ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epidyolex 100 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 100 mg de cannabidiol.

Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución contiene:

79 mg de etanol anhidro

736 mg de aceite de sésamo refinado

0,0003 mg de alcohol bencílico

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución transparente entre incolora y amarilla

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Epidyolex está indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los dos años de edad.

Epidyolex está indicado como tratamiento complementario para las crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Epidyolex deberían iniciarlo y supervisarlo médicos con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

Posología

Para SLG y SD

La dosis inicial recomendada de cannabidiol es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis debe aumentarse a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, la dosis puede aumentarse en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día).

Los aumentos de dosis superiores a los 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 20 mg/kg/día, debe realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que plantea a cada persona y de acuerdo con el programa de supervisión completo (ver sección 4.4).

Para CET

La dosis inicial recomendada de cannabidiol es de 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis debe aumentarse a una dosis de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) y, se debe evaluar la tolerabilidad y la respuesta clínica. En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, la dosis puede seguir aumentándose en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día).

Los aumentos de dosis superiores a los 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 25 mg/kg/día, deben realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que plantea a cada persona y de acuerdo con el programa de supervisión completo (ver sección 4.4).

Las dosis recomendadas para SLG, SD y CET aparecen indicadas en la siguiente tabla:

Tabla 1: Dosis recomendadas

	SLG y SD	**CET**
Dosis inicial (primera semana)	2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día)	
Segunda semana	Dosis de mantenimiento 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)
Escalado adicional si fuera necesario (medidas graduales)	incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día)	
Dosis máxima recomendada	10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día)	12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día)

Cada caja de Epidyolex incluye:

- Dos jeringas de 1 ml graduadas en incrementos de 0,05 ml (cada incremento de 0,05 ml corresponde a 5 mg de cannabidiol)
- Dos jeringas de 5 ml graduadas en incrementos de 0,1 ml (cada incremento de 0,1 ml corresponde a 10 mg de cannabidiol)

Si la dosis calculada es de 100 mg (1 ml) o menos, debe usarse la jeringa para uso oral más pequeña de 1 ml.
Si la dosis calculada es superior a 100 mg (1 ml), debe usarse la jeringa para uso oral más grande de 5 ml.

La dosis calculada debe redondearse al incremento graduado más cercano.

Ajustes de dosis de otros medicamentos utilizados en combinación con cannabidiol
Un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes a los que se administren fármacos antiepilépticos (FAEs) concomitantes debería evaluar la necesidad de realizar ajustes de la dosis de cannabidiol o del/de los medicamento(s) concomitante(s) con el objetivo de gestionar las posibles interacciones de medicamentos (ver secciones 4.4 y 4.5).

Discontinuación
Si el tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse, la dosis se debe reducir de forma gradual. En los ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento con cannabidiol se consiguió reduciendo la dosis en aproximadamente un 10 % al día durante 10 días. Puede ser necesario realizar una disminución de la dosis más rápida o más lenta, según esté clínicamente indicado, a discreción del médico prescriptor.

Dosis olvidadas
En caso de que se olvide administrar una o más dosis, las dosis olvidadas no deben compensarse. El tratamiento debe reanudarse con la pauta de dosificación habitual. En caso de que se olviden las dosis correspondientes a más de 7 días, deberá volver a ajustarse el tratamiento en función de la dosis terapéutica.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Los ensayos clínicos de cannabidiol en el tratamiento de SLG, SD y CET no contaban con un número suficiente de pacientes mayores de 55 años como para determinar si estos responden de forma diferente en comparación con los pacientes más jóvenes.

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe realizarse con cautela; normalmente se inicia con la dosis inferior indicada en la posología, ya que estos pacientes presentan con mayor frecuencia disminución de la función cardíaca, renal o hepática, o enfermedad concomitante u otro tratamiento concurrente (ver sección 4.4 en el apartado dedicado a la lesión hepatocelular y 5.2).

Insuficiencia renal
Cannabidiol puede administrarse a pacientes con una insuficiencia renal leve, moderada o grave sin necesidad de ajustar la dosis (ver sección 5.2). No se tienen datos en relación con pacientes con insuficiencia renal terminal. Se desconoce si cannabidiol es dializable.

Insuficiencia hepática
Cannabidiol no requiere ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Debe tenerse cautela con los pacientes que presenten una insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) o moderada (Child-Pugh B) (ver secciones 4.3 y 4.4). Se recomienda emplear una dosis inicial inferior en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada. El ajuste posológico debe realizarse de acuerdo con lo indicado en la tabla que aparece a continuación.

Tabla 2: Ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada

Insuficiencia hepática	**Dosis inicial para SLG, SD y CET**	**Dosis de mantenimiento para SLG y SD**	**Segunda semana para CET**	**Dosis máxima recomendada para SLG y SD**	**Dosis máxima recomendada para CET**
Moderada	1,25 mg/kg dos veces al día (2,5 mg/kg/día)	2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)		5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)	6,25 mg/kg dos veces al día (12,5 mg/kg/día)
Grave	0,5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día)	1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día)		2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día)*	2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)*

*Podría llegar a considerarse una dosis mayor de cannabidiol en pacientes con insuficiencia hepática grave, en los casos en los que los posibles beneficios sean mayores que los riesgos.

Población pediátrica

Con SLG y SD
El uso de cannabidiol en niños con una edad inferior a los 6 meses no es apropiado. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cannabidiol en niños de 6 meses a 2 años. No se dispone de datos.

Con CET
El uso de cannabidiol en niños con una edad inferior a 1 mes no es apropiado. No se ha determinado todavía la seguridad y eficacia de cannabidiol en niños de 1 mes a 2 años de edad. Los datos disponibles actualmente sobre pacientes de 1 a 2 años de edad se describen en la sección 5.1. Sin embargo, no es posible realizar ninguna recomendación en lo referente a la pauta posológica.

Forma de administración

Vía oral
Los alimentos pueden aumentar los niveles de cannabidiol y, por lo tanto, este medicamento debe administrarse de forma constante con o sin alimentos, incluida la dieta cetogénica. Si se administra con alimentos, se recomienda que estos tengan una composición similar, cuando sea posible (ver sección 5.2).

Se recomienda la administración por vía oral; sin embargo, si es necesario, se podrán utilizar sondas nasogástricas y de gastrostomía para la administración intestinal.

Para obtener más información sobre el uso de estas sondas, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con aumentos de las transaminasas superiores al triple del límite superior de la normalidad (LSN) y aumentos de bilirrubina superiores al doble del LSN (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Lesión hepatocelular

Cannabidiol puede provocar aumentos dosis dependiente de las transaminasas hepáticas (alanina·aminotransaminasa [ALT] o aspartato·aminotransaminasa [AST]) (ver sección 4.8). Estos aumentos suelen producirse durante los dos primeros meses del inicio del tratamiento; sin embargo, se observaron casos hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, especialmente en pacientes con un tratamiento concomitante de valproato.

En los ensayos clínicos, la mayoría de los aumentos de ALT se produjeron en pacientes en tratamiento concomitante con valproato. El uso concomitante de clobazam también incrementó la incidencia de aumentos de transaminasas, aunque en menor medida que valproato. El ajuste de la dosis o la interrupción de la dosis de valproato, o el ajuste de la dosis de clobazam deben considerarse si se producen aumentos de transaminasas.

Los aumentos de transaminasas se resolvieron con la interrupción o reducción del tratamiento de cannabidiol o del tratamiento concomitante con valproato en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, los aumentos de transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuado con cannabidiol, sin necesidad de reducir la dosis.

Los pacientes que presentaban unos niveles de transaminasas iniciales que excedían el LSN manifestaron unas tasas mayores de aumentos de transaminasas durante el uso de cannabidiol. En algunos pacientes, un efecto sinérgico del tratamiento concomitante con valproato tras presentar unos niveles de transaminasas iniciales elevados provocó un mayor riesgo de sufrir aumentos de transaminasas.

En un estudio no controlado realizado a pacientes con una indicación diferente a la epilepsia, dos pacientes de edad avanzada experimentaron aumentos de los niveles de fosfatasa alcalina superiores al doble del LSN en combinación con aumentos de transaminasas. Estos aumentos se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con cannabidiol.

Seguimiento
En general, los aumentos de transaminasas superiores al triple del LSN en presencia de bilirrubina aumentada y sin una explicación alternativa son un factor pronóstico importante de una lesión hepática grave. Una detección temprana de los niveles de transaminasas aumentados puede reducir el riesgo de sufrir un efecto adverso grave. Los pacientes con unos niveles de transaminasas iniciales aumentados que excedan el triple del LSN, o aumentos en los niveles de bilirrubina superiores al doble del LSN, deberían someterse a una evaluación antes de iniciar el tratamiento con cannabidiol.

Antes de comenzar el tratamiento con cannabidiol, analice las transaminasas en suero (ALT y AST) y los niveles de bilirrubina total.

Seguimiento rutinario
Las transaminasas en suero y los niveles de bilirrubina total deben analizarse al transcurso de 1 mes, 3 meses y 6 meses tras el inicio del tratamiento con cannabidiol y de forma periódica en adelante o de acuerdo con las indicaciones médicas.

Tras los cambios de dosis de cannabidiol superiores a 10 mg/kg/día o los cambios de medicamentos (adiciones o cambios de la dosis) de los que se sepa que ejercen un impacto en el hígado, este programa deberá reiniciarse.

Seguimiento intensificado
A los pacientes a los que se les han detectado aumentos iniciales de ALT o AST, y a los pacientes que tomen valproato se les deberán analizar los niveles de bilirrubina total y las transaminasas en suero cuando transcurran 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses desde el inicio del tratamiento con cannabidiol, y, tras esto, de manera periódica o de acuerdo con las indicaciones médicas. Tras los cambios de dosis de cannabidiol superiores a 10 mg/kg/día o los cambios de medicamentos (adiciones o cambios de la dosis) de los que se sepa que ejercen un impacto en el hígado, este programa deberá reiniciarse.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas que sugieran que sufre una disfunción hepática, debe realizarse una medición inmediata de las transaminasas en suero y de los niveles de bilirrubina total y debe interrumpirse el tratamiento con cannabidiol, según se considere oportuno. El tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse en los pacientes que presenten aumentos de los niveles de transaminasas superiores al triple del LSN y de los niveles de bilirrubina superiores al doble del LSN. A los pacientes con aumentos continuados de transaminasas superiores al quíntuple del LSN también se les debería interrumpir el tratamiento. Los pacientes con aumentos prolongados de las transaminasas en suero deberían someterse a una evaluación para descubrir las posibles causas. Debe considerarse la posibilidad de realizar ajustes de la dosis de los medicamentos administrados de forma conjunta de los que se sepa que afectan al hígado (p. ej., valproato y clobazam) (ver sección 4.5).

<u>Somnolencia y sedación</u>

Cannabidiol puede causar somnolencia y sedación, lo que suele ocurrir con mayor frecuencia de forma temprana durante el tratamiento y puede disminuir con la continuación del tratamiento. La frecuencia fue mayor para los pacientes sometidos a un tratamiento concomitante con clobazam (ver secciones 4.5 y 4.8). Otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol, pueden aumentar el efecto de somnolencia y sedación.

<u>Aumento de la frecuencia de convulsiones</u>

Al igual que con otros FAEs, podría producirse un aumento de la frecuencia de convulsiones con relevancia clínica durante el tratamiento con cannabidiol, lo que podría requerir que se ajustase la dosis de cannabidiol y/o de los FAEs concomitantes, o que se interrumpa el tratamiento con cannabidiol en caso de que la relación beneficio/riesgo sea negativa. En los ensayos clínicos de fase 3 relativos a SLG, SD y CET, la frecuencia observada de estatus epiléptico fue similar en los grupos tratados con placebo y con cannabidiol.

Ideas y comportamiento de carácter suicida

Se ha informado de ideas y comportamiento de carácter suicida en pacientes tratados con FAEs en varias indicaciones. En un metaanálisis de ensayos aleatorios controlados por placebo con FAEs, se muestra un pequeño aumento del riesgo de mostrar ideas y comportamiento de carácter suicida. Se desconoce el mecanismo que acciona este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que exista un aumento del riesgo a causa de cannabidiol.

Se debe supervisar a los pacientes en busca de signos de ideas y comportamiento de carácter suicida; se debe plantear un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a pacientes y cuidadores de pacientes que realicen una consulta a un médico en caso de que aparezcan signos de ideas y comportamiento de carácter suicida.

Disminución de peso

Cannabidiol puede causar pérdida de peso o una disminución en el aumento de peso (ver la sección 4.8). En pacientes con SLG, SD y CET, la pérdida de peso pareció estar relacionada con la dosis. En algunos casos, la pérdida de peso se notificó como efecto adverso. La disminución del apetito y la pérdida de peso pueden provocar que se reduzca ligeramente el crecimiento. Deberá comprobarse periódicamente si existe una pérdida de peso continuada o la ausencia de ganancia de peso para evaluar si el tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse.

Excipientes con efecto conocido

Aceite de sésamo
Este medicamento contiene aceite de sésamo refinado, que raramente puede producir reacciones alérgicas graves.

