

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Epidyolex 100 mg/ml, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre de solution buvable contient 100 mg de cannabidiol.

Excipients à effet notoire

1 ml de solution contient :

79 mg d'éthanol anhydre

736 mg d'huile de sésame raffinée

0,0003 mg d'alcool benzylique

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution limpide incolore à jaune

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Epidyolex est indiqué dans le traitement adjuvant des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD) en association avec du clobazam, chez les patients de 2 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Epidyolex doit être instauré sous la surveillance de médecins expérimentés dans le traitement de l'épilepsie.

Posologie

La dose initiale recommandée de cannabidiol est de 2,5 mg/kg en deux prises par jour (5 mg/kg/jour) pendant une semaine. Au bout d'une semaine, la dose doit être augmentée à une dose d'entretien de 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour). Selon la réponse clinique et la tolérance individuelles, chaque dose pourra être augmentée chaque semaine par paliers de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour) jusqu'à une dose maximale recommandée de 10 mg/kg deux fois par jour (20 mg/kg/jour).

Toute augmentation de dose supérieure à 10 mg/kg/jour, jusqu'à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg/jour, doit être réalisée selon le bénéfice et le risque individuels et en vertu du protocole de surveillance (voir rubrique 4.4).

Chaque boîte d'Epidyolex est fournie avec :

- Deux seringues de 1 ml avec graduations de 0,05 ml (chaque palier de 0,05 ml correspond à 5 mg de cannabidiol)
- Deux seringues de 5 ml avec graduations de 0,1 ml (chaque palier de 0,1 ml correspond à 10 mg de cannabidiol)

Si la dose calculée est de 100 mg (1 ml) ou moins, la plus petite seringue de 1 ml devra être utilisée.
Si la dose calculée est supérieure à 100 mg (1 ml), la plus grande seringue de 5 ml devra être utilisée.

La dose calculée doit être arrondie au palier le plus proche.

Arrêt du traitement

Si le traitement par cannabidiol doit être interrompu, la dose devra être diminuée progressivement. Dans les essais cliniques, l'arrêt du traitement par cannabidiol consistait à diminuer la dose d'environ 10 % par jour pendant 10 jours (voir rubrique 4.4). Une diminution plus lente ou plus rapide de la dose peut être requise, selon l'indication clinique, à la discrétion du prescripteur.

Oubli de doses

En cas d'oubli d'une ou plusieurs doses, les doses oubliées ne doivent pas être compensées. L'administration se poursuivra selon le calendrier d'administration habituel. En cas d'oubli de doses pendant plus de 7 jours, une ré-adaptation posologique à la dose thérapeutique sera nécessaire.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

La sécurité et l'efficacité de cannabidiol chez les patients de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

En règle générale, la sélection de la dose chez un patient âgé se fera avec prudence, en commençant habituellement par l'intervalle de dose la plus faible en tenant compte de la fréquence plus élevée d'atteinte hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que des maladies concurrentes ou des traitements concomitants (voir rubriques 4.4, « Atteinte hépatocellulaire » et 5.2).

Insuffisance rénale

Le cannabidiol peut être administré à des patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère sans adaptation de la dose (voir rubrique 5.2). Il n'y a pas d'expérience chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale. On ne sait pas si cannabidiol est dialysable.

Insuffisance hépatique

Le cannabidiol ne requiert aucune adaptation posologique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A).

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C). Une dose initiale plus faible est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'adaptation posologique doit être réalisée selon les instructions contenues dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Adaptations posologiques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère

Insuffisance hépatique	Dose initiale	Dose d'entretien	Dose maximale recommandée
Modérée	1,25 mg/kg deux fois par jour (2,5 mg/kg/jour)	2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)	5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)
Sévère	0,5 mg/kg deux fois par jour (1 mg/kg/jour)	1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour)	2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour)*

*Des doses plus élevées de cannabidiol peuvent être envisagées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de cannabidiol chez les enfants de moins de 6 mois.

La sécurité et l'efficacité de cannabidiol chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Adaptations posologiques d'autres médicaments utilisés en association avec cannabidiol

Un médecin expérimenté dans le traitement des patients sous anti-épileptiques (AE) concomitants évaluera la nécessité d'adaptations posologiques spécifiques de cannabidiol ou du(des) médicament(s) concomitant(s) pour prendre en charge les éventuelles interactions médicamenteuses (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Mode d'administration

Voie orale

L'alimentation peut augmenter les niveaux de cannabidiol ; par conséquent, il doit être pris dans les mêmes conditions, avec ou sans aliments, y compris en cas de régime cétogène (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'huile de sésame ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les patients présentant une augmentation des transaminases à plus de 3 fois la limite supérieure normale (LSN) et de la bilirubine à plus de 2 fois la LSN (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Atteinte hépatocellulaire

Le cannabidiol entraîne des élévations liées à la dose des transaminases hépatiques (alanine aminotransférase [ALAT] et/ou aspartate aminotransférase [ASAT]) (voir rubrique 4.8). Les élévations surviennent généralement dans les deux mois suivant l'instauration du traitement ; cependant, des cas ont été observés jusqu'à 18 mois après l'instauration du traitement, en particulier chez les patients prenant du valproate en concomitance.

