. Frecvența evenimentelor adverse asociate cu agravarea crizelor epileptice a fost de 11% la pacienții care utilizau canabidiol 25 mg/kg și zi și de 18% la pacienții care utilizau doze de canabidiol de peste 25 mg/kg și zi, comparativ cu 9% la pacienții la care s-a administrat placebo.

Scădere ponderală

Canabidiolul poate determina scădere ponderală sau diminuare a creșterii în greutate (vezi pct. 4.4). La pacienții cu SLG, SD și CST, scăderea ponderală pare a fi dependentă de doză, 21% dintre pacienții tratați cu canabidiol 20 mg/kg și zi sau 25 mg/kg și zi prezentând o scădere ponderală de $\geq 5\%$, comparativ cu 7% dintre pacienții tratați cu canabidiol 10 mg/kg și zi. În unele cazuri, scăderea ponderală a fost raportată ca eveniment advers (vezi Tabelul 3 de mai sus). Scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală pot determina o ușoară diminuare a creșterii în înălțime.

Diaree

Canabidiolul poate determina apariția diareei, asociată cu doza. În studiile controlate efectuate în SLG și SD, frecvența diareei a fost de 13% la pacienții cărora li s-a administrat canabidiol 10 mg/kg și zi și de 21% la pacienții cărora li s-a administrat canabidiol 20 mg/kg și zi, comparativ cu 10% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cadrul unui studiu controlat efectuat pentru indicația de CST, frecvența diareei a fost de 31% la pacienții cărora li s-a administrat canabidiol 25 mg/kg și zi și de 56% la pacienții cărora li s-a administrat canabidiol în doze mai mari de 25 mg/kg și zi, comparativ cu 25% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În cadrul studiilor clinice, diareea a apărut de regulă pentru prima dată în primele 6 săptămâni de tratament cu canabidiol. Durata mediană a diareei a fost 8 zile. Diareea a determinat reducerea dozei de canabidiol la 10% dintre pacienți, întreruperea temporară a administrării dozei la 1% dintre pacienți și oprirea definitivă a administrării la 2% dintre pacienți.

Valori anormale ale analizelor de hematologie

Canabidiolul poate determina scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului. La pacienții cu SLG, SD și CST, scăderea medie a valorii hemoglobinei de la momentul inițial până la finalul tratamentului a fost de -0,36 g/dl la pacienții tratați cu canabidiol cărora li s-au administrat doze de 10 mg/kg și zi, 20 mg/kg și zi sau 25 mg/kg și zi. De asemenea, a fost observată o scădere similară a valorii hematocritului, cu o modificare medie de -1,3% la pacienții tratați cu canabidiol.

Douăzeci și șapte de procente (27%) dintre pacienții cu SLG și SD tratați cu canabidiol și 38% dintre pacienții cu CST tratați cu canabidiol (25 mg/kg și zi) au prezentat o anemie nou apărută, definită prin parametri de laborator pe parcursul studiului (definită ca o concentrație normală a hemoglobinei la momentul inițial, cu o valoare raportată sub limita inferioară a valorilor normale la un reper temporal ulterior).

Creștere a valorilor creatininemiei

Canabidiolul poate determina creșterea valorilor creatininei serice. Mecanismul nu a fost stabilit încă. În studiile controlate efectuate la adulți sănătoși și la pacienți cu SLG, SD și CST a fost observată o creștere a valorilor creatininei serice cu aproximativ 10% în primele 2 săptămâni de la inițierea tratamentului cu canabidiol. Creșterea a fost reversibilă la adulții sănătoși. Reversibilitatea nu a fost evaluată în studiile efectuate pentru indicațiile SLG, SD sau CST.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența cu doze mai mari decât doza terapeutică recomandată este limitată. La subiecții adulți sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 6000 mg au fost raportate diaree ușoară și somnolență; această doză este echivalentă cu o doză de peste 85 mg/kg la un adult cu greutatea de 70 kg. Aceste reacții adverse s-au remis la finalizarea studiului.

Abordare terapeutică a supradozajului

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și trebuie administrat tratamentul simptomatic adecvat, cu monitorizarea semnelor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice; codul ATC: N03AX24

Mecanism de acțiune

Mecanismele exacte prin care canabidiolul își exercită efectele anticonvulsivante la om nu sunt cunoscute. Canabidiolul nu își exercită efectul anticonvulsivant prin interacțiuni cu receptorii cannabinoizi. Canabidiolul reduce hiperexcitabilitatea neuronală prin modularea calciului intracelular, prin intermediul canalelor receptorului 55 cuplat cu proteina G (GPR55) și al receptorului tranzitoriu cu potențial pentru vaniloide 1 (TRPV1), precum și prin modularea semnalului mediat de adenzină, prin inhibarea absorbției adenozinei la nivel celular prin intermediul transportorului 1 nucleozidic echilibrant (ENT1).

Efecte farmacodinamice

La pacienți există un efect anticonvulsiv suplimentar posibil, generat de interacțiunea farmacocinetică bidirecțională dintre canabidiol și clobazam. Acest efect duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale metaboliților activi ai acestora, 7-OH-CBD (de aproximativ 1,5 ori) și, respectiv, N-CLB (de aproximativ 3 ori) (vezi secțiunile 4.5, 5.1 și 5.2).

Eficacitate clinică

Tratament adăugat la pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut (SLG)

Eficacitatea canabidiol în tratamentul adjuvant al crizelor epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG) a fost evaluată în două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele de tratament (GWPCARE3 și GWPCARE4). Fiecare studiu a constatat dintr-o perioadă inițială de 4 săptămâni, o perioadă de stabilire treptată a dozei de 2 săptămâni și o perioadă de întreținere de 12 săptămâni. Vârsta medie a populației studiului a fost 15 ani, iar 94% utilizau concomitent 2 sau mai multe MAE (MAEc) în timpul studiului. MAEc utilizate cel mai frecvent (> 25% dintre pacienți) în ambele studii au fost valproat, clobazam, lamotrigină, levetiracetam și rufinamidă. Aproximativ 50% din pacienți utilizau concomitent clobazam. Din pacienții care nu utilizau concomitent clobazam, majoritatea luaseră anterior și, ulterior, întrerupseseră tratamentul cu clobazam.

Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de modificarea procentuală a incidenței crizelor epileptice cu cădere, față de momentul inițial, pentru o perioadă de urmărire de 28 zile, în decursul tratamentului, la grupul de tratament cu canabidiol, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Crizele epileptice cu cădere au fost definite ca crize epileptice atonice, tonice sau tonico-clonice, care au dus sau ar fi putut duce la o cădere sau vătămare. Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de procentul de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice cu cădere, modificarea procentuală a frecvenței totale a crizelor epileptice, față de momentul inițial și scorul la chestionarul Impresia globală a schimbării evaluată de subiect/apartinător la ultima vizită.

Analizele de subgrup au fost efectuate în funcție de mai mulți factori, inclusiv MAEc. Rezultatele analizei de subgrup la pacienții tratați concomitent cu clobazam, comparativ cu pacienții tratați fără clobazam, au indicat o incertitudine statistică reziduală cu privire la efectul tratamentului cu canabidiol

la pacienții care nu utilizau concomitent clobazam. Eficacitatea nu a fost stabilită pentru această populație.

Tabelul 4 cuprinde un rezumat al criteriului final principal de evaluare a reducerii procentuale față de momentul inițial a frecvenței crizelor epileptice cu cădere, precum și un rezultat secundar esențial al procentului de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței de crize epileptice cu cădere. De asemenea, tabelul include rezultatele analizei de subgrup pentru aceste rezultate la pacienții cu tratament concomitent cu clobazam.

Tabelul 4: Valorile rezultatelor principale, ale $\geq 50\%$ din rezultatele secundare esențiale ale respondenților și analizei de subgrup din studiile SLG

		General	N	Subgrup cu clobazam	N
CRIZE CONVULSIVE PER 28 ZILE					
Reducere procentaj față de momentul inițial^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg și zi	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg și zi	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg și zi	43,9%	86	62,4%	42
Diferența sau reducerea procentuală comparativ cu placebo (95% Î), valoarea-p^b					
GWPCARE3	10 mg/kg și zi	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%, 49,2%) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg și zi	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%, 66,8%) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg și zi	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%, 59,6%) p < 0,0001 ^c	
$\geq 50\%$ REDUCERE ÎN CRIZELE EPILEPTICE CU CĂDERE (ANALIZĂ RESPONDENȚI)					
Procentaj $\geq 50\%$ respondenți, valoarea-p^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg și zi	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg și zi	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg și zi	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 ^c	42

Î = interval de încredere 95%;

^a Datele pentru populația generală sunt prezentate ca reducere procentuală medie față de momentul inițial. Datele pentru subgrupul cu clobazam sunt prezentate ca reducere procentuală față de momentul inițial, estimată dintr-o analiză de regresie binomială negativă.

^b Datele generale sunt prezentate ca diferență medie estimată, iar valoarea-p dintr-un test Wilcoxon al rangurilor pereche. Datele pentru subgrupul cu clobazam sunt estimate dintr-o analiză de regresie binomială negativă.