Alcohol bencílico
Este medicamento contiene 0,0003 mg/ml de alcohol bencílico, lo que representa 0,0026 mg por dosis máxima de Epidyolex (12,5 mg/kg por dosis de Epidyolex para adultos con CET con un peso de 70 kg).
El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.
Los volúmenes elevados se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

Etanol
Cada mililitro de Epidyolex contiene 79 mg de etanol, el equivalente a un 10 % de etanol anhidro v/v, es decir, hasta un máximo de 691,3 mg de etanol por cada dosis máxima única de Epidyolex (12,5 mg/kg) para una persona adulta que pese 70 kg (9,9 mg de etanol por kilo). En el caso de una persona adulta con un peso de 70 kg, es el equivalente a 17 ml de cerveza o 7 ml de vino por dosis.

Poblaciones no estudiadas

El programa de desarrollo clínico de CET no incluía pacientes con problemas cardiovasculares graves.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inductores de CYP3A4 o CYP2C19

La rifampicina, inductor potente de CYP3A4/2C19, (600 mg administrados una vez al día) redujo las concentraciones en plasma de cannabidiol y de 7-hidroxi-cannabidiol (7-OH-CBD: un metabolito activo de cannabidiol) aproximadamente en un 30 % y un 60 % respectivamente. Otros inductores potentes de CYP3A4/CYP2C19, como la carbamazepina, la enzalutamida, el mitotano y la hierba de San Juan, administrados de forma concomitante con cannabidiol, también pueden reducir las

concentraciones en plasma de cannabidiol y de 7-OH-CBD en una cantidad similar. Estos cambios pueden derivar en una reducción de la eficacia de cannabidiol. Es posible que sea necesario el ajuste de la dosis.

Inhibidores de la glucuronosiltransferasa (UGT)

Cannabidiol es un sustrato de UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7. No se han realizado estudios de interacciones entre medicamentos con cannabidiol en combinación con inhibidores de la UGT. Por ello, se debe actuar con cautela cuando se administren medicamentos de forma conjunta de los que se sepa que son inhibidores de estas UGT. Puede ser necesario reducir las dosis de cannabidiol o del inhibidor cuando se administran de forma concomitante.

Tratamientos concomitantes con FAEs

Las características farmacocinéticas de cannabidiol son complejas y podrían provocar interacciones con los tratamientos concomitantes con FAEs del paciente. Debido a esto, el tratamiento con cannabidiol y/o un FAE concomitante deberá ajustarse durante una supervisión médica frecuente y se deberá someter al paciente a un seguimiento exhaustivo para observar si se producen reacciones adversas al medicamento. Además, deberá considerarse realizar un seguimiento de las concentraciones de plasma.

La posibilidad de que se produzcan interacciones entre medicamentos con otros FAEs concomitantes se ha evaluado en voluntarios sanos y pacientes con epilepsia en los casos del clobazam, el valproato, el estiripentol y el everólimus.

Clobazam
Cuando cannabidiol y clobazam se administran de forma conjunta, se producen interacciones farmacocinéticas bidireccionales. En base a un estudio con voluntarios sanos, pueden producirse niveles elevados (triple o cuádruple) de N-desmetil-clobazam (un metabolito activo de clobazam) cuando se combina con cannabidiol, probablemente a través de la mediación de la inhibición de CYP2C19, lo que tiene efectos nulos en los niveles de clobazam. Además, también se observó un aumento de la exposición a 7-OH-CBD, para lo que el área bajo la curva de concentración plasmática (ABC) aumentó en un 47 % (ver sección 5.2). El aumento de los niveles sistémicos de estas sustancias activas podría provocar un aumento de los efectos farmacológicos y de las reacciones adversas al medicamento. El uso concomitante de cannabidiol y clobazam aumenta la incidencia de los efectos de somnolencia y sedación en comparación con el placebo (ver secciones 4.4 y 4.8). Se debe considerar una reducción de la dosis de clobazam si se experimentan efectos de somnolencia o sedación cuando clobazam se administra de forma conjunta con cannabidiol.

Valproato
El uso concomitante de cannabidiol y valproato incrementa la incidencia de aumentos de las enzimas de transaminasas (ver sección 4.8). Aún se desconoce el mecanismo que activa esta interacción. Si se producen aumentos de las transaminasas con relevancia clínica, el tratamiento con cannabidiol o con valproato concomitante deberá reducirse o interrumpirse en todos los pacientes hasta que se observe una recuperación de los aumentos de transaminasas. Los datos de los que disponemos para evaluar el riesgo de la administración concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos y cannabidiol no son suficientes (ver sección 4.4).

El uso concomitante de cannabidiol y valproato incrementa la incidencia de diarreas o disminución del apetito. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Estiripentol
Cuando cannabidiol se combinó con estiripentol en un ensayo con voluntarios sanos, se produjo un aumento en los niveles de estiripentol del 28 % para la concentración en plasma máxima medida ($C_{máx}$) y del 55 % para ABC. No obstante, en los pacientes el efecto fue menor, con un aumento en los niveles de estiripentol del 17 % en $C_{máx}$ y del 30 % en ABC. La importancia médica de estos

resultados no se ha estudiado. El paciente deberá someterse a un seguimiento exhaustivo en relación con las reacciones adversas al medicamento.

Everólimus
La administración de forma conjunta con cannabidiol (12,5 mg/kg dos veces al día) con el sustrato de CYP3A4 y Pgp everólimus (5 mg) en un estudio con voluntarios sanos demostró una exposición a everólimus aproximadamente 2,5 veces mayor para $C_{máx}$ y ABC. Se cree que el mecanismo de esta interacción es la inhibición de la expulsión mediada por la Pgp intestinal, lo que genera un aumento de la biodisponibilidad de everólimus, ya que el cannabidiol no afectó a la exposición del midazolam en otro estudio de interacción. La semivida de everólimus no se vio afectada, lo que confirma la falta de efectos inhibidores sistémicos de cannabidiol en la actividad de Pgp y CYP3A4. Al iniciar el tratamiento con cannabidiol en pacientes tratados con everólimus, deberán monitorizarse los niveles de fármacos de everólimus y ajustar la dosis en consecuencia. Al iniciar el tratamiento con everólimus en pacientes que reciben una dosis estable de cannabidiol, se recomiendan la administración de una dosis inicial inferior de everólimus y la monitorización de fármacos.

Posibilidad de que cannabidiol afecte a otros medicamentos

Sustratos sensibles de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, y UGT2B7
Sustratos sensibles de CYP1A2
Los datos *in vivo* de una dosis en equilibrio estacionario de cannabidiol (750 mg dos veces al día) administrado de forma conjunta con una única dosis de cafeína (200 mg), un sustrato sensible de CYP1A2, mostraron un aumento de la exposición de la cafeína del 15 % para $C_{máx}$ y del 95 % para ABC en comparación con la administración única de cafeína. Estos datos indican que el cannabidiol es un inhibidor débil de CYP1A2. Se pueden observar aumentos moderados similares en la exposición con otros sustratos sensibles de CYP1A2 (p. ej., teofilina o tizanidina). La importancia clínica de estos resultados no se ha estudiado. El paciente deberá someterse a un seguimiento exhaustivo en relación con las reacciones adversas al medicamento.

Sustratos sensibles de CYP2B6
La administración conjunta de cannabidiol (7,5 mg/kg dos veces al día) con una dosis única de bupropión (150 mg), un sustrato sensible de CYP2B6, redujo la exposición a bupropión en un 19 % para $C_{máx}$ y en un 20 % para el área bajo la curva (ABC) (en comparación con el bupropión administrado en monoterapia), lo que se encuentra dentro de la variabilidad observada y, por tanto, no es clínicamente significativo. Se desconocen los cambios en las exposiciones de los sustratos de CYP2B6 cuando se utilizan de forma conjunta con cannabidiol a dosis superiores a 7,5 mg/kg dos veces al día.

Sustratos sensibles de CYP2C8
Debido a la posible inhibición de la actividad de las enzimas, se debe considerar reducir la dosis de los sustratos de CYP2C8, según se considere apropiado desde el punto de vista clínico, en caso de que se experimenten reacciones adversas cuando se administre de forma concomitante con cannabidiol.
Sustratos sensibles de CYP2C9
La administración conjunta de cannabidiol (7,5 mg/kg dos veces al día) con una dosis única de tolbutamida (500 mg), un sustrato moderadamente sensible de CYP2C9, no produjo cambios en la concentración plasmática de tolbutamida en comparación con la tolbutamida administrada en monoterapia. Se prevén una $C_{máx}$ y un ABC similares para la tolbutamida con una dosis en estado estacionario de cannabidiol (12,5 mg/kg dos veces al día) cuando se administra de forma conjunta con una dosis única de tolbutamida (500 mg), en comparación con la administración de tolbutamida en monoterapia. No es necesario ajustar la dosis de los fármacos que son sustratos de CYP2C9 (p. ej., fenitoína) cuando se administran de forma conjunta con cannabidiol.

Sustratos sensibles de CYP2C19
Los datos *in vitro* han demostrado que el cannabidiol inhibe CYP2C19, lo que puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por esta isoenzima, como clobazam y omeprazol. Se debería considerar una reducción de la dosis para medicamentos

concomitantes que sean sustratos sensibles de CYP2C19 o que cuenten con un índice terapéutico estrecho.

Sustratos sensibles de UGT1A9
La administración concomitante de cannabidiol (7,5 mg/kg dos veces al día) con una dosis única de micofenolato de mofetilo (1 500 mg) aumentó la exposición al ácido micofenólico (un sustrato sensible de UGT1A9) en un 16 % para $C_{máx}$ y en un 35 % para ABC. Se prevé un aumento de la exposición al ácido micofenólico del 9 % para $C_{máx}$ y del 58 % para ABC cuando se coadministra micofenolato de mofetilo (1 500 mg) con una dosis en estado estacionario de cannabidiol (12,5 mg/kg dos veces al día). Pueden observarse aumentos en la concentración de sustratos de UGT1A9 cuando se utilizan de forma conjunta con cannabidiol. Considere la posibilidad de reducir la dosis de sustratos sensibles de UGT1A9, como el ácido micofenólico, en casos en los que incluso cambios menores en la concentración pueden provocar reacciones adversas graves. Ajustar la posología según el criterio clínico.

Sustratos sensibles de UGT2B7
La administración conjunta de cannabidiol (7,5 mg/kg dos veces al día) con una dosis única de zidovudina (300 mg), un sustrato sensible de UGT2B7, aumentó la exposición a la zidovudina en un 7 % para $C_{máx}$ y en un 19 % para ABC (en comparación con la administración de zidovudina en monoterapia), lo que no se espera que sea clínicamente significativo. No se prevén cambios clínicamente significativos en las exposiciones plasmáticas de la zidovudina cuando esta se administra de forma conjunta con la posología en situación de equilibrio de cannabidiol (12,5 mg/kg dos veces al día). No es necesario ajustar la dosis de los fármacos que son sustratos de UGT2B7 (p. ej., lamotrigina) cuando se administran de forma concomitante con cannabidiol.

Evaluación in vitro de la interacción con enzimas de UGT
El metabolito 7-hidroxi-cannabidiol (7-OH-CBD) es un inhibidor de la actividad de UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A6 *in vitro.* Puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos cuando cannabidiol se administre de forma concomitante con sustratos de estas UGT.

Sustratos de Pgp sensibles administrados por vía oral
La administración de forma conjunta de cannabidiol con everólimus administrado por vía oral (un sustrato de CYP3A4 y Pgp) ha aumentado la biodisponibilidad de everólimus, probablemente debido a la inhibición de la expulsión de everólimus mediada por la Pgp intestinal por parte de everólimus. Se pueden producir aumentos en la exposición de otros sustratos de Pgp sensibles administrados de forma oral (p. ej., sirolimus, tacrólimus o digoxina) cuando se administran de forma conjunta con cannabidiol. Deberán considerarse la monitorización de fármacos y la reducción de la dosis de otros sustratos de Pgp cuando se administren por vía oral y de forma conjunta con cannabidiol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de cannabidiol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de cannabidiol durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre supere de manera irrefutable el posible riesgo que supone para el feto.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de cannabidiol o sus metabolitos en la leche humana, a los efectos que puede causar en los niños lactantes o a los efectos en la galactogénesis.

Los estudios realizados en animales muestran cambios toxicológicos en los animales lactantes cuya madre recibió un tratamiento con cannabidiol (ver sección 5.3).

No existen estudios en humanos sobre la excreción de cannabidiol en leche materna. Dado que el cannabidiol se une a las proteínas de forma elevada y probablemente se transferirá del plasma a la leche, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento como medida de precaución.

Fertilidad

No hay datos de humanos sobre el efecto de cannabidiol en relación con la fertilidad.

No se observó ningún efecto en la función reproductora de las ratas hembras o machos sometidas a un tratamiento de dosis oral de hasta 150 mg/kg/día de cannabidiol (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cannabidiol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, ya que pueden causar somnolencia y sedación (ver sección 4.4). Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas hasta que hayan adquirido un nivel de experiencia suficiente para estimar si afecta de forma adversa a sus capacidades (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

A continuación se describen las reacciones adversas de cannabidiol detectadas en el rango de dosis recomendado de 10 a 25 mg/kg/día.

Las reacciones adversas más habituales son somnolencia (23 %), disminución del apetito (21 %), diarrea (20 %), pirexia (16 %), vómitos (12 %) y cansancio (10 %).