Dans les essais cliniques, la plupart des élévations de l'ALAT survenaient chez les patients prenant du valproate en concomitance. L'utilisation concomitante de clobazam a également augmenté l'incidence des élévations des transaminases bien que dans une moindre mesure que le valproate. L'adaptation de la dose de valproate ou l'arrêt du traitement ou l'adaptation de la dose de clobazam doit être envisagée en présence d'élévations des transaminases.

Les élévations des transaminases disparaissaient avec l'interruption de cannabidiol ou la réduction de la dose de cannabidiol et/ou du valproate concomitant dans environ deux tiers des cas. Dans environ un tiers des cas, les élévations des transaminases disparaissaient pendant le traitement par cannabidiol, sans réduction de la dose.

Les patients avec des taux de transaminases initiaux supérieurs à la LSN présentaient une incidence plus élevée des élévations de transaminases pendant le traitement par cannabidiol. Chez certains patients, un effet synergique du traitement concomitant par valproate sur les transaminases initiales augmentées a entraîné un risque majoré d'élévations des transaminases.

Dans une étude non contrôlée menée dans une indication autre que l'épilepsie, deux patients âgés ont développé des élévations des taux de phosphatase alcaline supérieures à deux fois la LSN ainsi que des élévations des transaminases. Les élévations ont disparu après l'interruption du traitement par cannabidiol.

Surveillance

En règle générale, les élévations des transaminases supérieures à trois fois la LSN en présence d'une bilirubine augmentée sans autre explication représentent un facteur prédictif important d'atteinte hépatique sévère. L'identification précoce des élévations des transaminases peut réduire le risque d'événement indésirable grave. Les patients avec des taux de transaminases initiaux supérieurs à trois fois la LSN ou des élévations de la bilirubine supérieures à deux fois la LSN doivent être évalués avant l'instauration du traitement par cannabidiol.

Avant l'instauration du traitement par cannabidiol, les taux sériques de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale doivent être contrôlés.

Surveillance systématique

Les taux sériques de transaminases et de bilirubine totale doivent être contrôlés 1 mois, 3 mois et 6 mois après l'instauration du traitement par cannabidiol, et périodiquement par la suite ou selon l'indication clinique.

En cas de modification de la dose de cannabidiol supérieure à 10 mg/kg/jour ou tout changement de médicament (modification de la dose ou ajout) connu pour toucher le foie, ce programme de surveillance devra être repris.

Surveillance intensifiée :

Les patients présentant des élévations initiales de l'ALAT ou de l'ASAT et les patients qui prennent du valproate doivent faire l'objet d'un dosage des taux sériques de transaminases et de bilirubine totale à 2 semaines, 1 mois, 2 mois, 3 mois et 6 mois après l'instauration du traitement par cannabidiol, et régulièrement par la suite ou selon l'indication clinique. En cas de modification de la dose de cannabidiol supérieure à 10 mg/kg/jour ou tout changement de médicament (modification de la dose ou ajout) connu pour toucher le foie, ce programme de surveillance devra être repris.

Si un patient développe des signes ou des symptômes cliniques évoquant une atteinte hépatique, les taux sériques de transaminases et de bilirubine totale doivent être mesurés rapidement et le traitement par cannabidiol suspendu ou interrompu définitivement, au besoin. Le traitement par cannabidiol doit être interrompu chez les patients présentant des élévations des taux de transaminases supérieures à 3 fois la LSN et des taux de bilirubine supérieures à 2 fois la LSN. Il doit également être interrompu chez les patients présentant des élévations prolongées des transaminases supérieures à 5 fois la LSN. Les autres causes possibles doivent être explorées chez les patients présentant des élévations prolongées des transaminases sériques. Une adaptation de la dose des médicaments concomitants connus pour toucher le foie doit être envisagée (par ex. valproate et clobazam) (voir rubrique 4.5).

Somnolence et sédation

Le cannabidiol peut provoquer somnolence et sédation, qui apparaissent le plus souvent en début de traitement et peuvent se dissiper à la poursuite du traitement. L'incidence était plus élevée chez les

patients prenant du clobazam en concomitance (voir rubriques 4.5 et 4.8). Les autres déprimeurs du SNC, y compris l'alcool, peuvent potentialiser l'effet de somnolence et de sédation.