^c Valoarea-p nominală.

^d Valoarea-p generală se bazează pe un test Cochran-Mantel-Haenszel; valoarea-p nominală pentru clobazam, din subgrupul cu clobazam, se bazează pe o analiză de regresie logistică.

Rezultate secundare suplimentare în subgrupul de pacienți tratați concomitent cu clobazam

Canabidiolul a fost asociat cu o creștere în procentajul de subiecți cu o reducere mai mare sau egală cu 75% a frecvenței crizelor epileptice cu cădere pe durata tratamentului din fiecare test (11% canabidiol 10 mg/kg și zi, 31%-36% canabidiol 20 mg/kg și zi, 3%-7% placebo).

În fiecare test, pacienții care au utilizat canabidiol au prezentat o reducere procentuală mai mare în numărul total de crize, comparativ cu placebo (53% canabidiol 10 mg/kg și zi, 64%-66% canabidiol 20 mg/kg și zi, 25% placebo; $p = 0,0025$ pentru canabidiol 10 mg/kg și zi și $p < 0,0001$ pentru canabidiol 20 mg/kg și zi, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo).

Furnizorii de îngrijiri medicale și pacienții au raportat îmbunătățiri mai mari la nivelul stării generale, conform punctajelor Impresiei globale asupra modificărilor la ultima vizită, în cazul ambelor doze de canabidiol (76% canabidiol 10 mg/kg și zi, 80% canabidiol 20 mg/kg și zi, 31%-46% la grupul la care s-a administrat placebo; $p = 0,0005$ pentru doza de 10 mg/kg și zi și $p < 0,0001$ și $0,0003$ pentru doza de 20 mg/kg și zi, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo).

Comparativ cu placebo, canabidiolul a fost asociat cu o creștere a numărului de zile fără crize epileptice cu cădere în timpul perioadei de tratament din fiecare studiu; echivalent cu 3,3 zile per 28 zile (10 mg/kg și zi) și cu 5,5-7,6 zile per 28 zile (20 mg/kg și zi).

Tratament adăugat la pacienții cu sindrom Dravet

Eficacitatea canabidiol în tratamentul adjuvant al crizelor epileptice asociate cu sindromul Dravet (SD) a fost evaluată în două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele de tratament (GWPCARE2 și GWPCARE1). Fiecare studiu a constatat dintr-o perioadă inițială de 4 săptămâni, o perioadă de stabilire treptată a dozei de 2 săptămâni și o perioadă de întreținere de 12 săptămâni. Vârsta medie a populației studiului a fost 9 ani, iar 94% utilizau 2 sau mai multe MAEc în timpul studiului. MAEc utilizate cel mai frecvent ($> 25\%$ dintre pacienți) în ambele studii au fost valproat, clobazam, stiripentol și levetiracetam. Aproximativ 65% din pacienții luau concomitent clobazam. Din pacienții care nu utilizau concomitent clobazam, majoritatea luaseră anterior și, ulterior, întrerupseseră tratamentul cu clobazam.

Criteriul final principal de evaluare l-a constituit modificarea frecvenței crizelor epileptice convulsive pe durata perioadei de tratament (de la Ziua 1 până la finalul perioadei de evaluare), comparativ cu momentul inițial (GWPCARE2) și modificarea procentuală a incidenței crizelor epileptice convulsive față de momentul inițial, pentru o perioadă de urmărire de 28 zile, în decursul tratamentului (GWPCARE1), pentru grupurile de tratament cu canabidiol, comparativ cu cu grupurile la care s-a administrat placebo. Crizele epileptice convulsive au fost definite drept crize epileptice atonice, tonice, clonice și tonico-clonice. Principalele criterii finale secundare de evaluare pentru studiul GWPCARE2 au fost reprezentate de proporția de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice convulsive, modificarea frecvenței totale a crizelor epileptice și scorul la chestionarul Impresia globală a schimbării evaluată de aparținător la ultima vizită. Principalul criteriu final secundar de evaluare pentru studiul GWPCARE1 a fost reprezentat de proporția de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice convulsive.

Analizele de subgrup au fost efectuate în funcție de mai mulți factori, inclusiv MAEc. Rezultatele analizei de subgrup pentru pacienții tratați concomitent cu clobazam, comparativ cu pacienții fără tratament concomitent cu clobazam au indicat o incertitudine reziduală privind efectul tratamentului cu canabidiol la pacienții care nu utilizau concomitent clobazam. Eficacitatea nu a fost stabilită pentru această populație.

Tabelul 5 cuprinde un rezumat al criteriului final principal de evaluare a reducerii procentuale față de momentul inițial în frecvența crizelor epileptice convulsive, precum și un rezultat secundar esențial al proporției de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței de crize epileptice convulsive. De asemenea, tabelul include rezultatele analizei de subgrup pentru aceste rezultate la pacienții cu tratament concomitent cu clobazam.

Tabelul 5: Valorile rezultatelor principale și ale ≥ 50% din rezultatele secundare esențiale ale respondenților și analiza de subgrup din studiile SD

		General	N	Subgrup cu clobazam	N
CRIZE CONVULSIVE PER 28 ZILE					
Reducere procentuală față de momentul inițial^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg și zi	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg și zi	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg și zi	38,9%	61	53,6%	40
Diferență sau reducere procentuală comparativ u placebo (95% ÎI), valoare-p^b					
GWPCARE2	10 mg/kg și zi	29,8% (8,4%, 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%, 54,5%) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg și zi	25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%, 50,4%) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg și zi	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p = 0,0032 ^c	
≥ 50% REDUCERE ÎN CRIZELE EPILEPTICE CONVULSIVE (ANALIZĂ RESPONDENȚI)					
Procentaj ≥ 50% din respondenți, valoarea-p^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg și zi	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg și zi	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg și zi	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^c	40

ÎI = interval de încredere 95%;

^a Pentru studiul GWPCARE1, datele generale sunt prezentate ca reducere procentuală medie față de momentul inițial. Datele pentru studiul GWPCARE2 și subgrupul cu clobazam sunt prezentate ca reducere procentuală față de momentul inițial, estimată dintr-o analiză de regresie binomială negativă.

^b Pentru studiul GWPCARE1, datele generale sunt prezentate ca diferență medie estimată, iar valoarea-p dintr-un test Wilcoxon al rangurilor pereche. Datele pentru studiul GWPCARE2 și subgrupul cu clobazam sunt estimate dintr-o analiză de regresie binomială negativă.

^c Valoarea-p nominală.

^d Valoarea-p generală se bazează pe un test Cochran-Mantel-Haenszel; valoarea-p nominală pentru clobazam, din subgrupul cu clobazam, se bazează pe o analiză de regresie logistică.

Rezultate secundare suplimentare în subgrupul de pacienți tratați concomitent cu clobazam

Canabidiolul a fost asociat cu o creștere în procentajul de subiecți care au prezentat o reducere mai mare sau egală cu 75% a frecvenței crizelor epileptice pe durata tratamentului pentru fiecare studiu (36% canabidiol 10 mg/kg și zi, 25% canabidiol 20 mg/kg și zi, 10%-13% la grupul la care s-a administrat placebo).

În fiecare studiu, pacienții care au utilizat canabidiol au prezentat o reducere procentuală mai mare în ceea ce privește numărul total de crize, comparativ cu placebo (66% canabidiol 10 mg/kg și zi, 54%-58% canabidiol 20 mg/kg și zi, 27%-41% la grupul la care s-a administrat placebo; p = 0,0003 pentru canabidiol 10 mg/kg și zi și p = 0,0341 și 0,0211 pentru canabidiol 20 mg/kg și zi comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo).

Furnizorii de îngrijiri medicale și pacienții au raportat îmbunătățiri mai mari la nivelul stării generale, conform punctajelor Impresiei globale asupra modificărilor la ultima vizită, în cazul ambelor doze de canabidiol (73% la o doză de 10 mg/kg și zi, 62%-77% la o doză de 20 mg/kg și zi, 30%-41% la grupul la care s-a administrat placebo; $p = 0,0009$ pentru canabidiol 10 mg/kg și zi și $p = 0,0018$ și $0,0136$ pentru canabidiol 20 mg/kg și zi, comparativ cu grupul la care s-a administrat).

Comparativ cu placebo, canabidiol a fost asociat cu o creștere a numărului de zile fără crize epileptice convulsive în timpul perioadei de tratament din fiecare studiu; echivalent cu 2,7 zile per 28 zile (10 mg/kg și zi) și cu 1,3-2,2 zile per 28 zile (20 mg/kg și zi).

Adulți

Populația cu SD din studiile GWPCARE2 și GWPCARE1 a constat predominant din pacienți copii și adolescenți, cu doar 5 pacienți adulți, care aveau vârsta de 18 ani (1,6%) și, prin urmare, au fost obținute date limitate privind eficacitatea și siguranța la pacienții adulți cu SD.