Los motivos más frecuentes por los que se interrumpió el tratamiento fue el aumento de las transaminasas (2 %), somnolencia (2 %) y disminución del apetito (1 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con cannabidiol en los estudios clínicos controlados por placebo se incluyen en la tabla que aparece a continuación, que está clasificada por el sistema de clasificación de órganos y por la frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100). Dentro de cada rango de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendente.

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas de los ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Neumonía[a]
		Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina
		Disminución del hematocrito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Irritabilidad
		Agresividad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia[a]
	Frecuentes	Letargo
		Convulsiones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
		Vómitos
	Frecuentes	Náusea
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de AST
		Aumento de ALT
		Aumento de GGT
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Fiebre
		Cansancio
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Bajada de peso

[a] Términos agrupados: **neumonía:** neumonía, neumonía por VRS, neumonía por micoplasma, neumonía adenoviral, neumonía vírica, neumonía por aspiración; **somnolencia:** somnolencia, sedación.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Lesión hepatocelular
Cannabidiol puede provocar elevaciones de ALT y AST relacionadas con la dosis (ver sección 4.4).

En estudios controlados para SLG, SD (10 o 20 mg/kg/día) y CET (25 mg/kg/día), la incidencia de aumentos de ALT superiores al triple del LSN fue del 12 % en los pacientes sometidos a un tratamiento con cannabidiol, en comparación de < 1 % en los pacientes a los que se les administró placebo.

Menos del 1 % de los pacientes sometidos a un tratamiento con cannabidiol mostraron niveles de ALT o AST 20 veces superiores al LSN. Se han notificado casos de aumentos de transaminasas asociados con la hospitalización de pacientes tratados con cannabidiol.

Factores de riesgo de lesión hepatocelular
Tratamientos concomitantes con valproato o clobazam, dosis de cannabidiol y aumentos de los niveles de transaminasas iniciales

Tratamientos concomitantes con valproato o clobazam
En los pacientes sometidos a un tratamiento con cannabidiol que reciben dosis de 10, 20 y 25 mg/kg/día, la incidencia de aumentos de ALT superiores al triple del LSN fue del 23 % en pacientes tratados de forma concomitante con valproato y clobazam, del 19 % en pacientes tratados de forma concomitante con valproato (sin clobazam), del 3 % en pacientes tratados de forma

concomitante con clobazam (sin valproato), y del 3 % en pacientes que no recibieron tratamiento con ninguno de estos dos medicamentos.

Dosis
Se informó de aumentos de los niveles de ALT superiores al triple del LSN en el 15 % de los pacientes tratados con 20 o 25 mg/kg/día de cannabidiol, en comparación con el 3 % en los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de cannabidiol.
El riesgo del aumento de los niveles de ALT era más alto en el caso de las dosis superiores a los 25 mg/kg/día en el estudio controlado en CET.

Aumentos de los niveles de transaminasas iniciales
En los ensayos controlados (ver sección 5.1) realizados a pacientes tratados con 20 o 25 mg/kg/día de cannabidiol, la frecuencia de los aumentos de ALT relacionados con el tratamiento superiores al triple del LSN fue del 29 % (el 80 % de estos tomaban valproato) en los casos en los que ALT era superior al LSN de forma inicial, en comparación con el 12 % (el 89 % de estos tomaban valproato) en los casos en los que ALT entraba dentro del intervalo normal en la fase inicial. Un total del 5 % (todos tomaban valproato) de los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de cannabidiol experimentaron aumentos de ALT superiores al triple del LSN en los casos en los que ALT era superior al LSN de forma inicial, en comparación con el 3 % de los pacientes (todos tomaban valproato) en los casos en los que ALT entraba dentro del intervalo normal en la fase inicial.

Somnolencia y sedación
Se han observado casos de somnolencia y sedación (incluido letargo) en ensayos controlados con cannabidiol (ver la sección 4.4) en SLG, SD y CET, incluido un 29 % de los pacientes tratados con cannabidiol (30 % de los pacientes que toman 20 o 25 mg/kg/día de cannabidiol y 27 % de los pacientes que toman 10 mg/kg/día de cannabidiol). La incidencia de estas reacciones adversas era mayor en los pacientes con dosis por encima de los 25 mg/kg/día en el ensayo controlado en CET. El porcentaje de somnolencia y sedación (incluido letargo) era más alto en pacientes tratados con clobazam concomitante (43 % en pacientes tratados con cannabidiol a los que se les administra clobazam, en comparación con el 14 % de los pacientes tratados con cannabidiol que no toman clobazam).

Convulsiones
En el ensayo controlado de pacientes con CET, se ha observado un aumento de la frecuencia de efectos adversos asociados con el empeoramiento de las crisis en el caso de las dosis superiores a 25 mg/kg/día. Si bien no se ha establecido un patrón específico, los episodios adversos representan un aumento de la frecuencia e intensidad de las crisis o nuevos tipos de crisis. La frecuencia de los efectos adversos asociados con el empeoramiento de las crisis era del 11 % en los pacientes que tomaban 25 mg/kg/día de cannabidiol y del 18 % en pacientes que tomaban dosis de cannabidiol superiores a 25 mg/kg/día, en comparación con el 9 % de los pacientes a los que se les administraba un placebo.

Disminución de peso
Cannabidiol puede causar pérdida de peso o una reducción en el aumento de peso (ver la sección 4.4). En pacientes con SLG, SD y CET, la pérdida de peso pareció estar relacionada con la dosis; el 21 % de los pacientes tratados con 20 o 25 mg/kg/día de cannabidiol experimentaron una pérdida de peso de ≥ 5 %, en comparación con el 7 % de los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de cannabidiol. En algunos casos, la pérdida de peso se notificó como efecto adverso (ver la tabla 3 que aparece anteriormente). La disminución del apetito y la pérdida de peso pueden provocar que se reduzca ligeramente el crecimiento.

Diarrea
El cannabidiol puede provocar diarrea relacionada con las dosis. En estudios controlados en SLG y SD, la frecuencia de la diarrea era del 13 % en pacientes a los que se les administraban 10 mg/kg/día de cannabidiol y del 21 % en pacientes que recibían 20 mg/kg/día de cannabidiol, en comparación con el 10 % de los pacientes a los que se les administraba un placebo. En un ensayo controlado en CET, la frecuencia de la diarrea era del 31 % en pacientes que recibían 25 mg/kg/día de cannabidiol y del 56 %

en pacientes a los que se les administraban dosis superiores a 25 mg/kg/día de cannabidiol, en comparación con el 25 % de los pacientes que recibían placebo.

En los ensayos clínicos, los primeros casos de diarrea solían producirse en las primeras 6 semanas de tratamiento con cannabidiol. La duración media de la diarrea fue de 8 días. Este síntoma provocó la reducción de la dosis en el 10 % de los pacientes, la interrupción temporal de la dosis en el 1 % de los pacientes y la interrupción permanente del tratamiento en el 2 % de los pacientes.

Alteraciones hematológicas
Cannabidiol puede provocar disminuciones en los niveles de hemoglobinas y hematocritos. En pacientes con SLG, SD y CET, la disminución media de hemoglobinas desde los niveles iniciales hasta el final del tratamiento fue de −0,36 g/dl en pacientes tratados con cannabidiol que recibían dosis de 10, 20 o 25 mg/kg/día. También se observó una disminución correspondiente de hematocritos con un cambio medio de −1,34 % en pacientes tratados con cannabidiol.

El 27 % de los pacientes tratados con cannabidiol con SLG y SD y el 38 % de los pacientes tratados con cannabidiol (25 mg/kg/día) con CET desarrollaron una nueva anemia observada en laboratorio durante el transcurso del estudio (definida como una concentración inicial normal de hemoglobinas y un valor informado inferior al límite normal en un momento posterior).

Aumentos de la creatinina
Cannabidiol puede provocar aumentos en la creatinina en suero. No se ha establecido el mecanismo todavía. En estudios controlados realizados a adultos sanos y pacientes con SLG, SD y CET, se observó un aumento de la creatinina en suero de aproximadamente el 10 % en un periodo de tiempo de 2 semanas desde el inicio del tratamiento con cannabidiol. Este aumento resultó reversible en los adultos sanos. La reversibilidad no se evaluó en los casos de SLG, SD y CET.

Neumonía
Se han observado casos de neumonía en ensayos controlados con cannabidiol en pacientes con SLG, SD o CET, incluidos un 6 % de los pacientes tratados con cannabidiol en comparación con el 1 % de los pacientes que recibían placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La experiencia con dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada es reducida. Se han notificado somnolencia y diarrea leve en sujetos adultos sanos tratados con una única dosis de 6 000 mg; esto equivale a una dosis de más de 85 mg/kg para un adulto de 70 kg. Estas reacciones adversas se resolvieron tras la finalización del estudio.

Gestión de sobredosis

En caso de sufrir una sobredosis, se debe vigilar al paciente y se le debe administrar un tratamiento sintomático adecuado, incluida la monitorización de las constantes vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos antiepilépticos, otros medicamentos antiepilépticos; código ATC: N03AX24

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos precisos por los que el cannabidiol ejerce sus efectos anticonvulsivos en humanos. El cannabidiol no ejerce su efecto anticonvulsivo mediante la interacción con los receptores del cannabinoide. El cannabidiol reduce la hiperexcitabilidad neuronal mediante una modulación del calcio intracelular a través del receptor acoplado a proteínas G 55 (GPR55) y los canales del receptor de potencial transitorio vaniloide l (TRPV1), además de la modulación de las señales mediadas por adenosinas mediante la inhibición de la recaptación celular de adenosinas a través del transportador equilibrativo de nucleósidos 1 (ENT-1).

Efectos farmacodinámicos

Existe la posibilidad de que se produzca un efecto anticonvulsivo añadido en los pacientes derivado de la interacción farmacocinética bidireccional producida entre el cannabidiol y el clobazam, lo que produce aumentos en los niveles circulatorios de sus respectivos metabolitos activos, 7-OH-CBD (aproximadamente 1,5 veces) y N-CLB (aproximadamente el triple) (ver secciones 4.5, 5.1 y 5.2).

Eficacia clínica

Tratamiento complementario en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)
La eficacia de cannabidiol para el tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) se evaluó en dos estudios aleatorios, doble ciego, placebo-controlado y con grupos paralelos (GWPCARE3 y GWPCARE4). Cada estudio consta de un periodo inicial de 4 semanas, un periodo de ajuste posológico de 2 semanas y un periodo de mantenimiento de 12 semanas. La edad media de la población del estudio era de 15 años y el 94 % estaba tomando 2 o más FAEs concomitantes durante el ensayo. Los FAEs concomitantes más comúnmente utilizados (> 25 % de los pacientes) en ambos ensayos fueron valproato, clobazam, lamotrigina, levetiracetam y rufinamida. Aproximadamente el 50 % de los pacientes recibía clobazam de forma concomitante. De los pacientes que no recibían clobazam, la mayoría lo había tomado anteriormente y había interrumpido su tratamiento.

La variable primaria fue el cambio de porcentaje de los niveles iniciales en las crisis de caída cada 28 días tras el periodo del tratamiento para el grupo tratado con cannabidiol en comparación con los pacientes tratados con placebo. Para el propósito de este estudio, las crisis de caída se definieron como crisis atónicas, tónicas o tonicoclónicas, y provocaron o podrían haber provocado caídas o lesiones. Las variables secundarias eran la proporción de pacientes con una reducción mínima del 50 % en la frecuencia de crisis atónicas, el cambio de porcentaje de los valores basales en la frecuencia total de crisis y la impresión clínica global de cambio del sujeto/cuidador en la última visita.

Los análisis de los subgrupos se llevaron a cabo con base en varios factores, incluidos los FAEs concomitantes. Los resultados del análisis de subgrupos de pacientes tratados con clobazam, en comparación con los pacientes tratados sin clobazam, indicaron que, existe una falta de certeza estadística residual en relación con el efecto del tratamiento con cannabidiol en pacientes que no tomen clobazam. En esta población no se ha determinado la eficacia.

En la Tabla 4 se resumen la variable primaria de la reducción del porcentaje basal en crisis de caída y la variable secundaria del porcentaje de pacientes con, al menos, una reducción del 50 % en la frecuencia de crisis atónicas, así como los resultados del análisis de subgrupos para estas mediciones de resultados en pacientes tratados con clobazam de forma concomitante.

Tabla 4: Resultados de la variable primaria, ≥ 50 % respondedores, y análisis de subgrupos en estudios de SLG

		Global	N	Subgrupo con clobazam	N
CRISIS DE CAÍDA CADA 28 DÍAS					
Reducción del porcentaje basal[a]					
GWPCARE3	Placebo	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/día	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/día	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Placebo	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/día	43,9 %	86	62,4 %	42
Diferencia o reducción del porcentaje en comparación con el placebo (IC del 95 %), valor p[b]					
GWPCARE3	10 mg/kg/día	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %, 49,2 %) p = 0,0355[c]	
	20 mg/kg/día	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %, 66,8 %) p < 0,0001[c]	
GWPCARE4	20 mg/kg/día	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %, 59,6 %) p < 0,0001[c]	
REDUCCIÓN DE ≥ 50 % EN CRISIS DE CAÍDA (ANÁLISIS DE RESPONDEDORES)					
Porcentaje de ≥ 50 % de respondedores, valor p[d]					
GWPCARE3	Placebo	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/día	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584[c]	37
	20 mg/kg/día	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021[c]	36
GWPCARE4	Placebo	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/día	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140[c]	42

IC = intervalo de confianza del 95 %.