Augmentation de la fréquence des convulsions

À l'instar des autres AE, une augmentation cliniquement significative de la fréquence des convulsions peut apparaître pendant le traitement par cannabidiol ; cela peut nécessiter un ajustement de la dose de cannabidiol et/ou des AE concomitants, ou l'interruption du traitement par cannabidiol dans l'éventualité où le rapport bénéfice/risque serait négatif. Dans les essais cliniques de phase 3, la fréquence observée de status epilepticus était similaire entre les groupes cannabidiol et placebo.

Comportements et idées suicidaires

Des comportements et des idées suicidaires ont été rapportés chez les patients sous traitement AE dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés contre placebo avec des antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque de comportements et d'idées suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru pour cannabidiol.

Les patients doivent être surveillés en vue de déceler d'éventuels signes de comportements et d'idées suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients et les soignants des patients doivent être invités à consulter un médecin si des signes de comportements et d'idées suicidaires venaient à apparaître.

Éthanol contenu dans la solution

Un millilitre d'Epidyolex contient 79 mg d'éthanol. La dose unique maximale recommandée d'Epidyolex (10 mg/kg) augmentera la concentration en éthanol dans l'organisme d'environ 13 mg/l. Pour un adulte pesant 70 kg, cela équivaut à 14 millilitres (ml) de bière ou 6 ml de vin par dose.

Les effets de l'alcool chez les enfants de moins de 6 ans peuvent inclure somnolence, changements du comportement et altération de la faculté à se concentrer et à participer aux activités scolaires.

La teneur en alcool doit être prise en compte pendant la grossesse et dans les groupes à haut risque tels que les patients atteints d'une maladie hépatique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C19

Les puissants inducteurs du CYP3A4, tels que carbamazépine, enzalutamide, mitotane, millepertuis et/ou les puissants inducteurs du CYP2C19, tels que rifampine, administrés en concomitance avec cannabidiol peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de cannabidiol et réduire l'efficacité de cannabidiol. Une adaptation de la dose peut être nécessaire.

Inhibiteurs de l'UGT

Le cannabidiol est un substrat de l'UGT1A7, l'UGT1A9 et l'UGT2B7. Aucune étude formelle des interactions médicamenteuses n'a été menée avec cannabidiol en association avec des inhibiteurs de l'UGT, c'est pourquoi la coadministration de médicaments connus pour inhiber ces UGT devra se faire avec prudence. Une diminution de la dose de cannabidiol et/ou de l'inhibiteur peut être nécessaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance.

Traitements antiépileptiques concomitants

La pharmacocinétique de cannabidiol est complexe et peut provoquer des interactions avec les traitements AE concomitants du patient. Le traitement par cannabidiol et/ou par AE concomitant doit être ajusté sous surveillance médicale régulière et le patient doit être suivi en vue de détecter

d'éventuels effets indésirables médicamenteux. En outre, une surveillance des concentrations plasmatiques doit être envisagée.

Le potentiel d'interactions médicamenteuses avec d'autres AE concomitants a été évalué chez des volontaires sains et des patients épileptiques avec le clobazam, le valproate et le stiripentol. Bien qu'aucune étude formelle des interactions médicamenteuses n'ait été menée pour les autres AE, la phénytoïne et la lamotrigine sont considérées sur la base de données *in vitro*.

Clobazam

La co-administration de cannabidiol et de clobazam induit des interactions PK bi-directionnelles. D'après une étude menée sur des volontaires sains, des niveaux élevés (3 à 4 fois plus élevés) de N-desméthylclobazam (un métabolite actif du clobazam) peuvent apparaître en cas d'association au cannabidiol, probablement en raison de l'inhibition du CYP2C19. Par ailleurs, il y avait une exposition accrue au 7-hydroxy-cannabidiol (7-OH-CBD ; un métabolite actif du cannabidiol), dont l'aire sous la courbe (ASC) plasmatique a augmenté de 47 % (voir rubrique 5.2). Des niveaux systémiques élevés de ces substances actives peuvent engendrer des effets pharmacologiques accrus et une augmentation des effets indésirables médicamenteux. L'utilisation concomitante de cannabidiol et de clobazam augmente l'incidence de la somnolence et de la sédation comparativement au placebo (voir rubriques 4.4 et 4.8). Une diminution de la dose de clobazam doit être envisagée en présence d'une somnolence ou d'une sédation pendant la co-administration de clobazam et de cannabidiol.

Valproate

L'utilisation concomitante de cannabidiol et de valproate augmente l'incidence des élévations des transaminases (voir rubrique 4.4). En présence d'élévations significatives des transaminases, la dose de cannabidiol et/ou de valproate concomitant doit être diminuée ou interrompue chez tous les patients jusqu'au rétablissement des élévations des transaminases (voir rubrique 4.4). Les données sont insuffisantes pour estimer le risque d'administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques et de cannabidiol (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de cannabidiol et de valproate augmente l'incidence des diarrhées et de la baisse de l'appétit. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu.