Răspuns la doză

Având în vedere faptul că nu a existat un răspuns consecvent la doză între doza de 10 mg/kg și zi și doza de 20 mg/kg și zi în studiile efectuate pentru indicațiile de LSG și SD, doza de canabidiol trebuie inițial stabilită treptat până la doza de întreținere recomandată de 10 mg/kg și zi (vezi pct. 4.2). La anumiți pacienți poate fi avută în vedere stabilită treptată a dozei până la doza maximă de 20 mg/kg și zi, în funcție de raportul beneficiu-risc (vezi pct. 4.2).

Date în regim deschis

Pentru ambele studii pentru indicația de SLG randomizate, 99,5% din pacienții ($N = 366$) care au încheiat studiile au fost înscriși în studiul de extensie pe termen lung, în regim deschis (ETL) (GWPCARE5). În subgrupul de pacienți cu SLG tratați concomitent cu clobazam timp de 37-48 săptămâni ($N = 168$), reducerea procentuală medie a frecvenței crizelor epileptice cu cădere față de momentul inițial a fost de 71% în Săptămâna 1-12 ($N = 168$), nivel ce a fost menținut și în Săptămâna 37-48, cu o reducere procentuală medie a frecvenței crizelor epileptice cu cădere față de momentul inițial de 62%.

În ambele studii pentru indicația de SD randomizate, 97,7% din pacienții ($N = 315$) care au încheiat studiile au fost înscriși în GWPCARE5. În subgrupul de pacienți cu SD tratați concomitent cu clobazam timp de 37-48 săptămâni ($N = 148$), reducerea procentuală medie a frecvenței crizelor epileptice convulsive față de momentul inițial a fost de 64% în Săptămâna 1-12 ($N = 148$), nivel ce a fost menținut și în Săptămâna 37-48, cu o reducere procentuală medie a frecvenței crizelor epileptice convulsive față de momentul inițial de 58%.

Tratament adăugat la pacienții cu complexul sclerozei tuberoase (CST)

Eficacitatea canabidiolului (25 mg/kg și zi și 50 mg/kg și zi) în tratamentul adăugat în caz de crize epileptice asociate cu CST a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele de tratament (GWPCARE6). Studiul a constat dintr-o perioadă inițială de 4 săptămâni, o perioadă de stabilire treptată a dozei de 4 săptămâni și o perioadă de întreținere de 12 săptămâni (16 săptămâni de tratament și perioada de evaluare principală).

Vârsta medie a populației de studiu a fost 14 ani și toți pacienții, în afară de unul, au utilizat concomitent unul sau mai multe MAE (MAEc) în timpul studiului. MAEc utilizate cel mai frecvent (> 25% dintre pacienți) au fost valproat (45%), vigabatrină (33%), levetiracetam (29%) și clobazam (27%).

Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de modificarea numărului de crize epileptice asociate cu CST în perioada de tratament (întreținere și stabilire treptată a dozei) comparativ cu momentul inițial pentru grupul tratat cu canabidiol în comparație cu placebo. Crizele epileptice asociate cu CST au fost definite ca crize epileptice motorii focale, fără afectare a stării de conștiență sau vigilenței; crize epileptice focale cu afectare a stării de conștiență sau vigilenței; crize epileptice focale care evoluează către crize epileptice convulsive generalizate bilaterale și crize epileptice

generalizate (crize epileptice tonico-clonice, tonice, clonice sau atonice). Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de proporția de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST, Impresia globală a modificării la ultima vizită, exprimată de subiect/aparținător, și modificarea procentuală a frecvenței totale a crizelor epileptice față de momentul inițial.

S-a demonstrat că administrarea de canabidiol în doză de 50 mg/kg și zi prezintă un nivel de reducere a crizelor epileptice similar celui obținut în cazul utilizării dozei de 25 mg/kg și zi. Totuși, această doză a fost asociată cu o rată crescută a reacțiilor adverse, comparativ cu doza de 25 mg/kg și zi și, prin urmare, doza maximă recomandată este de 25 mg/kg și zi.

Tabelul 6 cuprinde un rezumat al criteriului final principal de evaluare reprezentat de reducerea procentuală a crizelor epileptice asociate cu CST, față de momentul inițial și al criteriului secundar de evaluare reprezentat de proporția de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST, pentru doza maximă recomandată de 25 mg/kg și zi.

Tabelul 6: Rezultate pentru criteriile de evaluare final principal și secundar, la pacienți cu o reducere $\geq 50\%$, în studiul efectuat pentru CST (populația globală de pacienți)

	<i>Studiul GWPCARE6</i>	
	Canabidiol 25 mg/kg și zi (n = 75)	Placebo (n = 76)
<i>Criteriul final principal de evaluare – reducerea procentuală a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST^a</i>		
<i>Crize epileptice asociate cu CST</i>	48,6%	26,5%
Reducere % față de momentul inițial		
<i>Reducere procentuală comparativ cu placebo</i>		
Î 95%	30,1%	
Valoarea p	13,9%; 43,3%	
	0,0009	
<i>Criteriu secundar de evaluare – REDUCERE $\geq 50\%$ a crizelor epileptice asociate cu CST (ANALIZĂ A RESPONDENȚILOR)</i>		
Procent de pacienți cu o reducere $\geq 50\%$	36%	22,4%
Valoarea p ^b	0,0692	

Î = interval de încredere 95%.

^a Datele pentru studiul GWPCARE6 sunt prezentate ca reducere procentuală față de momentul inițial, estimată dintr-o analiză de regresie binomială negativă.

^b Valoarea p globală se bazează pe un test Cochran Mantel Haenszel.

Analize de subgrup cu și fără tratament cu clobazam

În cadrul studiului GWPCARE6, 22,7% dintre pacienții cu CST din grupul tratat cu doza de 25 mg/kg și zi și 32,9% din grupul cu administrare de placebo utilizau concomitent clobazam. Rezultatele analizei de subgrup în funcție de utilizarea de clobazam au evidențiat efecte anticonvulsivante cumulative ale canabidiolului în prezența clobazamului.

În subgrupul pacienților tratați concomitent cu clobazam, pacienții cărora li s-a administrat canabidiol 25 mg/kg și zi au prezentat o reducere cu 61,1% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST, față de momentul inițial, comparativ cu o reducere cu 27,1% în grupul cu administrare de placebo, pe baza unei analize de regresie binomială negativă. Comparativ cu placebo, canabidiolul a fost asociat cu o

reducere cu 46,6% ($p = 0,0025$ nominal) a crizelor epileptice asociate cu CST (ÎI 95%: 20,0%; 64,4%).

În subgrupul pacienților netratați concomitent cu clobazam, pacienții cărora li s-a administrat canabidiol 25 mg/kg și zi au prezentat o reducere cu 44,4% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST, față de momentul inițial, comparativ cu o reducere cu 26,2% în grupul cu administrare de placebo, pe baza unei analize de regresie binomială negativă. Comparativ cu placebo, canabidiolul a fost asociat cu o reducere cu 24,7% ($p = 0,0242$ nominal) a crizelor epileptice asociate cu CST (ÎI 95%: 3,7%; 41,1%).

Rezultate ale criteriilor secundare suplimentare pentru canabidiol 25 mg/kg și zi (populația globală de pacienți)

Administrarea de canabidiol a fost asociată cu o creștere a procentului de subiecți (16,0%) care au prezentat o reducere mai mare sau egală cu 75% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST în perioada de tratament, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (0%).

Pacienții cărora li s-a administrat canabidiol au prezentat o reducere procentuală mai mare a numărului total de crize epileptice (48,1%), comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (26,9%).

Apartținătorii și pacienții au raportat scoruri la inventarul Impresia globală a modificărilor la ultima vizită. 68,6% dintre pacienții din grupul de tratament cu canabidiol au prezentat o îmbunătățire, față de 39,5% dintre cei din grupul cu administrare de placebo.

Comparativ cu placebo, canabidiolul a fost asociat cu o creștere a numărului de zile fără crize epileptice asociate cu CST în perioada de tratament, ceea ce este echivalent cu 2,82 zile la fiecare 28 zile.

Efectul canabidiolului asupra spasmelor infantile/epileptice asociate cu CST nu a fost studiat pe deplin.

Date în regim deschis

Dintre cei 201 pacienți care au finalizat studiul GWPCARE6, 99,0% (199 pacienți) au fost înrolați în studiul OLE. În cadrul studiului OLE, reducerea procentuală mediană a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST față de momentul inițial a fost de 61% pe parcursul săptămânilor 1-12 ($N = 199$), valoare care s-a menținut până în săptămânile 37-48, cu o reducere procentuală mediană de 68% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST, față de momentul inițial.