[a] Los datos de la población global se presentan como la mediana de la reducción del porcentaje al inicio. Los datos del subgrupo con clobazam se presentan como la reducción del porcentaje al inicio calculada a partir de un análisis de regresión binomial negativa.

[b] Los datos de la población global se presentan como valor p y la mediana de la diferencia estimada calculados con una prueba de Wilcoxon para datos independientes. Los datos para subgrupo con clobazam se calculan a partir de un análisis de regresión binomial negativa.

[c] Valor p nominal.

[d] El valor p global se basa en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel; los valores p nominales para el subgrupo con clobazam se basan en un análisis de regresión logística.

Variables secundarias adicionales en el subgrupo de pacientes tratados con clobazam concomitante

Cannabidiol se ha relacionado con un aumento en el porcentaje de sujetos que experimentan una reducción igual o superior al 75 % en la frecuencia de las crisis atónicas durante el periodo de tratamiento en cada ensayo. (el 11 % con 10 mg/kg/día de cannabidiol, entre el 31 % y el 36 % con 20 mg/kg/día de cannabidiol, o entre el 3 % y el 7 % con placebo).

En cada ensayo, los pacientes que recibían cannabidiol experimentaron una reducción de la mediana del porcentaje mayor en el total de las crisis, en comparación con el placebo (el 53 % con 10 mg/kg/día, entre el 64 % y el 66 % con 20 mg/kg/día, o el 25 % para cada grupo de placebo;

p = 0,0025 para 10 mg/kg/día y p < 0,0001 para cada grupo con 20 mg/kg/día, en comparación con el placebo).

Los cuidadores y pacientes con ambas dosis de cannabidiol informaron de mayores mejoras en el estado global, de acuerdo con lo evaluado por la clasificación de la escala global de cambio de la impresión clínica del sujeto/cuidador en la última (76 % con 10 mg/kg/día, 80 % para cada grupo con 20 mg/kg/día, entre 31 % y 46 % con placebo; p = 0,0005 para 10 mg/kg/día y p < 0,0001 y 0,0003 para 20 mg/kg/día, en comparación con el placebo).

En comparación con el placebo, cannabidiol se ha relacionado con un aumento del número de días sin sufrir crisis durante el periodo de tratamiento en cada ensayo, lo que equivale a 3,3 días por cada 28 días (10 mg/kg/día) y a entre 5,5 y 7,6 días por cada 28 días (20 mg/kg/día).

Tratamiento complementario en pacientes con síndrome de Dravet
La eficacia de cannabidiol para el tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Dravet (SD) se evaluó en dos estudios aleatorios, doble ciego, controlado por placebo y con grupos paralelos (GWPCARE2 y GWPCARE1). Cada estudio consta de un periodo inicial de 4 semanas, un periodo de ajuste posológico de 2 semanas y un periodo de mantenimiento de 12 semanas. La edad media de la población del estudio era de 9 años y el 94 % estaba tomando 2 o más FAEs concomitantes durante el ensayo. Los FAEs concomitantes más comúnmente utilizados (> 25 % de los pacientes) en ambos ensayos fueron valproato, clobazam, estiripentol y levetiracetam. Aproximadamente el 65 % de los pacientes tomaban clobazam concomitante. De los pacientes que no tomaban clobazam, la mayoría lo había tomado anteriormente y había interrumpido su tratamiento.

El variable primaria era el cambio en la frecuencia de las crisis convulsivas durante el periodo del tratamiento (desde el día 1 hasta el final del periodo evaluable) en comparación con los niveles iniciales (GWPCARE2), y el cambio en el porcentaje basal en crisis convulsivas durante 28 días tras el periodo del tratamiento (GWPCARE1) de los grupos de cannabidiol frente al grupo de placebo. Las crisis convulsivas se definieron como crisis atónicas, tónicas, clónicas y tonicoclónicas. Las variables secundarias para el GWPCARE2 eran la proporción de pacientes con una reducción mínima del 50 % en la frecuencia de crisis convulsivas, el cambio en la frecuencia total de crisis y la impresión clínica global de cambio del cuidador en la última visita. La variable secundaria para el GWPCARE1 era la proporción de pacientes con una reducción mínima del 50 % en la frecuencia de crisis convulsivas.

Los análisis de los subgrupos se llevaron a cabo basándose en varios factores, incluidos los FAEs concomitantes. Los resultados del análisis de subgrupos de pacientes tratados con clobazam, en comparación con los pacientes tratados sin clobazam, indicaron que existe una falta de certeza estadística residual en relación con el efecto del tratamiento con cannabidiol en pacientes que no tomen clobazam. En esta población no se ha determinado la eficacia.

En la Tabla 5 se resumen la variable primaria de la reducción del porcentaje inicial en crisis convulsivas y la variable secundaria del porcentaje de pacientes con, al menos, una reducción del 50 % en la frecuencia de crisis convulsivas, así como los resultados del análisis de subgrupos para estas variables en pacientes tratados con clobazam de forma concomitante.

Tabla 5: Resultados de la variable primaria, ≥ 50 % de respondedores análisis de subgrupos en estudios de SD

		Global	N	Subgrupo con clobazam	N
CRISIS CONVULSIVAS CADA 28 DÍAS					
Reducción del porcentaje basal[a]					
GWPCARE2	Placebo	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/día	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/día	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Placebo	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/día	38,9 %	61	53,6 %	40
Diferencia o reducción del porcentaje en comparación con el placebo (IC del 95 %), valor p[b]					
GWPCARE2	10 mg/kg/día	29,8 % (8,4 %, 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %, 54,5 %) p = 0,0042[c]	
	20 mg/kg/día	25,7 % (2,9 %, 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %, 50,4 %) p = 0,0297[c]	
GWPCARE1	20 mg/kg/día	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %, 60,4 %) p = 0,0032[c]	
REDUCCIÓN DE ≥ 50 % EN CRISIS CONVULSIVAS (ANÁLISIS DE RESPONDEDORES)					
Porcentaje de ≥ 50 %de respondedores, valor p[d]					
GWPCARE2	Placebo	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/día	43,9 % p = 0,0332	66	55,6 % p = 0,0623[c]	45
	20 mg/kg/día	49,3 % p = 0,0069	67	62,5 % p = 0,0130[c]	40
GWPCARE1	Placebo	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/día	42,6 % p = 0,0784	61	47,5 % p = 0,0382[c]	40

IC = intervalo de confianza del 95 %.

[a] Para el estudio GWPCARE1, los datos de la población global se presentan como la mediana de la reducción del porcentaje desde el inicio. Los datos para el estudio GWPCARE2 y el subgrupo con clobazam se presentan como la reducción del porcentaje desde el inicio calculada a partir de un análisis de regresión binomial negativa.

[b] Para el estudio GWPCARE1, los datos de la población global se presentan como valor p y la mediana de la diferencia estimada calculada con una prueba de Wilcoxon para datos independientes. Los datos para el estudio GWPCARE2 y los subgrupos con clobazam se calculan a partir de un análisis de regresión binomial negativa.

[c] Valor p nominal.

[d] El valor p global se basa en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel; los valores p nominales para los subgrupos con clobazam se basan en un análisis de regresión logística.

Variables secundarias adicionales en el subgrupo de pacientes tratados con clobazam concomitante

Cannabidiol se ha relacionado con un aumento en el porcentaje de sujetos que experimentan una reducción igual o superior al 75 % en la frecuencia de las crisis convulsivas durante el periodo de tratamiento en cada ensayo (el 36 % con 10 mg/kg/día de cannabidiol, entre el 25 % con 20 mg/kg/día de cannabidiol grupo, o entre el 10 % y el 13 % con placebo).

En cada ensayo, los pacientes que recibían cannabidiol experimentaron una reducción del porcentaje mayor en el total de las crisis, en comparación con el placebo (el 66 % con 10 mg/kg/día, entre el 54 % y el 58 % con 20 mg/kg/día, o entre el 27 % y el 41 % para el placebo; p = 0,0003 para 10 mg/kg/día y p = 0,0341 y 0,0211 con 20 mg/kg/día, en comparación con el placebo).

Los cuidadores y pacientes con ambas dosis de cannabidiol informaron de mayores mejoras en el estado global, de acuerdo con lo evaluado por la clasificación de la escala global de cambio de la impresión clínica del sujeto/cuidador en la última visita (73 % con 10 mg/kg/día, entre 62 % y 77 % para 20 mg/kg/día, entre 30 % y 41 % con placebo; p = 0,0009 para 10 mg/kg/día y p = 0,0018 y 0,0136 para 20 mg/kg/día, en comparación con el placebo).

En comparación con el placebo, cannabidiol se ha relacionado con un aumento del número de días sin sufrir crisis convulsivas durante el periodo de tratamiento en cada ensayo, lo que equivale a 2,7 días por cada 28 días (10 mg/kg/día) y a entre 1,3 y 2,2 días por cada 28 días (20 mg/kg/día).

Población adulta
La población con SD de los estudios GWPCARE2 y GWPCARE1 estaba compuesta predominantemente de pacientes pediátricos, con tan solo 5 pacientes adultos que tenían 18 años (1,6 %), por lo que se obtuvieron datos de eficacia y de seguridad limitados sobre la población con SD adulta.

Respuesta a la dosis
Dado que no se produjo una respuesta a la dosis consistente entre 10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día en los estudios de SLG y SD, la dosis de cannabidiol debería ajustarse inicialmente a la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg/kg/día (ver sección 4.2). En los pacientes individuales, debería considerarse realizar ajustes de hasta la dosis máxima de 20 mg/kg/día en función de la relación beneficio-riesgo (ver sección 4.2).

Datos de estudio abierto

En ambos estudios aleatorizados de SLG, el 99,5 % (n = 366) de los pacientes que completó los estudios comenzó a participar en el estudio de prolongación abierto a largo plazo (GWPCARE5). En el subgrupo de pacientes con SLG tratados con clobazam concomitante durante entre 37 y 48 semanas (n = 168), la reducción del porcentaje medio de inicio en la frecuencia de crisis atónicas fue del 71 % durante las semanas 1-12 (n = 168), lo que se mantuvo hasta las semanas 37-48 con una mediana de la reducción del porcentaje inicial en la frecuencia de crisis atónicas del 62 %.

En ambos estudios aleatorizados de SD, el 97,7 % (n = 315) de los pacientes que completó los estudios comenzó a participar en el GWPCARE5. En el subgrupo de pacientes con SD tratados con clobazam concomitante durante entre 37 y 48 semanas (n = 148), la mediana de la reducción del porcentaje inicial en la frecuencia de crisis convulsivas fue del 64 % durante las semanas 1-12 (n = 148), lo que se mantuvo hasta las semanas 37-48 con la mediana de la reducción del porcentaje inicial en la frecuencia de crisis convulsivas del 58 %.

Tratamiento complementario en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET)
La eficacia del cannabidiol (25 y 50 mg/kg/día) para el tratamiento complementario de crisis asociadas con CET se evaluó en un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado por placebo y de grupos paralelos (GWPCARE6). El estudio consistió en un periodo basal de 4 semanas, un periodo de ajuste posológico de 4 semanas y un periodo de mantenimiento de 12 semanas (periodo basal y periodo de tratamiento de 16 semanas).

La edad media de la población de estudio era 14 años y a todos los pacientes excepto uno se les administró uno o más FAEs concomitantes durante el estudio. Los FAEs concomitantes usados con más frecuencia (> 25 % de pacientes) eran valproato (45 %), vigabatrina (33 %), levetiracetam (29 %) y clobazam (27 %).

La variable primaria consistía en reducir el número de crisis asociadas a CET durante el periodo de tratamiento (mantenimiento y escalado de dosis) en contraste con los valores basales del grupo de cannabidiol en comparación con los de placebo. Las crisis asociadas a CET se definen como crisis focales motoras sin pérdida de conciencia o conocimiento; crisis focales con pérdida de conciencia o conocimiento, crisis focales que evolucionan a crisis convulsivas generalizadas bilaterales y crisis generalizadas (de tipo tónico-clónica, tónica, clónica o atónica). Las variables secundarias consistían en alcanzar una proporción de pacientes con al menos una reducción del 50 % en la frecuencia de convulsiones asociadas a CET, la impresión general que tenía el sujeto/cuidador sobre los cambios en el momento de la visita más reciente y el porcentaje de cambio con respecto al inicio en la frecuencia total de las convulsiones.

Se demostró que la dosis de 50 mg/kg/día de cannabidiol suponía un nivel de reducción de crisis igual a la dosis de 25 mg/kg/día. Sin embargo, se asoció esta dosis con un aumento de la tasa de reacciones adversas en comparación con la dosis de 25 mg/kg/día, por lo que la dosis máxima recomendada es de 25 mg/kg/día.

En la Tabla 6 se resume la variable primaria de reducción del porcentaje con respecto a basal en crisis asociadas a CET, así como la variable secundaria relativa a la proporción de pacientes con al menos una reducción del 50 % en la frecuencia de las crisis asociadas a CET con la dosis máxima recomendada de 25 mg/kg/día.