Stiripentol

L'administration concomitante de cannabidiol et de stiripentol a entraîné une légère augmentation des niveaux de stiripentol – de l'ordre de 28 % pour la C_{max} et 55 % pour l'ASC. La pertinence clinique de ce phénomène n'est pas connue, mais le patient doit rester sous surveillance rigoureuse en vue de détecter d'éventuels effets indésirables médicamenteux.

Phénytoïne

L'exposition à la phénytoïne peut être augmentée en cas de co-administration avec cannabidiol car la phénytoïne est largement métabolisée via le CYP2C9, qui est inhibé par le cannabidiol *in vitro*. Aucune étude clinique n'a formellement étudié cette interaction. La phénytoïne a un indice thérapeutique étroit, c'est pourquoi l'administration concomitante de cannabidiol et de phénytoïne doit être instaurée avec prudence et, en cas d'apparition de problèmes de tolérance, une réduction de la dose de phénytoïne doit être envisagée.

Lamotrigine

La lamotrigine est un substrat des enzymes UGT, notamment l'UGT2B7, qui est inhibé par le cannabidiol *in vitro*. Aucune étude clinique n'a formellement étudié cette interaction. Les niveaux de lamotrigine peuvent être élevés en cas de co-administration avec cannabidiol.

Potentiel de cannabidiol à affecter d'autres médicaments

Substrats du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, de l'UGT1A9 et de l'UGT2B7

Les données *in vitro* anticipent des interactions médicamenteuses avec les substrats du CYP1A2 (par ex. théophylline, caféine), les substrats du CYP2B6 (par ex. bupropion, éfavirenz), l'uridine 5'

diphospho-glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9) (par ex. diflunisal, propofol, fénofibrate) et l'UGT2B7 (par ex. gemfibrozil, morphine, lorazépam) en cas de co-administration avec cannabidiol. La co-administration de cannabidiol entraînerait également des interactions cliniquement significatives avec les substrats du CYP2C8 (répaglinide) et du CYP2C9 (par ex. warfarine).

Les données *in vitro* ont montré que le cannabidiol inhibe le CYP2C19, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cet isoenzyme, tels que le clobazam et l'oméprazole. Une diminution de la dose doit être envisagée en cas d'administration concomitante de médicaments sensibles aux substrats du CYP2C19 ou ayant un indice thérapeutique étroit.

Compte tenu du potentiel d'inhibition de l'activité enzymatique, une diminution de la dose des substrats de l'UGT1A9, l'UGT2B7, du CYP2C8 et du CYP2C9 doit être envisagée, selon les besoins cliniques, en présence d'effets indésirables pendant l'administration concomitante avec cannabidiol. Compte tenu du potentiel d'induction et d'inhibition de l'activité enzymatique, une adaptation de la dose des substrats du CYP1A2 et du CYP2B6 doit être envisagée, selon les besoins cliniques.

Étude in vitro de l'interaction avec les enzymes UGT

Les données *in vitro* suggèrent que le cannabidiol est un inhibiteur réversible de l'activité induite par l'UGT1A9 et l'UGT2B7 aux concentrations cliniquement pertinentes. Le métabolite 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) est également un inhibiteur de l'activité induite par l'UGT1A1, l'UGT1A4 et l'UGT1A6 *in vitro*. Une diminution de la dose des substrats peut être nécessaire lorsque cannabidiol est administré en concomitance avec des substrats de ces UGT.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de cannabidiol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de cannabidiol pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte nettement sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques sur la présence de cannabidiol ou ses métabolites dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait.

Les études réalisées sur des animaux ont mis en évidence des modifications toxicologiques chez les animaux allaitants lorsque la mère était traitée avec du cannabidiol (voir rubrique 5.3).

Aucune étude sur le passage de cannabidiol dans le lait maternel n'a été menée chez l'humain. Le cannabidiol étant fortement lié aux protéines et susceptible de passer librement du plasma dans le lait, l'allaitement doit être suspendu pendant le traitement à titre de précaution.

Fertilité

Aucune donnée sur l'effet de cannabidiol sur la fertilité humaine n'est disponible.

Aucun effet sur la capacité de reproduction des rats mâles ou femelles n'a été observé avec une dose par voie orale allant jusqu'à 150 mg/kg/jour de cannabidiol (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le cannabidiol a une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer somnolence et sédation (voir rubrique 4.4). Les patients doivent être

alertés de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas suffisamment d'expérience avec le médicament-pour pouvoir estimer son influence sur leurs capacités (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, la baisse de l'appétit, les diarrhées, la fièvre, la fatigue et les vomissements.