Abuz

În cadrul unui studiu privind potențialul de abuz, efectuat la om, administrarea canabidiol în doze terapeutice și supraterapeutice pe termen scurt la consumatori adulți de droguri recreaționale non-dependenți, a produs răspunsuri minore cu valori subiective pozitive, cum ar fi Plăcere indusă de medicament sau Ar lua medicamentul din nou. Comparativ cu dronabinol (THC sintetic) și alprazolam, canabidiol prezintă un potențial redus de abuz.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu canabidiol la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul crizelor epileptice asociate cu SD, SLG și CST. (Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Studiul GWPCARE6, efectuat la pacienți cu CST, a inclus 8 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani, în toate grupurile de tratament. Cu toate că datele sunt limitate, efectul observat al tratamentului și toleranța au fost similare cu cele observate la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste; cu toate acestea,

eficacitatea, siguranța și parametrii farmacocinetici la copii cu vârsta < 2 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Canabidiolul apare rapid în plasmă, cu un timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime de 2,5-5 ore, la starea de echilibru.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 2 - 4 zile de administrare de două ori pe zi, pe baza concentrațiilor predoză (C_{min}). Atingerea rapidă a stării de echilibru se asociază cu profilul de eliminare multifazic al medicamentului, în care eliminarea terminală reprezintă doar o fracție mică din clearance-ul medicamentului.

În studiile efectuate la voluntari sănătoși, administrarea canabidiol (750 sau 1500 mg) concomitent cu o masă bogată în grăsimi/calorii a crescut viteza și gradul absorbției (creștere de 5 ori a C_{max} și de 4 ori a ASC) și a redus variabilitatea totală a expunerii la voluntari sănătoși, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Cu toate că efectul este ușor diminuat pentru o masă bogată în grăsimi/calorii, creșterea expunerii rămâne marcată (C_{max} de 4 ori, ASC de 3 ori). Mai mult, administrarea de canabidiol împreună cu lapte de origine bovină a determinat creșterea expunerii de aproximativ 3 ori pentru C_{max} și de 2,5 ori pentru ASC. De asemenea, administrarea de canabidiol împreună cu alcool etilic a determinat creșterea expunerii la canabidiol, rezultând o valoare a ASC cu 63% mai crescută.

În cadrul studiilor controlate randomizate, momentul administrării dozei de canabidiol nu a fost limitat în raport cu orele de masă. De asemenea, la pacienți s-a demonstrat că o masă bogată în grăsimi determină creșterea biodisponibilității canabidiolului (de 3 ori). Această creștere a fost moderată atunci când statusul prandial nu a fost pe deplin cunoscut, adică o creștere de 2,2 ori a biodisponibilității relative.

Pentru a reduce la minim variabilitatea biodisponibilității canabidiolului la un anumit pacient, administrarea canabidiol trebuie standardizată în raport cu consumul de alimente, inclusiv cu o dietă ketogenică (masă bogată în grăsimi), adică Epidyolex trebuie administrat cu consecvență, cu sau fără alimente. Atunci când este administrat cu alimente, trebuie avută în vedere o compoziție similară a alimentelor, dacă este posibil.

Distribuție

In vitro, > 94% din canabidiol și metaboliții săi de fază I s-au legat de proteinele plasmatice. Legarea preferențială este de albumina serică umană.

Volumul de distribuție aparent după administrarea orală a avut valori mari la voluntarii sănătoși, atingând valori de 20,963 l până la 42,849 l, și mai mari decât cantitatea totală de apă din corp, ceea ce sugerează o distribuție masivă a canabidiolului.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al canabidiolului a fost de 56-61 ore după administrarea de două ori pe zi timp de 7 zile la voluntari sănătoși.

Metabolizare

Canabidiolul este metabolizat extensiv la nivelul ficatului prin intermediul enzimelor CYP450 și al enzimelor UGT. Principalele izoforme ale CYP450 responsabile pentru metabolizarea de fază I a canabidiolului sunt CYP2C19 și CYP3A4. Izoformele UGT responsabile pentru conjugarea de fază II a canabidiolului sunt UGT1A7, UGT1A9 și UGT2B7.

Studiile efectuate la subiecți sănătoși au arătat că nu există diferențe majore în ceea ce privește expunerea plasmatică la canabidiol între metabolizatorii intermediari și metabolizatorii ultrarapizi prin intermediul CYP2C19, comparativ cu subiecții cu metabolizare extensivă.

Metaboliții de fază I identificați în analizele *in vitro* standard au fost 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD și 6-OH-CBD (un metabolit circulant minor).

După administrări repetate de canabidiol, metabolitul 7-OH-CBD (activ într-un model preclinic de criză epileptică) a fost prezent în plasma umană la concentrații mai scăzute decât medicamentul nemodificat canabidiol (~ 40% din expunerea la CBD), pe baza ASC.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic al canabidiolului după o doză unică de 1500 mg de canabidiol este de aproximativ 1111 l/oră. Canabidiolul se elimină predominant prin metabolizare la nivel hepatic și intestinal și se excretă în materiile fecale, clearance-ul renal al medicamentului nemodificat reprezentând o cale minoră.

Canabidiolul nu interacționează cu transportorii renali și hepatici majori într-un mod care este probabil să determine interacțiuni medicamentoase relevante.

Liniaritate

C_{max} și ASC ale canabidiolului sunt aproape proporționale cu doza în întregul interval de doze terapeutice (10-25 mg/kg și zi). După o administrare unică, expunerea în cazul utilizării de doze din intervalul 750-6000 mg crește în mod subproporțional cu doza, ceea ce arată că absorbția canabidiolului poate fi saturabilă. De asemenea, administrarea de doze repetate la pacienți cu CST a arătat că absorbția este saturabilă la doze de peste 25 mg/kg și zi.

Farmacocinetică la grupuri speciale de pacienți

Efectul vârstei, greutateii, sexului, rasei

Analizele de farmacocinetică populațională au demonstrat că nu există efecte relevante din punct de vedere clinic ale vârstei, greutateii corporale, sexului sau rasei asupra expunerii la canabidiol.

Vârstnici

Parametrii farmacocinetici ai canabidiolului nu au fost studiați la subiecți cu vârsta > 74 ani.

Copii

Parametrii farmacocinetici ai canabidiolului nu au fost studiați la copii cu vârsta < 2 ani.

Un număr mic de pacienți cu vârsta < 2 ani, cu epilepsie rezistentă la tratament (inclusiv CST, SLG și SD) a fost expus la canabidiol în studii clinice și în cadrul unui program cu acces extins.

Insuficiență renală

Nu au fost observate efecte asupra C_{max} sau ASC ale canabidiolului după administrarea unei doze unice de canabidiol 200 mg la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate efecte asupra expunerii la canabidiol sau la metaboliții acestuia după administrarea unei doze unice de canabidiol 200 mg la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară.

Subiecții cu insuficiență hepatică moderată și severă au prezentat concentrații plasmatice de canabidiol mai mari (ASC de aproximativ 2,5-5,2 ori mai mari, comparativ cu subiecții sănătoși cu funcție hepatică normală). Canabidiolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Se recomandă administrarea unei doze inițiale mai reduse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Stabilirea treptată a dozei trebuie efectuată după cum se detaliază la pct. 4.2.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În SLG

La pacienții cu SLG, modelarea farmacocinetică-farmacodinamică populațională (FC/FD) a indicat prezența unei relații expunere-eficacitate pentru probabilitatea de atingere a unei reduceri $\geq 50\%$ a frecvenței crizelor epileptice cu cădere în întregul interval de doze de canabidiol testate (0 [placebo], 10 și 20 mg/kg și zi). A existat o corelație pozitivă semnificativă între ASC derivată a canabidiolului și probabilitatea unui răspuns $\geq 50\%$. De asemenea, analiza ratei respondenților a arătat o corelație în ceea ce privește relația expunere-răspuns pentru metabolitul activ al canabidiolului (7-OH-CBD). De asemenea, analiza FC/FD a demonstrat și că expunerile sistemice la canabidiol au fost corelate cu unele evenimente adverse: valori serice crescute ale ALT, valori serice crescute ale AST, diaree, oboseală, valori serice crescute ale GGT, pierdere a apetitului alimentar, iritații și somnolență (vezi secțiunea 4.8). Clobazamul (analiză separată) a reprezentat o co-variație semnificativă, care a cauzat probabilitatea creșterii valorii serice a GGT, reducerii pierderii apetitului alimentar și creșterii incidenței somnolenței.

În CST

La pacienții cu CST nu există o relație expunere-răspuns, pe baza criteriilor finale de evaluare a eficacității, întrucât dozele evaluate se situează la extremitatea superioară a relației doză-răspuns. Cu toate acestea, a fost determinată o relație expunere-răspuns pentru metabolitul 7-OH-CBD în asociere cu creșterea valorii AST. Nu au fost identificate alte relații FC/FD cu criteriile finale de evaluare a siguranței pentru CBD sau metabolizii acestuia.

Studii de interacțiuni medicamentoase

Evaluare in vitro a interacțiunilor medicamentoase

Canabidiolul este un substrat pentru CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 și UGT2B7. Datele *in vitro* sugerează că canabidiolul este un inhibitor al activității CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 și UGT2B7 la concentrații relevante din punct de vedere clinic. De asemenea, metabolitul 7-carboxi-canabidiol (7-COOH-CBD) este un inhibitor al activității mediate de UGT1A1, UGT1A4 și UGT1A6 *in vitro*, la concentrații relevante din punct de vedere clinic (vezi și pct. 4.5).