Tabla 6: Resultados de la variable primaria, ≥ 50 % de respondedores en el estudio de CET (población general de pacientes)

	Estudio GWPCARE6	
	Cannabidiol 25 mg/kg/día (n = 75)	**Placebo** (n = 76)
Variable primaria: reducción del porcentaje de la frecuencia de crisis asociadas con CET[a]		
Crisis asociadas con CET **% de reducción con respecto a basal**	48,6 %	26,5 %
Porcentaje de reducción en comparación con el placebo	30,1 %	
95 % IC	13,9 %, 43,3 %	
Valor p	0,0009	
Variable secundaria: reducción de ≥ 50 % en crisis asociadas con CET (ANÁLISIS DE RESPONDEDORES)		
Porcentaje de pacientes con una reducción de ≥ 50 %	36 %	22,4 %
Valor p[b]	0,0692	

IC = 95 % de intervalo de confianza.
[a] Para el estudio GWPCARE6, los datos se presentan como la reducción del porcentaje desde basal calculada a partir de un análisis de regresión binomial negativa.
[b] El valor p global se basa en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel

Análisis de subgrupo con y sin tratamiento de clobazam

En el estudio GWPCARE6, el 22,7 % de los pacientes con CET del grupo de 25 mg/kg/día y el 32,9 % del grupo de placebo recibían clobazam concomitante. Los resultados de los análisis de subgrupo del uso de clobazam demostraron efectos anticonvulsivos adicionales del cannabidiol en combinación con clobazam.

En el subgrupo de pacientes tratados con clobazam concomitante, los pacientes que recibieron 25 mg/kg/día de cannabidiol experimentaron una reducción del 61,1 % en la frecuencia de crisis asociadas a CET en comparación con el 27,1 % del grupo que recibió placebo, según un análisis de regresión binomial negativa. En comparación con el placebo, el cannabidiol se asoció a una reducción del 46,6 % (p nominal = 0,0025) en crisis asociadas a CET (95 % CI: 20,0 %, 64,4 %).

En el subgrupo de pacientes tratados sin clobazam concomitante, los pacientes que recibieron 25 mg/kg/día de cannabidiol experimentaron una reducción del 44,4 % en la frecuencia de crisis asociadas a CET en comparación con el 26,2 % del grupo que recibió placebo, según un análisis de regresión binomial negativa. En comparación con el placebo, el cannabidiol se asoció a una reducción del 24,7 % (p nominal = 0,0242) en crisis asociadas a CET (95 % CI: 3,7 %, 41,1 %).

Resultados secundarios cannabidiol 25 mg/kg/día de (población general de pacientes)

Cannabidiol se asoció a un aumento en el porcentaje de los sujetos (16,0 %) que experimentaron una reducción mayor o igual al 75 % en la frecuencia de crisis asociadas con CET durante el periodo del tratamiento en comparación con el grupo que recibió placebo (0 %).

Los pacientes que recibieron cannabidiol experimentaron una reducción porcentual mayor en la cantidad total de crisis (48,1 %) en comparación con el grupo que recibió placebo (26,9 %).

Los cuidadores y los pacientes informaron de las puntuaciones de la escala global de cambio de la impresión clínica del sujeto/cuidador. Un 68,6 % de pacientes en el grupo de cannabidiol experimentó mejoría, en comparación con un 39,5 % en el grupo que recibió placebo.

En comparación con placebo, cannabidiol se asoció con un aumento en el número de días libres de crisis asociadas a CET durante el periodo de tratamiento, equivalente a 2,82 días por cada 28 días.

El efecto del cannabidiol en lo que respecta a espasmos epilépticos/infantiles asociados a CET no se ha evaluado por completo.

Datos de estudio abierto

De los 201 pacientes que completaron el estudio GWPCARE6, el 99 % (199 pacientes) participaron en el estudio de extensión abierto. La dosificación modal media fue de 25 mg/kg/día y el periodo medio de tratamiento de 90 semanas (intervalo: 2,6-209 semanas). En dicho estudio, el porcentaje medio de reducción con respecto a basal en la frecuencia de las crisis asociadas a la CET fue del 54 % durante las semanas 1-12 (n = 199), el cual se mantuvo hasta las semanas 85-96 (n = 98), con un porcentaje medio de reducción con respecto a basal en la frecuencia de las crisis asociadas a la CET del 75 %.

Uso indebido

En un estudio sobre el potencial uso indebido en humanos, una administración única de cannabidiol a consumidores adultos de drogas no dependientes en dosis terapéuticas y supraterapéuticas produjo pequeñas reacciones en indicadores subjetivos positivos, como que la sensación producida es agradable (Drug Liking) y la predisposición a volver a tomar el medicamento (Take Drug Again). En comparación con el dronabinol (THC sintético) y el alprazolam, cannabidiol presenta un bajo potencial de uso indebido.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con cannabidiol en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento para las crisis asociadas con SLG, SD y CET (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

El estudio GWPCARE6, realizado en pacientes con CET, incluyó a 8 niños de entre 1 y 2 años a lo largo de todos los grupos de tratamiento. Aunque los datos son limitados, la tolerabilidad y el efecto del tratamiento observados fueron similares a los notificados en pacientes a partir de los 2 años; sin embargo, la eficacia, la seguridad y la farmacocinética no se han determinado en niños de < 2 años (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El cannabidiol aparece de forma rápida en el plasma con un tiempo de concentración de plasma máxima de 2,5-5 horas en equilibrio estacionario.

Las concentraciones de plasma en equilibrio estacionario se alcanzan en un periodo de 2-4 días de dosis diaria doble según las concentraciones de la dosis previa (concentración mínima). La rápida consecución del equilibro estacionario está relacionada con el perfil de eliminación multifásica del medicamento, donde la eliminación terminal solo representa una pequeña fracción de la depuración del medicamento.

En estudios con voluntarios sanos, la administración de forma conjunta de cannabidiol (750 o 1 500 mg) con una comida con alto contenido en grasas/hipercalórica aumentó el intervalo y el alcance (aumento de cinco veces de la concentración máxima y aumento de cuatro veces del ABC) y redujo la variabilidad total de la exposición en comparación con el estado en ayunas de los voluntarios sanos. Aunque el efecto es ligeramente menor para una comida baja en grasas/hipocalórica, la elevación en la exposición sigue siendo notable (4 veces en $C_{máx,}$ 3 veces en ABC). Asimismo, la ingesta de cannabidiol con leche bovina mejoró la exposición aproximadamente 3 veces para $C_{máx}$ y 2,5 veces para ABC. La ingesta de cannabidiol con alcohol también aumentó la exposición al cannabidiol, con un ABC un 63 % mayor.

En los ensayos controlados aleatorizados, no se restringió la cronología de las dosis de cannabidiol con respecto a los horarios de comida. En los pacientes, se demostró que una comida rica en grasas aumenta la biodisponibilidad del cannabidiol (3 veces). Este aumento fue moderado cuando no se conocía por completo el estado prandial, es decir, un aumento de 2,2 veces de la biodisponibilidad relativa.

Para reducir la variabilidad de la biodisponibilidad del cannabidiol en un paciente, deberá estandarizarse la administración de cannabidiol en relación con la ingesta de alimentos, incluida la dieta cetogénica (alimentos ricos en grasas), es decir, que Epidyolex debería ingerirse de forma consistente con o sin alimentos. Si se ingiere con alimentos, debe tenerse en cuenta que la composición de dichos alimentos sea similar, si es posible.

Distribución

In vitro, > 94 % de cannabidiol y los metabolitos de fase 1 estaban unidos a la proteína plasmática con la unión preferente a la seroalbúmina humana.

El volumen aparente de la distribución tras la administración por vía oral fue alto en los voluntarios sanos, entre 20 963 l y 42 849 l, y superior al nivel total de agua corporal, lo que sugiere una distribución más amplia del cannabidiol.

Biotransformación y eliminación

La semivida del cannabidiol en plasma fue de entre 56 y 61 horas tras dos dosis diarias durante 7 días en voluntarios sanos.

Metabolismo
Cannabidiol se metaboliza de forma extensiva en el hígado mediante las enzimas CYP450 y las enzimas UGT. La principal isoforma CYP450 responsable del metabolismo en fase 1 del cannabidiol son CYP2C19 y CYP3A4. La isoforma UGT responsable de la conjugación en fase 2 del cannabidiol son UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7.

En los estudios en sujetos sanos no se produjeron diferencias notables en cuanto a la exposición del plasma al cannabidiol en metabolizadores CYP2C19 intermedios y ultrarrápidos, en comparación con metabolizadores rápidos.

Los metabolitos en fase 1 identificados en los ensayos *in vitro* estándares fueron 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD y 6-OH-CBD (un metabolito menor en circulación).
Tras una dosis múltiple de cannabidiol, el metabolito 7-OH-CBD (activo en el modelo clínico previo de crisis) circula en el plasma humano en concentraciones más bajas que el cannabidiol del medicamento original (~40 % de la exposición al CBD) según el ABC.

Eliminación
La eliminación plasmática del cannabidiol tras una dosis única de 1 500 mg de cannabidiol se establece en 1 111 l/h. El cannabidiol se elimina predominantemente por metabolismo hepático e intestinal y se excreta en las heces, siendo la eliminación renal del fármaco una vía menor.

El cannabidiol no interactúa con los principales transportadores renales y hepáticos de forma que, probablemente produzca interacciones entre medicamentos.

Linealidad

La $C_{máx}$ y el ABC del cannabidiol son casi proporcionales a la dosis en el rango de dosis terapéutica (10-25 mg/kg/día). Tras una dosis única, la exposición en el intervalo de 750-6 000 mg aumenta de una forma menor que la dosis proporcional, lo que indica que la absorción de cannabidiol puede ser saturable. Las dosis múltiples en pacientes con CET también mostraron que la absorción es saturable en dosis superiores a 25 mg/kg/día.

Farmacocinética en grupos de pacientes especiales

Efecto de la edad, el peso, el sexo y la raza
Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que no se produjeron efectos clínicamente relevantes por la edad, el peso corporal, el sexo o la raza en la exposición al cannabidiol.

Edad avanzada
La farmacocinética del cannabidiol no se ha estudiado en sujetos de más de 74 años de edad.

Pacientes pediátricos
La farmacocinética del cannabidiol no se ha estudiado en pacientes pediátricos de menos de 2 años de edad.

Se expuso a cannabidiol a un pequeño número de pacientes de menos de 2 años de edad con epilepsia resistente al tratamiento (incluidos el SLG, el SD y la CET) en ensayos clínicos y en un programa de acceso expandido.

Insuficiencia renal
No se observaron efectos en la concentración máxima ni en el ABC del cannabidiol tras la administración de una dosis única de 200 mg de cannabidiol en sujetos con insuficiencia renal leve (CLcr 50 a 80 ml/min), moderada (CLcr 30 a < 50 ml/min) o severa (CLcr < 30 ml/min), en comparación con pacientes con una función renal normal (CLcr > 80 ml/min). No se estudiaron pacientes con enfermedades renales en fase terminal.

Insuficiencia hepática
No se observaron efectos en la exposición al cannabidiol o a metabolitos tras la administración de una dosis única de 200 mg de cannabidiol en sujetos con insuficiencia hepática leve.

Los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave mostraron concentraciones de cannabidiol en plasma más altas (ABC aproximadamente entre 2,5 y 5,2 veces más alto en comparación con sujetos sanos con una función hepática normal). Cannabidiol debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada. Se recomienda emplear una dosis inicial inferior en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada. El ajuste posológico debe realizarse de acuerdo con lo indicado en la sección 4.2.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

En LGS

En pacientes con SLG, la modelización farmacocinética y farmacodinámica de la población (PK/PD) indicó la presencia de una relación exposición-eficacia para la probabilidad de lograr una reducción de ≥ 50 % en la frecuencia de las crisis en el rango de dosis de cannabidiol probado (0 [placebo], 10 y 20 mg/kg/día). Existió una correlación significativamente positiva entre el ABC derivado de cannabidiol y la probabilidad de una respuesta de ≥ 50 %. El análisis de la tasa de respondedores también mostró una correlación en la relación entre exposición y respuesta relativa al metabolito activo del cannabidiol (7-OH-CBD). El análisis farmacocinético y farmacodinámico también demostró que las exposiciones sistémicas al cannabidiol estaban correlacionadas con algunos efectos adversos, como aumentos de ALT o AST, diarrea, fatiga, GGT, pérdida de apetito, erupciones y somnolencia (ver sección 4.8). El clobazam (análisis independiente) representó una covariable significativa que causó que existiese la posibilidad de que aumentaran la somnolencia y GGT, y que se redujera la pérdida de apetito.

En CET

En pacientes con CET, no existe una relación exposición-respuesta basada en las variables de eficacia, ya que las dosis evaluadas se encuentran en el punto más alto de la relación de eficacia a la exposición. Sin embargo, se determinó una relación de eficacia a la exposición para el metabolito 7-OH-CBD en relación con el aumento de AST. No se identificaron otras relaciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas con las variables de seguridad para CBD o sus metabolitos.

Estudios de interacciones con medicamentos

Evaluación in vitro de interacciones de medicamentos
El cannabidiol es un sustrato de CYP3A4 CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7.
El cannabidiol tiene el potencial de inhibir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 e inducir CYP2B6 a concentraciones clínicamente relevantes.

El metabolito 7-COOH-CBD es un inhibidor de la actividad de UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A6 *in vitro* en concentraciones con significancia clínica (ver sección 4.5).