La cause la plus fréquente de l'interruption du traitement était l'élévation des transaminases.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec cannabidiol dans les études cliniques contrôlées par placebo sont énumérés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables dans les essais cliniques
Infections et infestations	Fréquent	Pneumonie ^a , bronchite, rhinopharyngite, infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Baisse de l'appétit
	Fréquent	Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Irritabilité, insomnie, agressivité, comportement anormal, agitation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence ^a
	Fréquent	Léthargie, hypersalivation, tremblements
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, vomissements
Affections hépatobiliaires	Fréquent	ASAT augmentée, ALAT augmentée, GGT augmentée, anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre, fatigue
Investigations	Fréquent	Perte de poids

^aTermes groupés : **Pneumonie** : Pneumonie, Pneumonie à RSV, Mycoplasma pneumoniae, Pneumopathie à adénovirus, Pneumonie virale, Pneumopathie par inhalation ; **Somnolence** : Somnolence, Sédation.

Description de certains effets indésirables

Atteinte hépatocellulaire

Le cannabidiol entraîne des élévations liées à la dose de l'ALAT et de l'ASAT (voir rubrique 4.4).

Dans les études contrôlées menées dans le SLG et le SD, l'incidence des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN était de 13 % chez les patients traités par cannabidiol, contre 1 % des patients sous placebo. Moins de 1 % des patients traités par cannabidiol avaient des taux d'ALAT ou

d'ASAT supérieurs à 20 fois la LSN. Des cas d'élévations des transaminases ont nécessité l'hospitalisation de patients prenant cannabidiol.

Facteurs de risque d'atteinte hépatocellulaire

Traitement concomitant par valproate et clobazam, dose de cannabidiol et élévations initiales des transaminases

Traitement concomitant par valproate et clobazam

Parmi les patients traités par cannabidiol, l'incidence des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN était de 23 % chez les patients sous valproate et clobazam concomitants, 17 % chez les patients sous valproate concomitant (sans clobazam), 3 % chez les patients sous clobazam concomitant (sans valproate) et 2 % chez les patients ne prenant aucun de ces médicaments.

Dose

Des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN ont été rapportées chez 16 % des patients sous cannabidiol 20 mg/kg/jour, contre 3 % des patients sous cannabidiol 10 mg/kg/jour.

Élévations initiales des transaminases

Dans les essais contrôlés (voir rubrique 5.1) menés chez des patients prenant cannabidiol 20 mg/kg/jour, la fréquence des élévations de l'ALAT apparues sous traitement supérieures à 3 fois la LSN était de 31 % (84 % d'entre eux étaient sous valproate) lorsque l'ALAT était supérieure à la LSN à l'inclusion, contre 12 % (89 % d'entre eux étaient sous valproate) lorsque l'ALT était dans les plages normales à l'inclusion. Cinq pour cent (5 %) des patients (tous sous valproate) sous cannabidiol 10 mg/kg/jour ont développé des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN lorsque l'ALAT était supérieure à la LSN à l'inclusion, contre 3 % (tous sous valproate) dont l'ALT était dans les plages normales à l'inclusion.

Somnolence et sédation

Des événements de somnolence et de sédation ont été observés dans des essais contrôlés avec cannabidiol dans le SLG et le SD. La fréquence de ces événements était de 36 % chez les patients sous cannabidiol 10 mg/kg/jour et clobazam. La fréquence était de 41 % chez les patients sous cannabidiol 20 mg/kg/jour et clobazam.

Perte de poids

Le cannabidiol peut provoquer une perte de poids. Chez des patients atteints du SLG et du SD, la perte de poids semblait liée à la dose, avec 19 % des patients sous cannabidiol 20 mg/kg/jour présentant une perte de poids ≥ 5 %, contre 8 % chez les patients sous cannabidiol 10 mg/kg/jour. Dans certains cas, la perte de poids a été déclarée comme un événement indésirable (voir tableau ci-dessus). La baisse de l'appétit et la perte de poids peuvent légèrement freiner la croissance. Une perte de poids/absence de prise de poids continue doit faire l'objet d'une surveillance régulière pour déterminer si le traitement par cannabidiol doit être interrompu.

Anomalies hématologiques

Le cannabidiol peut entraîner une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Chez des patients atteints du SLG et du SD, la baisse moyenne de l'hémoglobine entre l'inclusion et la fin du traitement était de $-0,37$ g/dl chez les patients traités par cannabidiol. Une baisse correspondante de l'hématocrite a également été observée, avec une variation moyenne de $-1,4$ % chez les patients traités par cannabidiol.

Vingt-sept pour cent (27 %) des patients traités par cannabidiol ont développé une anémie confirmée en laboratoire pendant l'étude (définie comme un taux d'hémoglobine normal à l'inclusion suivie d'une valeur inférieure à la limite inférieure de la normale au contrôle suivant).