Canabidiolul induce expresia ARNm a CYP1A2 și CYP2B6 *in vitro* la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Un studiu *in vivo* efectuat cu cafeină a evidențiat faptul că canabidiolul nu induce CYP1A2 *in vivo*.

Canabidiolul și metabolitul 7-OH-CBD nu interacționează cu transportorii majori ai absorbției renale sau hepatice și, prin urmare, este puțin probabil să determine interacțiuni medicamentoase relevante: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 și OATP1B3. Canabidiolul nu este un substrat sau un inhibitor pentru transportorii absorbției cerebrale OATP1A2 și OATP2B1. *In vitro*, canabidiolul și 7-OH-CBD nu sunt substraturi sau inhibitori pentru transportorii de eflux gp-P/MDR1, BCRP sau BSEP. Datele *in vivo* cu everolimus evidențiază faptul că canabidiolul poate afecta efluxul mediat de gp-P al unui substrat al gp-P la nivelul intestinului (vezi pct. 4.5), însă canabidiolul nu a inhibat și nici nu a indus CYP3A4, pe baza unui studiu *in vivo* efectuat cu midazolam. Metabolitul 7-COOH-CBD este un substrat al gp-P/MDR1 și are potențialul de a inhiba BCRP, OATP1B3 și OAT3.

Evaluare in vivo a interacțiunilor medicamentoase

Studii de interacțiuni medicamentoase cu MAE

Interacțiunile posibile dintre canabidiol (750 mg de două ori pe zi administrat la voluntari sănătoși și 20 mg/kg și zi administrat la pacienți) și alte MAE au fost investigate în studii de interacțiuni medicamentoase efectuate la voluntari sănătoși și la pacienți, precum și într-o analiză de farmacocinetică populațională a concentrațiilor plasmatice ale medicamentului din studii controlate cu placebo în tratamentul pacienților cu SLG.

Asocierea dintre canabidiol și clobazam a determinat o creștere a expunerii la metabolitul activ N-desmetilclobazam, fără efecte asupra concentrațiilor plasmatice de clobazam. Cu toate că expunerea la canabidiol nu a fost influențată notabil de utilizarea concomitentă a clobazamului, concentrațiile unui metabolit activ, 7-OH-CBD, au fost crescute în urma acestei asocieri. Prin urmare, pot fi necesare ajustări ale dozelor de canabidiol sau clobazam.

Administrarea de canabidiol concomitent cu everolimus a dus la o creștere a expunerii la everolimus. Prin urmare, pot fi necesare ajustări ale dozelor și monitorizarea terapeutică a medicamentului everolimus atunci când everolimus și canabidiol se utilizează concomitent.

Interacțiunile *in vivo* pentru clobazam, everolimus și alte MAE sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos.

Tabelul 7: Interacțiuni medicamentoase între canabidiol și medicamente antiepileptice administrate concomitent

MAE administrate concomitent	Influența MAE asupra canabidiol	Influența canabidiol asupra MAE
Clobazam	Niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice de canabidiol. Interacțiune care determină o creștere a expunerii la metabolitul activ 7-OH-CBD în studiile efectuate la voluntari sănătoși. ^a	Niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice de clobazam. Interacțiune care determină o creștere de aproximativ 3 ori a expunerii la metabolitul N-desmetilclobazam. ^b
Valproat	Niciun efect asupra CBD sau metaboliților acestuia.	Niciun efect asupra expunerii la acid valproic sau asupra expunerii la metabolitul presupus hepatotoxic 2-propil-4-acid pentenoic (4-ene-VPA).
Stiripentol	Niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice de canabidiol. Interacțiune care determină o scădere (cu aproximativ 30%) a C _{max} și ASC ale metabolitului activ 7-OH-CBD în studiile efectuate la voluntari sănătoși și pacienți cu epilepsie.	Interacțiune care determină o creștere cu aproximativ 28% a C _{max} și o creștere cu 55% a ASC în cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși și creșteri cu 17% ale C _{max} și cu 30% ale ASC la pacienți.
Everolimus	Efectul everolimusului asupra canabidiolului nu a fost evaluat.	Administrarea concomitentă de canabidiol (12,5 mg/kg de două ori pe zi) și everolimus (5 mg) a dus la o creștere de aproximativ 2,5 ori a expunerii la everolimus atât în ceea ce privește C _{max} , cât și ASC în cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși.

^a creșteri medii cu 47% ale ASC și cu 73% ale C_{max}.

^b pe baza C_{max} și ASC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenitate și carcinogenitate

În cadrul unui studiu de carcinogenitate efectuat la șoarece, administrarea orală de Epidyolex (0 [apă], 0 [substanță vehicul], 30, 100 sau 300 mg/kg și zi) timp de 2 ani a determinat creșterea incidenței adenoamelor hepatocelulare benigne la masculii de șoarece la toate dozele testate și la femelele de șoarece la cea mai mare doză testată. La cea mai mare doză evaluată, expunerile plasmatice (ASC) la

șoarece au fost de aproximativ 7 ori mai mari decât expunerea anticipată la om la o doză de 25 mg/kg și zi.

Nu a fost efectuat niciun studiu privind potențialul carcinogen al canabidiolului la șobolan.

Studiile de genotoxicitate nu au detectat activitate mutagenă sau clastogenă.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității masculine sau feminine și nici asupra performanțelor reproductive la șobolan, la doze de până la 250 mg/kg și zi (de aproximativ 34 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (DMRO) de 25 mg/kg și zi.

Studiul de dezvoltare embrio-fetală (DEF) efectuat la iepure a evaluat doze de 50, 80 sau 125 mg/kg și zi. Valoarea dozei de 125 mg/kg și zi a produs greutate corporală fetală scăzută și creștere a incidenței variațiilor structurale fetale, asociate cu toxicitate maternă. Expunerile plasmatice materne la canabidiol, în cazul administrării dozei care nu determină reacții adverse (no observed adverse effect level, NOAEL) în ceea ce privește toxicitatea asupra dezvoltării embrio-fetale la iepure, au fost mai mici decât expunerile la om la o doză de 25 mg/kg și zi.

La șobolan, studiul DEF a evaluat doze de 75, 150 sau 250 mg/kg și zi. A fost observată mortalitate embrio-fetală la doze mari, fără efecte asupra pierderii de implantare, asociate tratamentului, la doze mici sau medii. Valoarea NOAEL a fost asociată cu expuneri plasmatice materne (ASC) de aproximativ 9 ori mai mari decât expunerea anticipată la om la o doză de 25 mg/kg și zi.

A fost efectuat un studiu asupra dezvoltării pre și postnatale la șobolan, cu doze de 75, 150 sau 250 mg/kg și zi. La descendenți au fost observate efecte precum creștere redusă, maturizare sexuală întârziată, modificări comportamentale (nivel scăzut de activitate) și efecte adverse asupra dezvoltării organelor de reproducere masculine (testicule de dimensiuni reduse la descendenții adulți) și asupra fertilității, la doze \geq 150 mg/kg și zi. Valoarea NOAEL a fost asociată cu expuneri plasmatice materne la canabidiol de aproximativ 5 ori mai mari decât expunerea la om, la o doză de 25 mg/kg și zi.

Toxicitate juvenilă

La șobolanii tineri, administrarea de canabidiol timp de 10 săptămâni (doze administrate subcutanat de 0 sau 15 mg/kg în zilele postnatale [ZPN] 4-6, urmate de administrarea orală a dozelor de 0, 100, 150 sau 250 mg/kg în ZPN 7-77) a determinat greutate corporală crescută, maturizare sexuală întârziată la masculi, efecte neurocomportamentale, densitate minerală osoasă crescută și vacuolare a hepatocitelor. Nu a fost stabilită o valoare a dozei care nu determină reacții adverse. Cea mai scăzută doză care a determinat toxicitate asupra dezvoltării la șobolanii tineri (15 mg/kg subcutanat/100 mg/kg oral) a fost asociată cu expuneri la canabidiol (ASC) de aproximativ 8 ori mai mari decât la om, la 25 mg/kg și zi. În cadrul altui studiu, canabidiolul a fost administrat la șobolani tineri începând din ZPN 4-21 (sub formă de injecție subcutanată) și din ZPN 22-50 (sub formă de injecție intravenoasă). A fost stabilită o valoare NOAEL de 15 mg/kg și zi.