El cannabidiol y el metabolito 7-OH-CBD no interactúan con los transportadores de captación renales o hepáticos y, por tanto, no es probable que se produzcan interacciones entre medicamentos relevantes: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 y OATP1B3. El cannabidiol no es un sustrato ni un inhibidor de los transportadores de captación cerebral OATP1A2 y OATP2B1. *In vitro*, el cannabidiol y 7-OH-CBD no son sustratos ni inhibidores de Pgp/MDR1 transportadoras de salida, BCRP o BSEP. Los datos *in vivo* con everólimus muestran que el cannabidiol puede afectar a la salida mediada por Pgp de un sustrato de Pgp en el intestino (ver sección 4.5), pero el cannabidiol no inhibe ni induce CYP3A4 según un estudio con midazolam *in vivo*. El metabolito 7-COOH-CBD es un sustrato Pgp/MDR1 que puede inhibir BCRP, OATP1B3 y OAT3.

Evaluación in vivo de interacciones con medicamentos
Estudios de interacciones con FAEs
Las interacciones potenciales entre cannabidiol (750 mg dos veces al día en voluntarios sanos y 20 mg/kg/día en pacientes) y otros FAEs se investigaron en estudios de interacción farmacológica realizados en voluntarios sanos y en pacientes, así como en un análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas del fármaco procedentes de estudios controlados por placebo en el tratamiento de pacientes con SLG.

La combinación de cannabidiol con clobazam provocó un aumento de la exposición al metabolito activo N-desmetil-clobazam, sin efecto sobre los niveles de clobazam. Aunque la exposición a cannabidiol no se vio afectada de forma notable por el uso de clobazam, los niveles del metabolito activo 7-OH-CBD aumentaron por esta combinación. Por tanto, puede ser necesario realizar ajustes en la dosis de cannabidiol o de clobazam.

La administración conjunta de cannabidiol y everólimus provocó un aumento de la exposición de este último. Por tanto, puede ser necesario realizar ajustes en la dosis y llevar a cabo un seguimiento fármaco-terapéutico del everólimus si se utiliza de manera concomitante con el cannabidiol.

Las interacciones *in vivo* de clobazam, everólimus y otros FAEs concomitantes se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Interacciones de medicamentos entre cannabidiol y medicamentos antiepilépticos concomitantes

FAEs concomitantes	**Influencia de FAEs en cannabidiol**	**Influencia de cannabidiol en FAEs**
Clobazam	Sin efectos en los niveles de cannabidiol. La interacción da lugar a un aumento en la exposición del metabolito activo 7-OH-CBD en estudios en voluntarios sanos. [a]	Sin efectos en los niveles de clobazam. La interacción da lugar a un aumento aproximadamente de tres veces la exposición al metabolito N-desmetil-clobazam. [b]
Valproato	Sin efectos en CBD ni sus metabolitos.	Sin efectos en la exposición al ácido valpróico ni en la exposición al metabolito hepatotóxico putativo ácido 2-propil-4-pentenoico (4-ene-VPA).
Estiripentol	Sin efectos en los niveles de cannabidiol. La interacción da lugar a una reducción (aproximadamente del 30 %) de la concentración máxima y el ABC del metabolito activo 7-OH-CBD en los ensayos realizados en VS* y en pacientes con epilepsia.	La interacción da lugar a un aumento aproximadamente del 28 % en la $C_{máx}$ y de un 55 % en el ABC en un estudio en VS*, y a aumentos del 17 % en la $C_{máx}$y del 30 % en el ABC en los pacientes.
Everólimus	No se ha evaluado el efecto de everólimus en el cannabidiol.	La administración conjunta de cannabidiol (12,5 mg/kg, dos veces al día) y everólimus (5 mg) da lugar a que la exposición a everólimus sea, aproximadamente, 2,5 veces mayor para la $C_{máx}$. y el ABC en un estudio en VS*.

[a] Aumento medio del 47 % en ABC y del 73 % en la concentración máxima.
[b] Según la concentración máxima y el ABC.
* VS = voluntarios sanos

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis y carcinogénesis

En un estudio de carcinogénesis en ratones, la administración por vía oral de cannabidiol (0 [agua], 0 [vehículo], 30, 100, o 300 mg/kg/día) durante dos años aumentó la incidencia de adenomas hepatocelulares benignos en ratones macho en todas las dosis testadas, y en ratones hembra en la dosis testada más elevada. En la dosis más alta analizada, las exposiciones al cannabidiol en plasma (ABC) en ratones fueron aproximadamente tres veces superiores a la exposición anticipada en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 25 mg/kg/día.

En un estudio de carcinogénesis de 104 semanas realizado en ratas, la administración oral de cannabidiol (0 [agua], 0 [vehículo], 15, 50 y 150 mg/kg al día) aumentó la incidencia de hiperplasia focal de células de Leydig y de adenoma de células de Leydig a todos los niveles de dosis administrados a los machos. A la dosis más baja evaluada, las exposiciones plasmáticas (ABC) a cannabidiol fueron inferiores a una proporción de 1 respecto a la exposición plasmática clínica a la DMRH. Se produjo un caso de carcinoma de células de Leydig en un macho que recibió la dosis más alta evaluada, correspondiente a un nivel de exposición 10 veces superior a la exposición plasmática clínica a la DMRH. Por lo general, se considera que los tumores de células de Leydig en ratas tienen una relevancia limitada para los seres humanos.

En los estudios de genotoxicidad no se ha detectado actividad mutagénica o clastógena del cannabidiol o de los principales metabolitos humanos.

Toxicidad para la reproducción

Cannabidiol: No se observaron reacciones adversas para la fertilidad masculina o femenina, o la capacidad de reproducción de ratas sometidas a dosis de hasta 250 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces superiores a la dosis humana máxima recomendada de 25 mg/kg/día).

Cannabidiol: El estudio del desarrollo embriofetal realizado en conejos evaluaba dosis de 50, 80 o 125 mg/kg/día. El nivel de dosis de 125 mg/kg/día generó una disminución del peso corporal de los fetos y aumentó las variaciones estructurales de los fetos en relación con la toxicidad materna. Las exposiciones al cannabidiol en plasma materno a la concentración máxima sin efecto adverso observado (la NOAEL, por sus siglas en inglés) para la toxicidad del desarrollo embriofetal de los conejos fueron inferiores a las de los humanos tratados a la DMRH de 25 mg/kg/día.

Cannabidiol: En ratas, el estudio de desarrollo embriofetal evaluaba dosis de 75, 150 o 250 mg/kg/día. Se observó mortalidad embriofetal con la dosis más alta, sin efectos relacionados con el tratamiento en pérdidas de implantación con las dosis bajas y medias. La NOAEL se asoció con las exposiciones al cannabidiol en plasma materno (ABC) aproximadamente 13 veces más que la exposición anticipada en humanos a la DMRH de 25 mg/kg/día.

7-COOH-CBD: En ratas, un estudio de desarrollo embriofetal evaluó dosis de 25, 50 y 100 mg/kg/día de 7-COOH-CBD. Se observaron malformaciones y variaciones embriofetales con la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o del desarrollo relacionados con el fármaco. La dosis más alta sin efecto observado para la toxicidad embriofetal en ratas se asoció a exposiciones plasmáticas maternas de 7-COOH-CBD (ABC) aproximadamente 4 veces mayores que la exposición prevista en humanos con la DMRH de 25 mg/kg/día.

Cannabidiol: Se realizó un estudio del desarrollo prenatal y posnatal en ratas con dosis de 75, 150 o 250 mg/kg/día. Se observaron disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios de comportamiento (disminución de la actividad), y efectos adversos en el desarrollo del órgano reproductor masculino (testículos pequeños en la descendencia adulta) y la fertilidad en la descendencia con dosis ≥ 150 mg/kg/día. La NOAEL se asoció a niveles de exposición de cannabidiol en plasma materno aproximadamente 7 veces superiores que en humanos a la DMRH de 25 mg/kg/día.

7-COOH-CBD: Se realizó un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas con dosis de 20, 40 o 75 mg/kg/día de 7-COOH-CBD. La administración de estas dosis se toleró bien y no se observaron efectos adversos en las madres ni en las crías hasta la edad adulta. La dosis sin efecto observado para toxicidad del desarrollo pre y posnatal en ratas se asoció a exposiciones plasmáticas maternas de 7-COOH-CBD aproximadamente 7 veces superiores que en humanos con la DMRH de 25 mg/kg/día.

Toxicidad en crías

Cannabidiol: En crías de ratas, la administración de cannabidiol durante 10 semanas (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg/kg en 4-6 días de edad posnatal seguidas de dosis orales de 0, 100, 150 o 250 mg/kg en 7-77 días de edad posnatal) dio como resultado un aumento del peso corporal, un retraso de la maduración sexual masculina, efectos neuronales y de comportamiento, aumento de la densidad mineral ósea y vacuolización de hepatocitos. No se estableció ninguna dosis sin efecto observado. La dosis inferior que provocó toxicidad de desarrollo en crías de ratas (15 mg/kg subcutáneo 100 mg/kg por vía oral) se asoció con exposiciones al cannabidiol (ABC) aproximadamente 4 veces superiores que en humanos con la DMRH de 25 mg/kg/día.

En otro estudio, el cannabidiol se dosificó para crías de rata a partir del día de edad posnatal 4-21 (como inyección subcutánea) y a partir de la edad posnatal 22-50 (como inyección intravenosa). Se estableció una NOAEL de 15 mg/kg/día.

7-COOH-CBD: En crías de ratas, la administración subcutánea del metabolito 7-COOH-CBD (0, 20, 40 u 80 mg/kg/día) a los 4-6 días de edad posnatal, seguida de la administración oral mediante sonda a los 7-77 días de edad posnatal, durante un total de 10 semanas, provocó mortalidad, anomalías oftálmicas y una maduración sexual femenina acelerada a dosis ≥40 mg/kg/día, así como alteraciones neuroconductuales a largo plazo (aumento de la actividad locomotora, disminución de la habituación a la respuesta de sobresalto auditivo y de la inhibición previa al pulso, retraso en el aprendizaje en el laberinto) y deterioro de la función reproductiva (alteración del ciclo estral, disminución de la concentración de espermatozoides y aumento de los espermatozoides anormales; disminución de los índices de apareamiento, fertilidad y fecundidad; aumento de la pérdida preimplantatoria), disminución del peso cerebral y disminución de la densidad ósea a 80 mg/kg/día. La dosis sin efectos se estableció a 20 mg/kg/día, la cual está asociada a exposiciones (ABC) a 7-COOH-CBD aproximadamente equivalentes a las observadas en seres humanos con la dosis máxima recomendada (DMRH) de 25 mg/kg/día de cannabidiol.

Uso indebido

Los estudios sobre uso indebido realizados en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de otros cannabinoides incluyendo la generalización a delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce autoadministración en animales, lo que sugiere que no produce efectos adictivos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Aceite de sésamo refinado
Etanol anhidro
Sucralosa (E955)
Sabor a fresa (alcohol bencílico incluido)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Debe usarse en un plazo de 12 semanas desde la primera apertura del frasco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio color ámbar (tipo III) con un cierre de rosca de seguridad a prueba de niños y sellado (polipropileno).

Los siguientes tamaños de envases están disponibles para Epidyolex 100 mg/ml solución oral:

100 ml (frasco de 1 × 100 ml) con 2 jeringas para dosis de uso oral calibradas de 5 ml y 2 de 1 ml (émbolo de PEAD y cuerpo de Polipropileno) y dos adaptadores para el frasco (PEBD).

300 ml (frascos de 3 × 100 ml) con 2 jeringas para dosis de uso oral calibradas de 5 ml y 2 de 1 ml (émbolo de PEAD y cuerpo de Polipropileno) y tres adaptadores para el frasco (PEBD).

Las jeringas de 5 ml están graduadas en incrementos de 0,1 ml y las jeringas de 1 ml están graduadas en incrementos de 0,05 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se pueden utilizar sondas nasogástricas de silicona, con una longitud de entre 50 cm y 125 cm y un diámetro de entre 5 Fr y 12 Fr. No se deberán utilizar sondas nasogástricas de silicona de menos de 50 cm de largo o de 5 Fr de diámetro. Se pueden utilizar sondas gástricas de silicona con una longitud de entre 0,8 y 4 cm y un diámetro de entre 12 Fr y 24 Fr. No se deberán usar sondas de policloruro de vinilo ni de poliuretano.

Tras la administración, se deberá irrigar el tubo de administración intestinal con agua a temperatura ambiente al menos una vez. Si se van a administrar varios medicamentos, el tubo deberá irrigarse después de cada medicamento. Se recomienda que el volumen destinado a la irrigación sea aproximadamente 5 veces mayor que el volumen para el cebado de la sonda (con un mínimo de 3 ml para las sondas más cortas/estrechas y hasta un máximo de 20 ml para las más largas/anchas). Es posible que sea necesario modificar el volumen destinado a la irrigación en pacientes con restricciones de líquidos.