Augmentations de la créatinine

Le cannabidiol peut entraîner des élévations de la créatinine sérique. Le mécanisme n'a pas été identifié. Dans des études contrôlées menées chez des adultes en bonne santé et des patients atteints de SLG et de SD, une augmentation de la créatinine sérique d'environ 10 % a été observée dans les deux

semaines suivant l'instauration du traitement par cannabidiol. L'augmentation était réversible chez les adultes en bonne santé. La réversibilité n'a pas été évaluée dans les études sur le SLG et le SD.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience avec des doses supérieures à la dose thérapeutique recommandée est limitée. Des diarrhées et des épisodes de somnolence légers à modérés ont été rapportés chez des adultes en bonne santé prenant une dose unique de 6 000 mg, ce qui correspond à une dose supérieure à 85 mg/kg pour un adulte de 70 kg. Ces effets indésirables ont disparu après la fin de l'étude.

Prise en charge du surdosage

En cas de surdosage, le patient doit être placé en observation et recevoir un traitement symptomatique approprié, dont une surveillance des constantes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques ; code ATC : <N03AX24>

Mécanisme d'action

Les mécanismes précis par le biais desquels le cannabidiol exerce ses effets anticonvulsivants chez l'humain ne sont pas connus. Le cannabidiol n'exerce pas son effet anticonvulsivant par le biais de l'interaction avec les récepteurs cannabinoïdes. Le cannabidiol réduit l'hyperexcitabilité des neurones en modulant le calcium intracellulaire via les récepteurs GPR55 (G protein-coupled receptor 55) et TRPV-1 (transient receptor potential vanilloid 1) ainsi qu'en modulant la signalisation induite par l'adénosine par le biais de l'inhibition de la recapture de l'adénosine via l'ENT-1 (équilibrative nucleoside transporter 1).

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients, il existe un potentiel d'effet anticonvulsivant additif dû à l'interaction pharmacocinétique bidirectionnelle entre le cannabidiol et le clobazam, ce qui donne lieu à des augmentations des niveaux circulants de leurs métabolites actifs respectifs, 7-OH-CBD (d'environ 1,5 fois) et N-CLB (d'environ 3 fois) (voir rubriques 4.5, 5.1 et 5.2).

Efficacité clinique

Traitement adjuvant des patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut (LGS)

L'efficacité de cannabidiol dans le traitement adjuvant des crises convulsives associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) a été évaluée dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, à groupes parallèles (GWPCARE3 et GWPCARE4). Chaque étude consistait en une période d'inclusion de 4 semaines, une période d'ajustement posologique de 2 semaines et une période d'entretien de 12 semaines. L'âge moyen de la population de l'étude était de 15 ans et 94 % des patients prenaient 2 antiépileptiques concomitants ou plus pendant l'essai. Les antiépileptiques concomitants les plus couramment utilisés (> 25 % des patients) dans les deux essais étaient le

valproate, le clobazam, la lamotrigine, le lévétiracétam et le rufinamide. Environ 50 % des patients prenaient du clobazam. Parmi les patients ne prenant pas de clobazam, la plupart avaient déjà pris du clobazam mais avaient arrêté le traitement.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de variation par rapport à l'inclusion des effondrements épileptiques par 28 jours pendant la période de traitement dans le groupe cannabidiol versus placebo. Les effondrements épileptiques étaient définis comme des crises atoniques, toniques ou tonico-cloniques ayant entraîné ou ayant pu entraîner une chute ou des blessures. Les critères d'évaluation secondaires clés étaient la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des effondrements épileptiques, le pourcentage de variation par rapport à l'inclusion de la fréquence totale des effondrements épileptiques et l'impression de changement du sujet/soignant à la dernière visite.

Les analyses de sous-groupes ont été réalisées sur plusieurs facteurs, notamment les AE concomitants. Les résultats de l'analyse du sous-groupe de patients traités par clobazam comparés aux patients ne prenant pas de clobazam indiquaient qu'il existait une incertitude statistique résiduelle concernant l'effet thérapeutique de cannabidiol chez les patients ne prenant pas de clobazam. L'efficacité n'a pas été établie dans cette population.

Le tableau 3 récapitule le critère d'évaluation principal, à savoir la réduction en pourcentage des effondrements épileptiques par rapport à l'inclusion, et les critères d'évaluation secondaires, à savoir la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des effondrements épileptiques ainsi que les résultats mesurés chez les patients traités par clobazam en concomitance.

Tableau 3 : Critères d'évaluation primaires et secondaires clés avec ≥ 50 % de répondeurs, et analyse de sous-groupes, dans les études sur le SLG

		Global	N	Sous-groupe avec clobazam	N
EFFONDREMENTS ÉPILEPTIQUES SUR 28 JOURS					
Pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/jour	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/jour	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Placebo	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/jour	43,9 %	86	62,4 %	42
Différence ou pourcentage de réduction par rapport au placebo (IC à 95 %), valeur de p^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/jour	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %, 49,2 %) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/jour	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %, 66,8 %) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/jour	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %, 59,6 %) p < 0,0001 ^c	
≥ 50 % DE RÉDUCTION DES EFFONDREMENTS ÉPILEPTIQUES (ANALYSE DES RÉPONDEURS)					
Pourcentage de répondeurs ≥ 50 %, valeur de p^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/jour	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/jour	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Placebo	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/jour	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140 ^c	42

IC = intervalle de confiance à 95 %.