Abuz

Studiile cu privire la abuz, efectuate la animale, arată că canabidiolul nu produce răspunsuri comportamentale de tip canabinoid, incluzând generalizarea la delta 9 tetrahidrocannabinol (THC) într-un studiu de discriminare a medicamentelor. De asemenea, canabidiolul nu produce auto-administrare la animale, ceea ce sugerează că nu induce efecte recompensatoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Ulei rafinat de susan
Etanol anhidru
Sucraloză (E955)
Aromă de căpșune (include alcool benzilic)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

A se utiliza în decurs de 12 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună (de tip III) cu sistem de închidere securizat pentru copii și capac cu filet cu sigiliu vizibil (polipropilenă). Flaconul este ambalat într-o cutie împreună cu seringi pentru administrare orală calibrate, două de 5 ml și două de 1 ml (piston din PEÎD și cilindru din polipropilenă), și două adaptoare pentru flacon (PEJD). Seringile de 5 ml au gradații la fiecare 0,1 ml, iar seringile de 1 ml au gradații la fiecare 0,05 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pot fi utilizate sonde nazogastrice fabricate din silicon cu lungimea de peste 50 cm dar nu mai mare de 125 cm și cu diametrul de peste 5 FR dar nu mai mare de 12 FR. Trebuie evitate sondele nazogastrice fabricate din silicon cu lungimea de 50 cm sau mai mică și cu diametrul de 5 FR sau mai mic. Pot fi utilizate sonde gastrice fabricate din silicon cu lungimea de 0,8-4 cm și cu diametrul de 12 FR-24 FR. Nu trebuie utilizate sonde fabricate din policlorură de vinil și poliuretan.

După administrare, sonda de nazogastrică trebuie spălată cel puțin o dată cu apă la temperatura camerei. Dacă se administrează mai mult de un medicament, sonda trebuie spălată după fiecare medicament. Se recomandă ca volumul de spălare să fie de aproximativ 5 ori mai mare decât volumul de amorsare al sondei (cu minim 3 ml pentru sondele cele mai scurte/cele mai înguste și maxim 20 ml pentru sondele cele mai lungi/cele mai largi). Poate fi necesară modificarea volumului de spălare la pacienții cu restricție de lichide.

Sondele nazogastrice cu conexiuni ENFit® necesită utilizarea unor seringi compatibile ENFit și a unor adaptoare pentru flacoane. Pentru a maximiza precizia dozei, pentru dozele ≤ 1 ml trebuie utilizate seringi de 1 ml.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1389/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

01/2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epidyolex 100 mg/ml soluție orală
canabidiol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține canabidiol 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține ulei rafinat de susan, etanol și componente ale aromei de căpșune (include alcool benzilic).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală

Un flacon de 100 ml

Două seringi pentru administrare orală de 1 ml cu adaptor pentru flacon

Două seringi pentru administrare orală de 5 ml cu adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se arunca cantitatea neutilizată după 12 săptămâni de la prima deschidere.
Data primei deschideri:

___/___/___

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1389/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

epidyolex

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Epidyolex 100 mg/ml soluție orală
canabidiol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține canabidiol 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține ulei rafinat de susan, etanol și componente ale aromei de căpșune (include alcool benzilic).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca porțiunea neutilizată la 12 săptămâni după prima deschidere.

Data primei deschideri:

___/___/___

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1389/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Epidyolex 100 mg/ml soluție orală canabidiol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau pacientul să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră sau pentru pacient.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Epidyolex și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți dumneavoastră sau pacientul înainte să luați Epidyolex
3. Cum să luați Epidyolex, dumneavoastră sau pacientul
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Epidyolex
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Epidyolex și pentru ce se utilizează

Epidyolex conține canabidiol, un medicament care poate fi utilizat pentru tratamentul epilepsiei, o afecțiune în care persoana respectivă are crize epileptice sau convulsii.

Epidyolex se utilizează în asociere cu clobazam sau cu clobazam și alte medicamente antiepileptice pentru tratamentul crizelor epileptice care survin în cadrul a două afecțiuni rare numite sindrom Dravet și sindrom Lennox-Gastaut. Poate fi utilizat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 2 ani.

De asemenea, Epidyolex se utilizează în asociere cu alte medicamente antiepileptice pentru tratarea crizelor epileptice care apar în cazul unei tulburări genetice numite complexul sclerozei tuberoase (CST). Poate fi utilizat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 2 ani.

2. Ce trebuie să știți dumneavoastră sau pacientul înainte să luați Epidyolex

Nu luați Epidyolex

- dacă sunteți alergic la canabidiol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă medicul dumneavoastră decide că unele analize de sânge pentru funcția ficatului sunt în afara valorilor normale.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Epidyolex sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți sau ați avut probleme la ficat, deoarece ar putea fi necesar ca medicul să vă modifice doza de Epidyolex sau poate decide că Epidyolex nu este adecvat pentru dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge pentru a vă verifica ficatul înainte de a începe să luați acest medicament și în timpul tratamentului, deoarece Epidyolex poate cauza

probleme la ficat. Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează corect, poate fi necesar să opriți tratamentul.

- dacă observați modificări neobișnuite ale stării dumneavoastră de dispoziție sau ale comportamentului dumneavoastră sau dacă vă gândiți să vă faceți rău sau să vă sinucideți. **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital** (vezi pct. 4).
- Epidyolex vă poate face să vă simțiți somnoros. Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu participați la activități care vă solicită să fiți vigilenți și să exercitați un control fin, de exemplu mersul pe bicicletă, înainte de a ști cum vă afectează Epidyolex.
- dacă opriți brusc administrarea Epidyolex.
- Dacă crizele dumneavoastră epileptice survin mai des sau dacă aveți o criză epileptică severă în timp ce luați Epidyolex. **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**
- dacă prezentați o scădere în greutate sau nu puteți crește în greutate. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza greutatea și va evalua dacă tratamentul cu Epidyolex trebuie continuat.

Copii și adolescenți

Epidyolex nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani.

Epidyolex împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Administrarea Epidyolex împreună cu anumite alte medicamente poate cauza reacții adverse, poate afecta modul în care acționează celelalte medicamente sau poate afecta modul în care acționează Epidyolex. Nu începeți și nu opriți administrarea altor medicamente fără să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei:

- alte medicamente pentru epilepsie, de exemplu carbamazepină, clobazam, lamotrigină, lorazepam, fenitoină, stiripentol și valproat, care se utilizează pentru tratarea crizelor epileptice
- alte medicamente utilizate pentru tratamentul CST, incluzând everolimus sau tacrolimus
- medicamente utilizate pentru tratarea refluxului acid (arsuri la stomac sau regurgitații acide), de exemplu omeprazol
- mitotan (un medicament utilizat pentru tratarea tumorilor glandei suprarenale)
- morfină sau diflunisal (medicamente utilizate pentru tratarea durerii)
- efavirenz (un medicament utilizat pentru tratarea HIV/SIDA)
- teofilină (un medicament utilizat pentru tratarea astmului bronșic)
- cafeină (un medicament pentru bebelușii care au nevoie de ajutor pentru a respira)
- propofol (un anestezic utilizat la persoanele cărora li se efectuează intervenții chirurgicale)
- simvastatină, fenofibrat, gemfibrozil (medicamente utilizate pentru reducerea valorilor colesterolului/lipidelor)
- enzalutamidă (un medicament utilizat pentru tratarea cancerului de prostată)
- bupropionă (un medicament care ajută la renunțarea la fumat sau care se utilizează pentru tratarea obezității)
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un medicament pe bază de plante utilizat pentru tratarea anxietății ușoare)
- medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene, de exemplu rifampicină, claritromicină și eritromicină.

Epidyolex împreună cu alimente

Luați întotdeauna Epidyolex conform recomandărilor medicului dumneavoastră și cu consecvență fie împreună cu alimente, inclusiv mese bogate în grăsimi (de exemplu dieta ketogenică), fie fără alimente. Dacă luați Epidyolex împreună cu alimente, masa trebuie să fie de un tip similar (de exemplu, cu un conținut de grăsimi similar), dacă este posibil. (Vezi și pct. 3, Cum să luați Epidyolex).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați

Epidyolex în timp ce sunteți gravidă decât dacă medicul decide că beneficiile depășesc riscurile potențiale.

Nu trebuie să alăptați în timp ce luați Epidyolex, deoarece este probabil ca Epidyolex să fie prezent în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Discutați cu medicul dumneavoastră despre conducerea vehiculelor, folosirea utilajelor sau în cazul în care copiii se angajează în activități precum ciclismul sau alte sporturi, deoarece este posibil să vă simțiți/copilul să se simtă somnoros după administrarea acestui medicament.

Nu trebuie să conduceți vehicule, să folosiți utilaje sau să luați parte la activități în care trebuie să fiți vigilent și să exercitați un control fin înainte de a fi stabilit că nu vă este afectată capacitatea de a efectua astfel de activități.

Epidyolex conține ulei de susan, alcool etilic (etanol), componente ale aromei de căpșune (include alcool benzilic).

Epidyolex conține ulei rafinat de susan care, rar, poate provoca reacții alergice severe.

Fiecare ml de Epidyolex conține 79 mg de etanol, echivalent cu 10% v/v etanol anhidru, adică până la 691,3 mg etanol per fiecare doză unitară maximă de Epidyolex (12,5 mg/kg) pentru un adult cu greutatea de 70 kg (9,9 mg etanol/kg). Pentru un adult cu greutatea de 70 kg, această cantitate este echivalentă cu 17 mililitri (ml) bere sau 7 ml vin per fiecare doză.