Las sondas intestinales con conectores ENFit® requieren el uso de adaptadores de frasco y jeringuillas compatibles con este tipo de conectores. Para maximizar la precisión de la dosis, deberán utilizarse jeringuillas de 1 ml en dosis de ≤ 1 ml.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/septiembre/2019
Fecha de la última renovación: 26/julio/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos, https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Solución oral – Envase de cartón que contiene 100 ml (1 frasco de 100 ml) de solución oral

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epidyolex 100 mg/ml solución oral
cannabidiol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 100 mg de cannabidiol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aceite de sésamo refinado, etanol y componentes que le aportan sabor a fresa (alcohol bencílico incluido).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral
Un frasco de 100 ml
Dos jeringas para uso oral de 1 ml con adaptador para el frasco
Dos jeringas para uso oral de 5 ml con adaptador para el frasco

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar la parte sin utilizar 12 semanas después de la primera apertura.
Fecha de la primera apertura:

____/_____/_____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1389/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

epidyolex

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Solución oral – Envase de cartón que contiene 300 ml (3 frascos de 100 ml) solución oral

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epidyolex 100 mg/ml solución oral
cannabidiol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 100 mg de cannabidiol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aceite de sésamo refinado, etanol y componentes que le aportan sabor a fresa (alcohol bencílico incluido).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral
3 frascos de 100 ml
Dos jeringas para uso oral de 1 ml con adaptador para el frasco
Dos jeringas para uso oral de 5 ml con dos adaptadores para el frasco

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar la parte sin utilizar 12 semanas después de la primera apertura.
Fecha de la primera apertura:

____/_____/_____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1389/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

epidyolex

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epidyolex 100 mg/ml solución oral
cannabidiol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 100 mg de cannabidiol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aceite de sésamo refinado, etanol y componentes que le aportan sabor a fresa (alcohol bencílico incluido).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Desechar la parte sin utilizar 12 semanas después de la primera apertura.
Fecha de la primera apertura:
____/_____/_____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1389/001 (envase de 1 frasco de 100 ml)
EU/1/19/1389/002 (envase de 3 frascos de 100 ml)

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Epidyolex 100 mg/ml solución oral
cannabidiol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted o para el paciente.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Epidyolex y para qué se utiliza
2. Qué necesitan saber usted o el paciente antes de empezar a tomar Epidyolex
3. Cómo usted o el paciente deben tomar Epidyolex
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Epidyolex
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Epidyolex y para qué se utiliza

Epidyolex contiene cannabidiol, un medicamento que puede usarse para tratar la epilepsia, que es una enfermedad que provoca crisis o convulsiones.

Epidyolex se usa en combinación con clobazam o con clobazam y otros medicamentos antiepilépticos para tratar crisis que se producen debido a dos enfermedades raras, el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. Puede usarse en adultos, en adolescentes y en niños a partir de los 2 años.

Epidyolex también se usa junto con otros medicamentos antiepilépticos para tratar las crisis asociadas a una enfermedad genética llamada complejo de esclerosis tuberosa (CET). Puede emplearse en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

2. Qué necesitan saber usted o su paciente antes de empezar a tomar Epidyolex

No tome Epidyolex
- si es alérgico al cannabidiol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su médico determina que sus análisis hepáticos de sangre presentan anomalías.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Epidyolex o durante el tratamiento si:
- presenta o ha presentado problemas hepáticos, ya que su médico podría necesitar cambiar la dosis de Epidyolex o podría decidir que Epidyolex no es apropiado para usted.
  Su médico podría realizarle análisis de sangre para examinarle el hígado antes de empezar a tomar este medicamento o durante el tratamiento, ya que Epidyolex puede provocar problemas hepáticos. Si su hígado no funciona de la manera adecuada, podría ser necesario interrumpir el tratamiento.

- advierte cambios inusuales en su estado de ánimo o su comportamiento, o si tiene pensamientos que le mueven a autolesionarse o hacia el suicidio. **Póngase en contacto con su médico o diríjase a un hospital de inmediato** (ver sección 4).
- Epidyolex puede provocar somnolencia. No conduzca, ni utilice máquinas y no participe en actividades que requieran que esté alerta y que disponga de un control adecuado de su cuerpo, como montar en bicicleta, hasta que sepa cómo le afecta Epidyolex.
- deja de tomar Epidyolex de forma repentina (ver sección 3).
- sufre crisis con mayor frecuencia o sufre una crisis grave mientras toma Epidyolex. **Póngase en contacto con su médico o diríjase a un hospital de inmediato.**
- sufre una pérdida de peso o no es capaz de ganar peso. Su médico le realizará un control de peso y valorará la continuidad del tratamiento con Epidyolex.

Niños y adolescentes
Epidyolex no está recomendado en niños menores de 2 años.

Otros medicamentos y Epidyolex
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Tomar Epidyolex con otros medicamentos determinados puede provocar efectos adversos, puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos o puede afectar al funcionamiento de Epidyolex. No empiece o interrumpa su tratamiento con otros medicamentos sin consultárselo a su médico o farmacéutico.
Indique a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que podría ser necesario ajustar su dosis:
- otros medicamentos para la epilepsia, como carbamazepina, clobazam, lorazepam, estiripentol y valproato que se usen para tratar las crisis;
- otros medicamentos para el tratamiento del CET, incluidos everólimus y tacrólimus
- medicamentos utilizados para tratar el reflujo gastroesofágico (ardor de estómago o regurgitación ácida), como omeprazol;
- mitotano (medicamento utilizado para tratar tumores situados en la glándula suprarrenal);
- morfina o diflunisal (medicamentos utilizados para tratar el dolor);
- efavirenz (medicamento utilizado para tratar el VIH/SIDA);
- teofilina (medicamento utilizado para tratar el asma);
- cafeína (medicamento para bebés que necesitan ayuda para respirar);
- propofol (anestésico usado para las personas sometidas a cirugía);
- simvastatina, fenofibrato, gemfibrozilo (medicamentos utilizados para reducir el colesterol/lípidos);
- enzalutamida (medicamento utilizado para tratar el cáncer de próstata);
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento de fitoterapia utilizado para tratar problemas de ansiedad leves;
- medicamentos para tratar infecciones bacterianas, como rifampicina, claritromicina y eritromicina.

Uso de Epidyolex con alimentos
Tome siempre Epidyolex de acuerdo con las instrucciones provistas por su médico y de forma consistente con o sin alimentos, incluidas las comidas cetógenas (como las dietas cetogénicas). Si toma Epidyolex con alimentos, debe mantener una alimentación similar, si es posible. (Ver también la sección 3: Cómo tomar Epidyolex.)

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar Epidyolex durante su embarazo a menos que el médico decida que los beneficios superan a los posibles riesgos. No debe dar el pecho mientras toma Epidyolex, ya que es posible que Epidyolex esté presente en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Consulte a su médico sobre la conducción, el uso de máquinas o cuando los niños realicen actividades como montar en bicicleta u otros deportes, ya que usted o el paciente podría sentir somnolencia tras tomar el medicamento.
No conduzca, no use maquinaria y no participe en actividades que requieran que esté alerta y que disponga de un control adecuado de su cuerpo hasta que se determine que su capacidad para realizar dichas actividades no se ve afectada.

Epidyolex contiene aceite de sésamo, alcohol (etanol) y componentes que le aportan sabor a fresa (alcohol bencílico incluido).
Epidyolex contiene aceite de sésamo refinado, que raramente puede producir reacciones alérgicas graves.

Cada ml de Epidyolex contiene 79 mg de etanol, lo que equivale a un 10 % v/v de etanol anhidro, es decir, hasta 691,3 ml de etanol por dosis única máxima de Epidyolex (12,5 mg/kg) para un adulto de 70 kg de peso (9,9 mg de etanol/kg). Para un adulto de 70 kg de peso, esto equivale a 17 mililitros (ml) de cerveza o 7 ml de vino por cada dosis. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Este medicamento contiene 0,0003 mg/ml de alcohol bencílico, que equivale a 0,0026 mg por cada dosis máxima de Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg por dosis para un adulto de 70 kg de peso). El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños (menores de 3 años de edad), a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (denominados “acidosis metabólica”).

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (denominados “acidosis metabólica”).

3. Cómo deben tomar Epidyolex usted o su paciente

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Epidyolex es una solución oral (un líquido que debe ingerirse). Su médico o farmacéutico le indicarán qué cantidad de Epidyolex (número de ml) debe tomar al día, cuántas veces al día debe tomarlo y qué jeringa debe usar para su dosis (1 ml o 5 ml).

Su médico calculará la dosis de acuerdo con su peso corporal. Podría empezar el tratamiento con una dosis baja que su médico aumentará de forma gradual con el tiempo. Póngase en contacto con su médico si no está seguro de su dosis o si cree que podría necesitar que esta se modificase.

Tomar Epidyolex con alimentos puede aumentar la cantidad de medicamento que asimila su cuerpo. Debe intentar, en la medida de lo posible, tomar Epidyolex de forma constante con o sin alimentos, y de acuerdo con su rutina diaria para que consiga el mismo efecto cada vez. Si toma Epidyolex con alimentos, debe ingerir un tipo de alimentos similar (por ejemplo, con un contenido en grasas similar), si es posible.

Si es necesario, Epidyolex se puede administrar mediante una sonda nasogástrica o de gastrostomía. Su médico le deberá proporcionar indicaciones al respecto. Consulte a su médico o farmacéutico si no tiene claro cómo hacerlo.

Indique a su médico si tiene problemas hepáticos, ya que podría ser necesario que su médico ajustase la dosis.

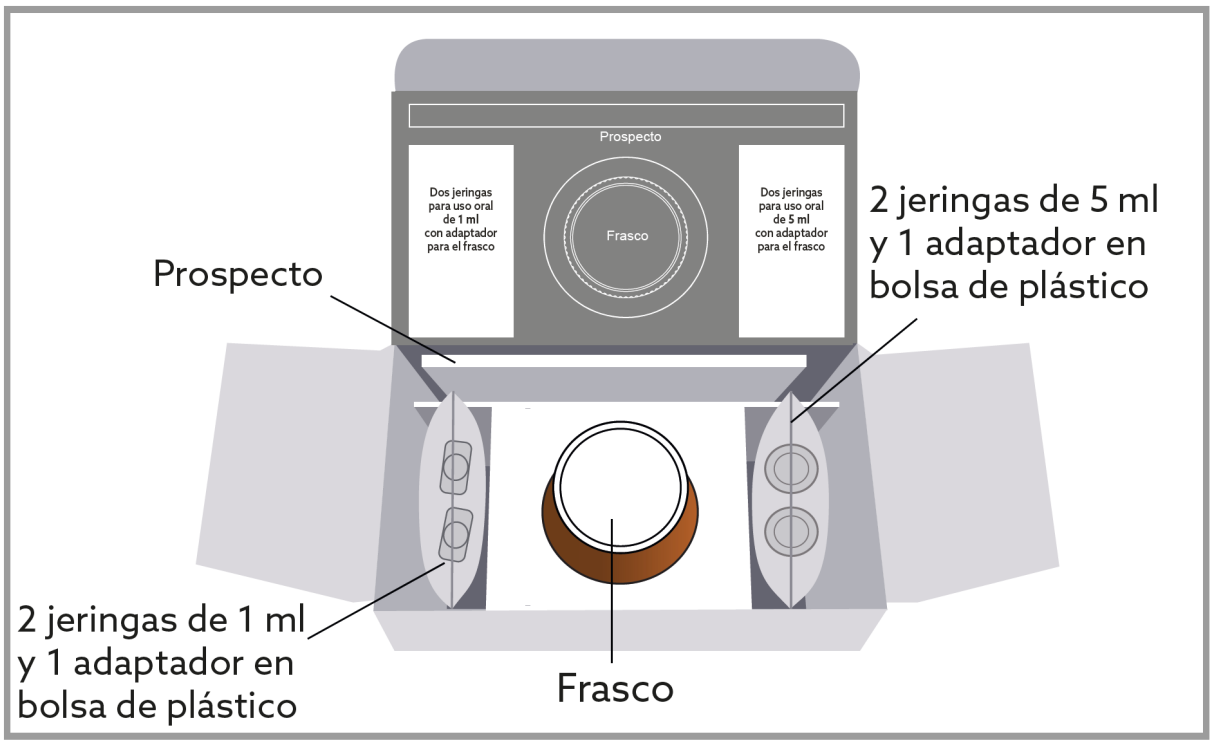
No reduzca la dosis ni interrumpa el tratamiento de este medicamento a no ser que se lo indique su médico.

Instrucciones para el uso por vía oral de Epidyolex

El envase de 1 frasco contiene los siguientes elementos:
- frasco de solución oral de Epidyolex
- una bolsa de plástico con dos jeringas para uso oral de 1 ml y un adaptador para el frasco
- una bolsa de plástico con dos jeringas para uso oral de 5 ml y un adaptador para el frasco

El envase de 3 frascos contiene los siguientes elementos:
- tres frascos de solución oral de Epidyolex
- una bolsa de plástico con dos jeringas para uso oral de 1 ml y un adaptador para el frasco
- una bolsa de plástico con dos jeringas para uso oral de 5 ml y dos adaptadores para el frasco

En el envase se incluye una jeringa de recambio de cada tamaño en caso de que la primera se dañe o se pierda. Para el envase de tres frascos, se necesitan los tres adaptadores de ambos envases de jeringa.