^a Les données pour la population générale sont présentées sous la forme de pourcentage médian de réduction par rapport à l'inclusion. Les données pour le sous-groupe avec clobazam sont présentées sous la forme de pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion estimé à partir d'une analyse de régression binomiale négative.

^b Les données globales sont présentées sous la forme de différence médiane estimée et de valeur de p à partir du test de Wilcoxon (rank-sum). Les données pour le sous-groupe avec clobazam sont estimées à partir d'une analyse de régression binomiale négative.

^c Valeur de p nominale.

^d La valeur de p globale se base sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel ; les valeurs de p nominales pour le sous-groupe avec clobazam se basent sur une analyse de régression logistique.

Mesures additionnelles des critères d'évaluation secondaires dans le sous-groupe de patients traités par clobazam en concomitance

Le cannabidiol était associé à une augmentation du pourcentage de sujets présentant une réduction supérieure ou égale à 75 % de la fréquence des effondrements épileptiques pendant la période de traitement de chaque essai (11 % sous 10 mg/kg/jour de cannabidiol, 31 % à 36 % sous 20 mg/kg/jour de cannabidiol, 3 % à 7 % sous placebo).

Dans chaque essai, les patients recevant cannabidiol présentaient un pourcentage de réduction médian supérieur des crises totales comparé au placebo (53 % 10 mg/kg/jour, 64 % à 66 % 20 mg/kg/jour,

25 % pour chaque groupe placebo ; $p = 0,0025$ pour 10 mg/kg/jour et $p < 0,0001$ pour chaque groupe sous 20 mg/kg/jour vs. placebo).

Des améliorations supérieures de l'état global, mesurées par les scores d'impression globale de changement à la dernière visite ont été rapportées par les soignants et des patients avec les deux doses de cannabidiol (76 % sous 10 mg/kg/jour, 80 % pour chaque groupe sous 20 mg/kg/jour, 31 % à 46 % sous placebo ; $p = 0,0005$ pour 10 mg/kg/jour et $p < 0,0001$ et $0,0003$ pour 20 mg/kg/jour vs. placebo).

Comparativement au placebo, cannabidiol était associé à une augmentation du nombre de jours sans effondrements épileptiques pendant la période de traitement dans chaque essai, correspondant à 3,3 jours par 28 jours (10 mg/kg/jour) et 5,5 à 7,6 jours par 28 jours (20 mg/kg/jour).

Traitement adjuvant des patients atteints du syndrome de Dravet

L'efficacité de cannabidiol dans le traitement adjuvant des crises convulsives associées au syndrome de Dravet (DS) a été évaluée dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, à groupes parallèles (GWPCARE2 et GWPCARE1). Chaque étude consistait en une période d'inclusion de 4 semaines, une période d'ajustement posologique de 2 semaines et une période d'entretien de 12 semaines. L'âge moyen de la population de l'étude était de 9 ans et 94 % des patients prenaient 2 antiépileptiques concomitants ou plus pendant l'essai. Les antiépileptiques concomitants les plus couramment utilisés (> 25 % des patients) dans les deux essais étaient le valproate, le clobazam, le stiripentol et le lévétiracétam. Environ 65 % des patients prenaient du clobazam en concomitance. Parmi les patients ne prenant pas de clobazam, la plupart avaient déjà pris du clobazam mais avaient arrêté le traitement.

Le critère d'évaluation principal était la variation de la fréquence des crises convulsives pendant la période de traitement (du jour 1 à la fin de la période d'évaluation) par rapport à l'inclusion (GWPCARE2), et le pourcentage de variation par rapport à l'inclusion des crises convulsives tous les 28 jours pendant la période de traitement (GWPCARE1) dans les groupes cannabidiol par rapport au placebo. Les crises convulsives étaient définies comme les crises atoniques, toniques, cloniques et tonico-cloniques. Les critères d'évaluation secondaires clés de GWPCARE2 étaient la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises convulsives, la variation de la fréquence totale des effondrements épileptiques et l'Impression Globale de Changement du Soignant à la dernière visite. Le critère d'évaluation secondaire clé de GWPCARE1 était la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises convulsives.

Les analyses de sous-groupes ont été réalisées sur plusieurs facteurs, notamment les AE concomitants. Les résultats de l'analyse du sous-groupe de patients traités par clobazam comparés aux patients ne prenant pas de clobazam indiquaient qu'il existait une incertitude statistique résiduelle concernant l'effet thérapeutique de cannabidiol chez les patients ne prenant pas de clobazam. L'efficacité n'a pas été établie dans cette population.