Acest medicament conține 0,0003 mg/ml alcool benzilic, echivalent cu 0,0026 mg per fiecare doză maximă de Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg per fiecare doză pentru un adult cu greutatea de 70 kg). Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

3. Cum să luați Epidyolex, dumneavoastră sau pacientul

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Epidyolex este o soluție orală (un lichid care se înghite). Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune ce cantitate de Epidyolex (număr de ml) trebuie să luați în fiecare zi, de câte ori pe zi trebuie să îl luați și ce seringă trebuie să utilizați pentru doza dumneavoastră (de 1 ml sau de 5 ml).

Medicul vă va calcula doza în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Este posibil să începeți cu o doză mică, pe care medicul dumneavoastră o va crește treptat, în timp. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur în privința dozei sau dacă credeți că poate fi necesară modificarea dozei.

Administrarea Epidyolex împreună cu alimente poate crește cantitatea de medicament pe care o absoarbe organismul dumneavoastră. Trebuie să încercați, pe cât posibil, să luați Epidyolex cu consecvență, fie împreună cu alimente, fie fără alimente și conform rutinei dumneavoastră zilnice, astfel încât să obțineți același efect de fiecare dată. Dacă luați Epidyolex împreună cu alimente, masa trebuie să fie de un tip similar (de exemplu, cu un conținut de grăsimi similar), dacă este posibil.

Dacă este necesar, Epidyolex poate fi administrat prin intermediul unei sonde nazogastrice sau al unei gastrotome. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum să faceți acest lucru. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme la ficat, deoarece ar putea fi necesar ca medicul să vă ajusteze doza.

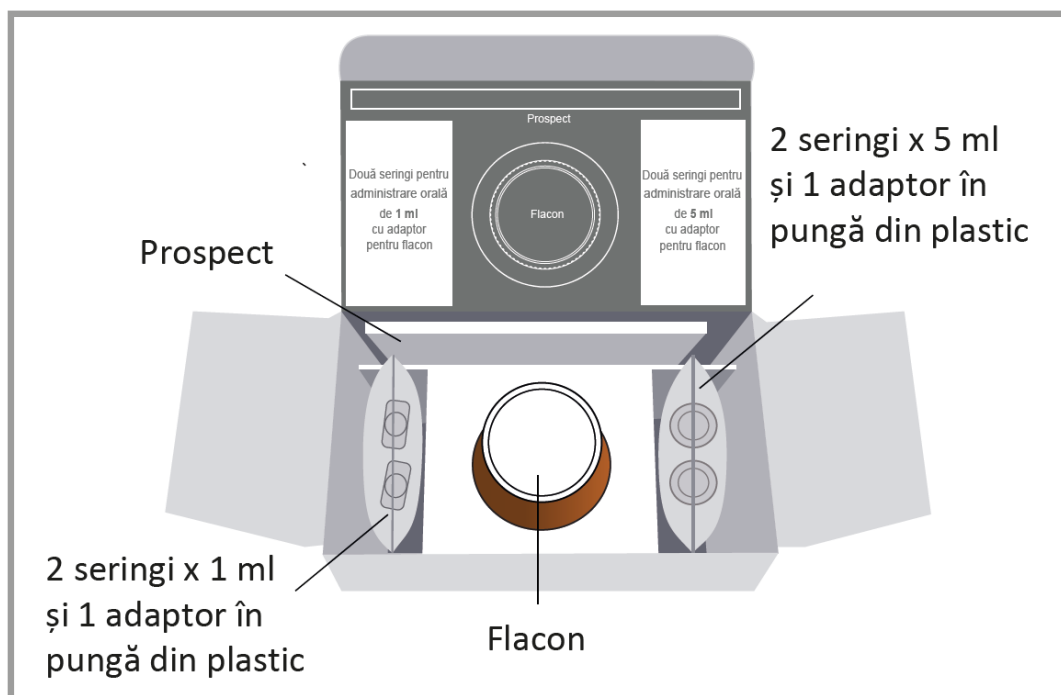
Nu reduceți doza și nu opriți administrarea acestui medicament decât dacă medicul vă spune să faceți acest lucru.

Instrucțiuni de administrare orală a Epidyolex

Ambalajul conține următoarele

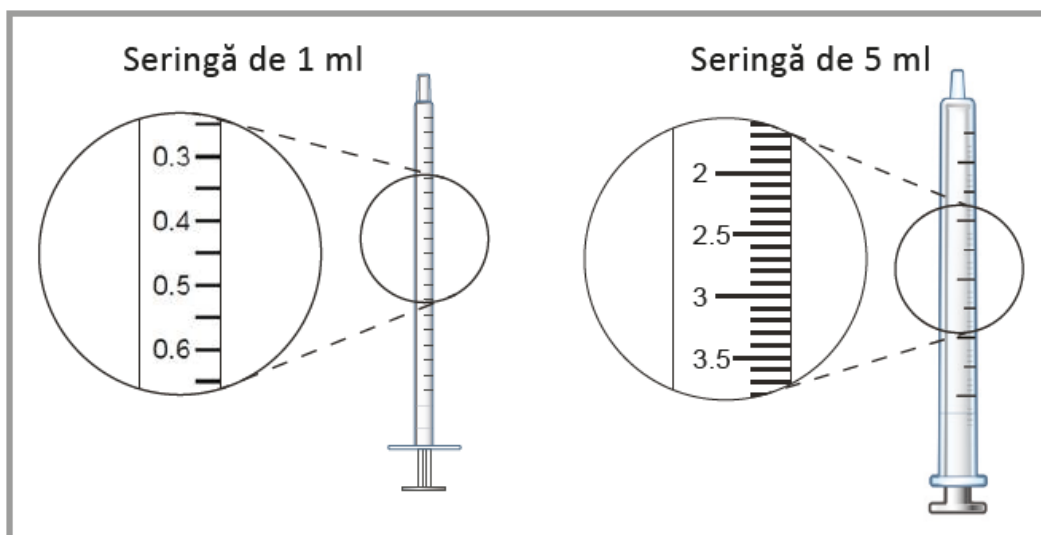
- Flacon de Epidyolex soluție orală
- O pungă din plastic conținând două seringi pentru administrare orală de 1 ml și un adaptor pentru flacon
- O pungă din plastic conținând două seringi pentru administrare orală de 5 ml și un adaptor pentru flacon

În ambalaj este furnizată câte o seringă de rezervă din fiecare dimensiune, în cazul în care prima se deteriorează sau se pierde.



1. Deschideți punga care conține seringă pentru administrare orală corectă pentru a măsura doza.
 - Dacă doza dumneavoastră este de **1 ml (100 mg) sau mai puțin**, trebuie să utilizați seringă mai mică, de 1 ml.
 - Dacă doza dumneavoastră este de **peste 1 ml (100 mg)**, trebuie să utilizați seringă mai mare, de 5 ml.
 - Dacă doza dumneavoastră este de **peste 5 ml (500 mg)**, va trebui să utilizați seringă mai mare, de 5 ml, de mai multe ori. În acest caz, urmăriți cu atenție de câte ori ați umplut seringă (de exemplu marcând fiecare doză de 5 ml), astfel încât să luați doza corectă.

Este important să utilizați seringă pentru administrare orală corectă pentru a măsura doza. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune ce seringă să utilizați în funcție de doza prescrisă. Conform instrucțiunilor medicului sau farmacistului, punga în care se află celelalte seringi și adaptorul trebuie aruncată din ambalaj, exceptând cazul în care medicul dumneavoastră sau farmacistul vă spune să păstrați ambele seringi până când a fost atinsă doza finală.



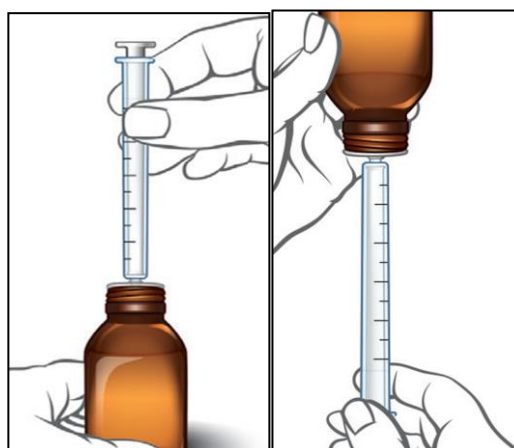
2. Scoateți capacul cu sistem de închidere securizat pentru copii al flaconului, apăsând capacul și rotindu-l în același timp în sens antiorar.



3. Apăsați ferm adaptorul pentru flacon pe gâtul flaconului și asigurați-vă că este introdus complet. Dacă nu este introdus complet, adaptorul poate ieși și poate cauza sufocare.

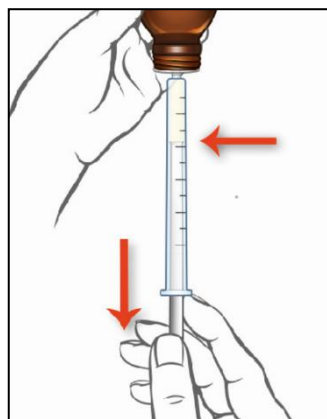


4. Introduceți vârful seringii pentru administrare orală corecte complet în adaptorul pentru flacon și, cu seringă pentru administrare orală fixată, întoarceți flaconul cu capul în jos.