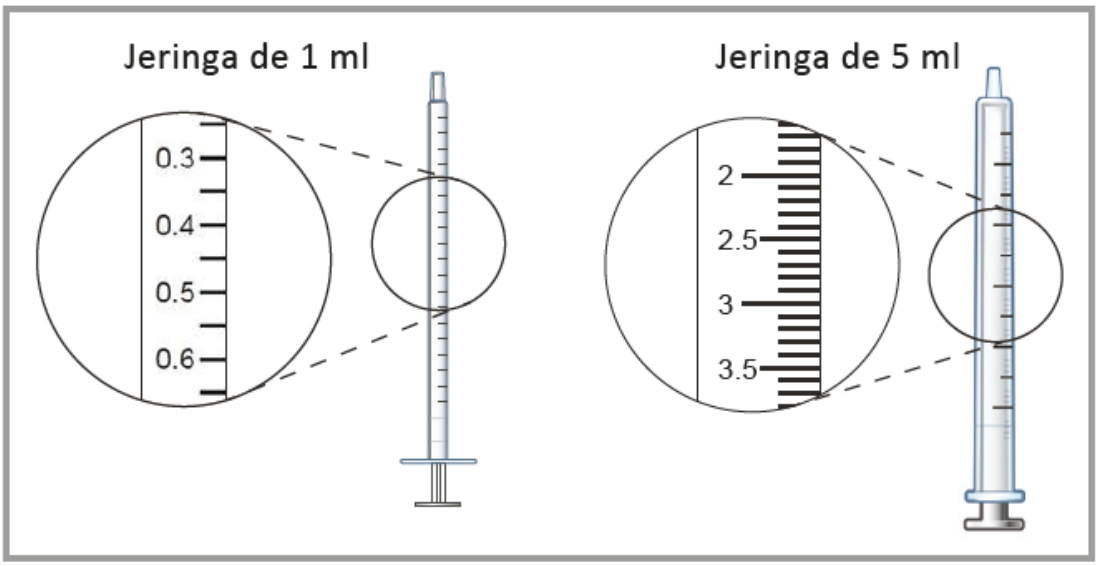
La imagen anterior es exclusivamente para fines ilustrativos.

1. Abra la bolsa que contiene la jeringa para uso oral correcta para medir su dosis.

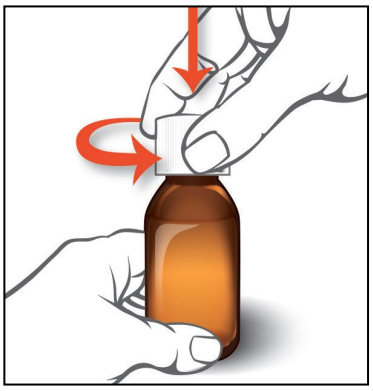
   - Si su dosis es de **1 ml (100 mg) o menos**, usará la jeringa más pequeña de 1 ml.
   - Si su dosis es de **más de 1 ml (100 mg)**, usará la jeringa más grande de 5 ml.

   - Si su dosis es de **más de 5 ml (500 mg)**, tendrá que usar la jeringa más grande de 5 ml más de una vez. En este caso, realice un seguimiento detallado del número de ocasiones que llena la jeringa (por ejemplo, marcando cada dosis de 5 ml de forma respectiva) para que se tome la dosis adecuada.

Es importante que use la jeringa para uso oral correcta para medir su dosis. Su médico o farmacéutico le indicarán qué jeringa debe usar en función de la dosis que se le haya prescrito. De acuerdo con las instrucciones del médico o farmacéutico, la bolsa que contiene las otras jeringas y se debería desechar el adaptador del pack a menos que su médico o farmacéutico le indique que conserve las dos jeringas hasta alcanzar la dosis final. Si le recetan un envase de 3 frascos se deben conservar los tres adaptadores.

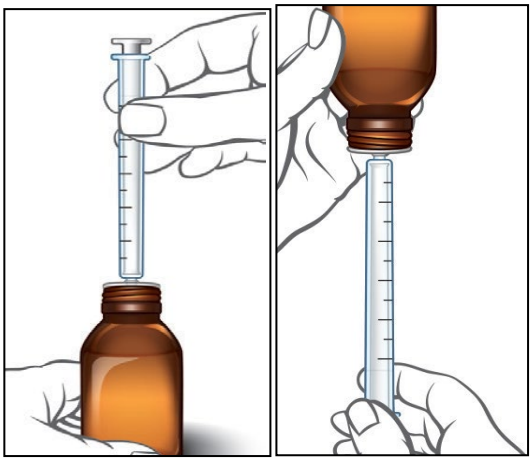


2. Retire el cierre de seguridad a prueba de niños del frasco presionándolo hacia abajo mientras lo gira hacia la izquierda.



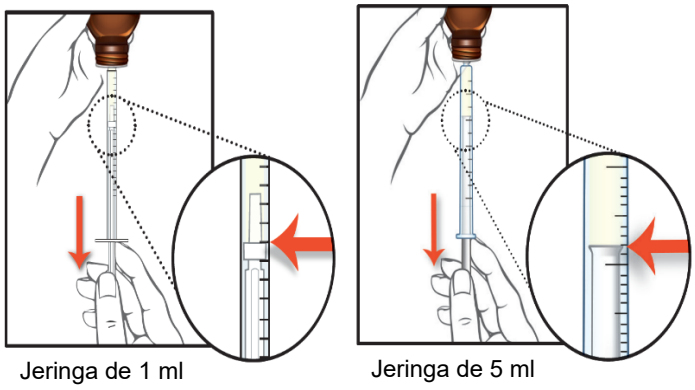
3. Introduzca el adaptador para el frasco con firmeza en el cuello del frasco y asegúrese de haberlo insertado por completo. El adaptador podría salirse y provocar la asfixia si no se inserta por completo.

4. Introduzca la punta de la jeringa para uso oral correcta por completo en el adaptador para el frasco y, con la jeringa de uso oral colocada, dé la vuelta al frasco.

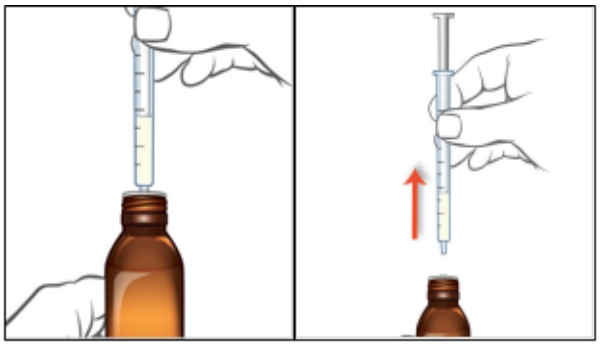


5. Tire del émbolo de la jeringa despacio para extraer el volumen necesario (número de ml) de la solución en la jeringa. Alinee al extremo del émbolo con la marca de volumen prescrita requerida, como se muestra en la imagen de al lado.

   Si hubiera alguna burbuja dentro de la jeringa, devuelva el líquido al frasco manteniéndolo del revés y repita el paso 5 hasta deshacerse de la burbuja.

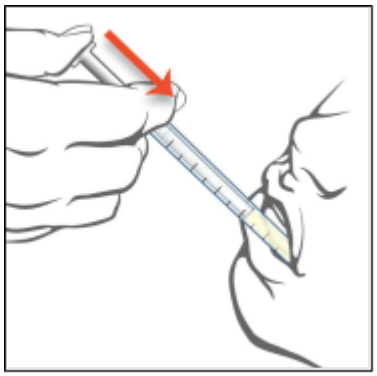


6. Vuelva a colocar el frasco en su posición original y retire la jeringa para uso oral con cuidado del adaptador.



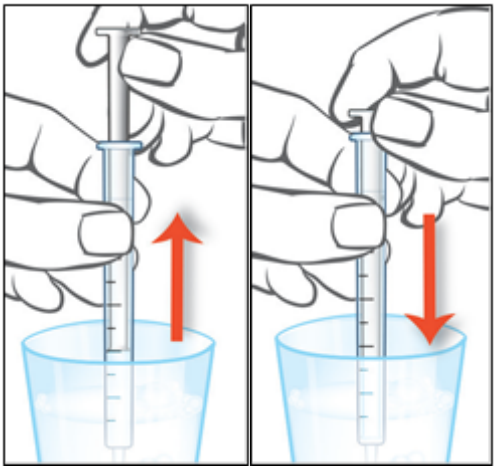
7. Introdúzcase la jeringa para uso oral por la parte interior del pómulo y presione el émbolo con suavidad para expulsar el medicamento. No presione el émbolo con fuerza ni apunte el medicamento hacia la parte posterior de la boca o la garganta.

   Si la dosis es superior a 5 ml, repita los pasos comprendidos entre los números 4 y 7 para tomar la dosis restante con la jeringa para uso oral de 5 ml.



8. Vuelva a colocar el tapón con cierre de seguridad a prueba de niños en el frasco con firmeza girándolo hacia la derecha; no necesita retirar el adaptador para el frasco, ya que el tapón puede colocarse por encima de éste.

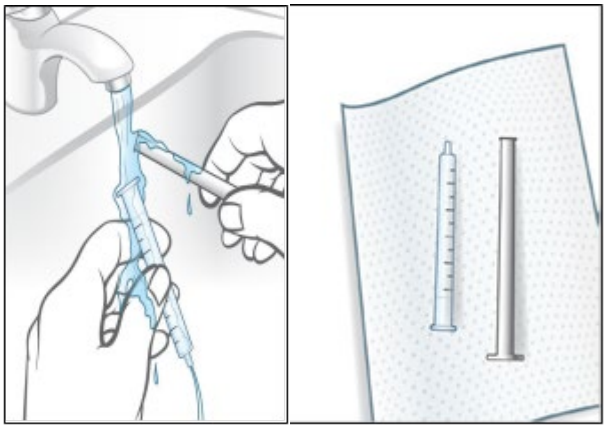
9. Llene un vaso con agua caliente con jabón y limpie la jeringa para uso oral extrayendo y expulsando el agua con el émbolo.



10. Retire el émbolo del cuerpo de la jeringa y enjuague ambas piezas con agua del grifo. No introduzca la jeringa para uso oral en el lavavajillas.

    Sacuda el agua de las piezas y deje que se sequen al aire hasta su próximo uso. Asegúrese de que la jeringa para uso oral esté completamente seca antes de su próximo uso; de no ser así y en caso de que entrara agua en el frasco, esto podría hacer que la solución se viera turbia.

    Si la solución del frasco se ha vuelto turbia, esto no cambiará su eficacia. Siga usando el medicamento de la forma habitual.



Si usted o el paciente toman más Epidyolex del que deben
En caso de haber tomado más Epidyolex del que debería, consulte a su médico o farmacéutico de forma inmediata, o póngase en contacto con el área de urgencias del hospital más cercano y lleve consigo el medicamento.
Entre los signos que indican haber tomado más Epidyolex del debido se encuentran la diarrea y la somnolencia.
Si usted o el paciente olvidaron tomar Epidyolex
Si olvidó tomar una dosis, no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis cuando la tenga programada. Si olvida varias dosis, consulte a su médico sobre qué dosis debería tomar.
Si usted o el paciente interrumpieron el tratamiento con Epidyolex
No reduzca la dosis ni interrumpa el tratamiento con Epidyolex sin antes consultarlo con su médico. Suspender este tratamiento de forma abrupta puede aumentar sus convulsiones. El médico le explicará cómo interrumpir el tratamiento con Epidyolex de forma gradual.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden resultar **muy graves**:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas):

- En pacientes tratados con Epidyolex se ha informado de niveles elevados de enzimas hepáticas (aumentos de las transaminasas) observados en los análisis de sangre, lo que puede ser un signo de lesión hepática.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Las personas que toman este medicamento pueden tener pensamientos que le muevan a autolesionarse o hacia el suicidio. Si experimenta estos pensamientos en algún momento, póngase en contacto con su médico.

Podría experimentar los siguientes efectos adversos con este medicamento. Indique a su médico si advierte alguno de los siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- somnolencia
- diarrea
- disminución del apetito
- fiebre
- vómitos
- cansancio

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas):

- convulsiones
- presentar mal carácter (irritable, agresivo)
- erupción cutánea
- falta de energía
- tos
- neumonía
- pérdida de peso
- sensación de malestar
- infección urinaria

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Epidyolex

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Si le queda solución en el frasco más de 12 semanas después de abrirlo por primera vez, no debe usarla.

Este medicamento no necesita condiciones de conservación especiales.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse del medicamento que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Epidyolex
- El principio activo es cannabidiol. Cada ml de solución oral contiene 100 mg de cannabidiol.
- Los demás componentes son aceite de sésamo refinado, etanol anhidro, sucralosa y sabor a fresa (alcohol bencílico incluido) (ver sección 2).

Aspecto de Epidyolex y contenido del envase
Epidyolex es una solución oral transparente y entre incolora y amarilla. Se suministra en un frasco de vidrio color ámbar que presenta un cierre de rosca de seguridad a prueba de niños.

Los siguientes tamaños de envases están disponibles para Epidyolex:

100 ml (1 frasco de 100 ml) con 2 jeringas para dosis de uso oral calibradas de 5 ml, 2 de 1 ml y dos adaptadores para el frasco.

300 ml (3 frascos de 100 ml) con 2 jeringas para dosis de uso oral calibradas de 5 ml, 2 de 1 ml y tres adaptadores para el frasco.

Las jeringas de 5 ml están graduadas en incrementos de 0,1 ml y las jeringas de 1 ml presentan incrementos de 0,05 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irlanda
Tel: +353 1 968 1631
Correo electrónico: medinfo-int@jazzpharma.com

Responsable de la fabricación

Jazz Pharmaceuticals Netherlands B.V.,
Stationsplein 13A, 3818 LE, Amersfoort
Países Bajos
Correo electrónico: medinfo-int@jazzpharma.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.