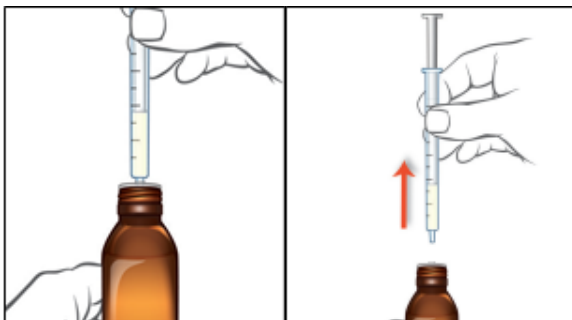


5. Trageți lent pistonul seringii, astfel încât volumul (numărul de ml) de soluție necesar să fie extras în seringă. Aliniați capătul pistonului cu marcajul volumului necesar, după cum se arată în imaginea de alături.

Dacă în seringă sunt prezente bule de aer, împingeți lichidul înapoi în flacon, ținând în același timp flaconul cu capul în jos, și repetați Pasul 5 până când bula de aer dispare.

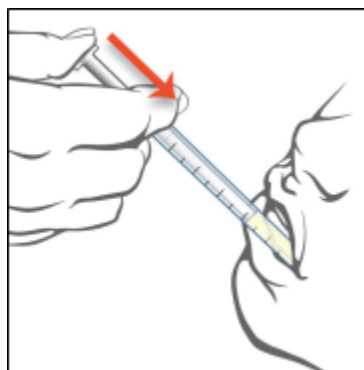


6. Întoarceți flaconul în poziție normală și scoateți cu atenție seringă pentru administrare orală din adaptor.



7. Poziționați vârful seringii pentru administrare orală în interiorul obrazului și apăsați ușor pistonul pentru a elibera medicamentul. Nu apăsați cu putere pistonul și nu direcționați medicamentul către partea din spate a gurii sau către gât.

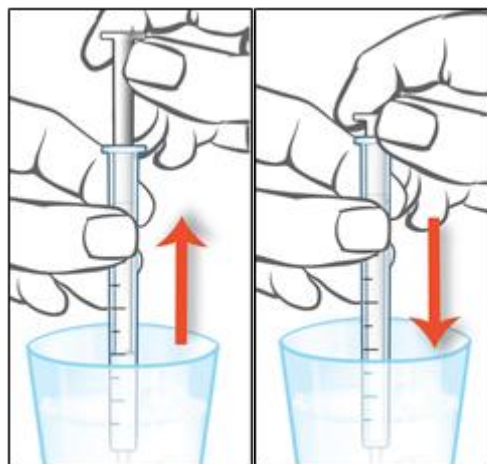
Dacă doza este mai mare de 5 ml, repetați Pașii 4-7 pentru a administra cantitatea rămasă din doză, utilizând seringă pentru administrare orală de 5 ml.



8. Înfiletați strâns la loc pe flacon capacul cu sistem de închidere securizat pentru copii, rotindu-l în sens orar – nu este necesar să scoateți adaptorul pentru flacon, deoarece capacul se va fixa peste acesta.



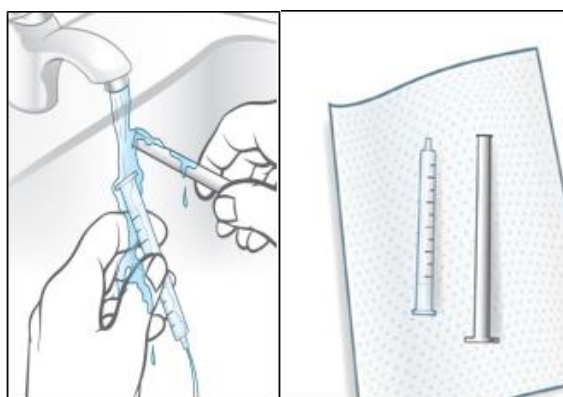
9. Umpleți un recipient cu apă caldă cu săpun și curățați seringă pentru administrare orală extrăgând apă în seringă și evacuând-o cu ajutorul pistonului.



10. Scoateți pistonul din tubul seringii și clătiți ambele componente sub jet de apă. Nu puneți seringă pentru administrare orală în mașina de spălat vase.

Scuturați apa rămasă pe ambele componente și lăsați-le să se usuce la aer până la următoarea utilizare. Asigurați-vă că seringă pentru administrare orală este complet uscată înainte de următoarea utilizare; în caz contrar, dacă în flacon pătrunde apă, soluția poate părea turbure.

Dacă soluția din flacon a devenit turbure, acest lucru nu îi influențează eficacitatea. Continuați să utilizați medicamentul în mod obișnuit.



Dacă dumneavoastră sau pacientul luați mai mult Epidyolex decât trebuie

Dacă este posibil să fi luat mai mult Epidyolex decât trebuie, spuneți imediat unui medic sau farmacist sau mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital și luați medicamentul cu dumneavoastră. Semnele administrării unei cantități mai mari de Epidyolex decât trebuie includ diaree și somnolență.

Dacă dumneavoastră sau pacientul uitați să luați Epidyolex

Dacă uitați să luați o doză, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați doza următoare la ora obișnuită. Dacă omiteți mai multe doze, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a afla care este doza corectă pe care trebuie să o luați.

Dacă dumneavoastră sau pacientul încetați să luați Epidyolex

Nu reduceți doza și nu încetați să luați Epidyolex fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Medicul vă va explica cum să opriți treptat administrarea Epidyolex.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi **foarte grave**:

- Creștere a valorilor enzimelor hepatice (creștere a valorilor transaminazelor), care se observă la analizele de sânge și care poate fi un semn de afecțiune a ficatului, a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat Epidyolex
- Persoanele care iau acest medicament se pot gândi să își facă rău sau să se sinucidă. Dacă aveți astfel de gânduri, în orice moment, adresați-vă medicului dumneavoastră.

În urma utilizării acestui medicament puteți prezenta următoarele reacții adverse. Adresați-vă medicului dacă aveți vreuna dintre următoarele reacții:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- senzație de moleșeală sau somnolență
- diaree
- scădere a poftei de mâncare
- febră
- vărsături
- senzație de oboseală

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 100):

- valori crescute ale anumitor enzime ale ficatului, observate la analizele de sânge
- crize epileptice
- dispoziție irascibilă (iritabilitate, agresivitate)
- erupție trecătoare pe piele
- lipsă de energie
- tuse
- pneumonie
- scădere în greutate
- greață
- infecție la nivelul tractului urinar

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Epidyolex

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Dacă după mai mult de 12 săptămâni de la prima deschidere a rămas în flacon o cantitate de soluție, nu trebuie să o utilizați.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Epidyolex

- Substanța activă este canabidiol. Fiecare ml de soluție orală conține 100 mg de canabidiol.
- Celelalte componente sunt ulei rafinat de susan, etanol anhidru, sucraloză și aromă de căpșune (include alcool benzilic)

Cum arată Epidyolex și conținutul ambalajului

Epidyolex este o soluție orală limpede, incoloră până la galbenă. Este furnizată într-un flacon cu capac cu sistem de închidere securizat pentru copii, împreună cu două seringi pentru administrare orală identice, de 5 ml sau de 1 ml, și două adaptoare pentru flacon pentru utilizarea acestor seringi. Seringile de 5 ml au gradații la fiecare 0,1 ml, iar seringile de 1 ml au gradații la fiecare 0,05 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Olanda
e-mail: medicalinfo@gwpharm.com

Fabricantul

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Olanda
e-mail: medicalinfo@gwpharm.com

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +31(0)337981015	Lietuva Tel: +31(0)337981015
България Тел.: +31(0)337981015	Luxembourg/Luxemburg Tél/Tel: +31(0)337981015
Česká republika Tel: +31(0)337981015	Magyarország Tel.: +31(0)337981015
Danmark Tlf: +45 69918419	Malta Tel: +31(0)337981015
Deutschland Tel: +49(0)3022957821	Nederland Tel: +31(0)337981015
Eesti Tel: +31(0)337981015	Norge Tlf: +31(0)337981015
Ελλάδα Τηλ: +31(0)337981015	Österreich Tel: +31(0)337981015

Espania Jazz Pharmaceuticals Iberia, S.L. Tel: +34-914197379	Polska Tel.: +31(0)337981015
France Exploitant :Jazz Pharmaceuticals France SAS Tél: +33(0) 4 37 49 85 85	Portugal Tel: +31(0)337981015
Hrvatska Tel: +31(0)337981015	România Tel: +31(0)337981015
Ireland Tel: +31(0)337981015	Slovenija Tel: +31(0)337981015
Ísland Sími: +31(0)337981015	Slovenská republika Tel: +31(0)337981015
Italia Jazz Healthcare Italy S.r.l. Tel: +39(0)687501801	Suomi/Finland Puh/Tel: +31(0)337981015
Κύπρος Τηλ: +31(0)337981015	Sverige Tel: +46 406688521
Latvija Tel: +31(0)337981015	United Kingdom (Northern Ireland) Tel: +44(0)1223 238170

Acest prospect a fost revizuit în 09/2022.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.