Le tableau 4 récapitule le critère d'évaluation principal, à savoir la réduction en pourcentage des crises convulsives par rapport à l'inclusion, et le critère d'évaluation secondaire, à savoir la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises convulsives ainsi que les résultats mesurés chez les patients traités par clobazam en concomitance.

Tableau 4 : Critères d'évaluation primaires et secondaires clés avec ≥ 50 % de répondeurs, et analyse de sous-groupes, dans les études sur le SD

		Global	N	Sous-groupe avec clobazam	N
CRISES CONVULSIVES SUR 28 JOURS					
Pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/jour	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/jour	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Placebo	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/jour	38,9 %	61	53,6 %	40
Différence ou pourcentage de réduction par rapport au placebo (IC à 95 %), valeur de p^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/jour	29,8 % (8,4 %, 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %, 54,5 %) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/jour	25,7 % (2,9 %, 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %, 50,4 %) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/jour	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %, 60,4 %) p = 0,0032 ^c	
≥ 50 % DE RÉDUCTION DES CRISES CONVULSIVES (ANALYSE DES RÉPONDREURS)					
Pourcentage de répondeurs ≥ 50 %, valeur de p^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/jour	43,9 % p = 0,0332	66	55,6 % p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/jour	49,3 % p = 0,0069	67	62,5 % p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/jour	42,6 % p = 0,0784	61	47,5 % p = 0,0382 ^c	40

IC = intervalle de confiance à 95 %.

^a Pour l'étude GWPCARE1, les données globales sont présentées sous la forme de pourcentage de réduction médian par rapport à l'inclusion. Les données pour l'étude GWPCARE2 et le sous-groupe avec clobazam sont présentées sous la forme de pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion estimé à partir d'une analyse de régression binomiale négative.

^b Pour l'étude GWPCARE1, les données globales sont présentées sous la forme de différence médiane estimée et de valeur de p à partir d'un test de Wilcoxon (rank-sum). Les données pour l'étude GWPCARE2 et le sous-groupe avec clobazam sont estimées à partir d'une analyse de régression binomiale négative.

^c Valeur de p nominale.

^d La valeur de p globale se base sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel ; les valeurs de p nominales pour le sous-groupe avec clobazam se basent sur une analyse de régression logistique.

Mesures additionnelles des critères d'évaluation secondaires dans le sous-groupe de patients traités par clobazam en concomitance

Le cannabidiol était associé à une augmentation du pourcentage de sujets présentant une réduction supérieure ou égale à 75 % de la fréquence des crises convulsives pendant la période de traitement de chaque essai (36 % sous 10 mg/kg/jour de cannabidiol, 25 % pour chaque groupe sous 20 mg/kg/jour de cannabidiol, 10 % à 13 % sous placebo).

Dans chaque essai, les patients recevant cannabidiol présentaient un pourcentage de réduction médian supérieur des crises totales comparé au placebo (66 % 10 mg/kg/jour, 54 % à 58 % 20 mg/kg/jour,

27 % à 41 % pour le placebo ; $p = 0,0003$ pour 10 mg/kg/jour et $p = 0,0341$ et $0,0211$ pour 20 mg/kg/jour vs. placebo).

Des améliorations supérieures de l'état global, mesurées par les scores d'impression globale de changement à la dernière visite ont été rapportées par les soignants et des patients avec les deux doses de cannabidiol (73 % sous 10 mg/kg/jour, 62 % à 77 % sous 20 mg/kg/jour, 30 % à 41 % sous placebo ; $p = 0,0009$ pour 10 mg/kg/jour et $p = 0,0018$ et $0,0136$ pour 20 mg/kg/jour vs. placebo).

Comparativement au placebo, cannabidiol était associé à une augmentation du nombre de jours sans crises convulsives pendant la période de traitement dans chaque essai, correspondant à 2,7 jours par 28 jours (10 mg/kg/jour) et 1,3 à 2,2 jours par 28 jours (20 mg/kg/jour).

Population adulte

La population SD dans les études GWPCARE2 et GWPCARE1 se composait essentiellement de patients pédiatriques, avec seulement 5 patients adultes âgés de 18 ans (1,6 %) ; par conséquent, les données relatives à l'efficacité et à la sécurité dans la population SD adulte sont limitées.

Réponse de dose

En l'absence de réponse de dose consistante entre 10 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour dans les études sur le SLG et le SD. La dose de cannabidiol doit être ajustée initialement à partir de la dose d'entretien recommandée de 10 mg/kg/jour (voir rubrique 4.2). Chez les patients individuels, un ajustement de la dose jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour peut être envisagé, selon le rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

Données d'essais menés en ouvert

Dans les études randomisées sur le SLG, 99,5 % des patients ayant terminé les études ont été inclus dans l'extension à long terme menée en ouvert (GWPCARE5). Dans le sous-groupe de patients atteints du SLG traités par clobazam concomitant pendant 37 à 48 semaines (N = 161), le pourcentage de réduction médian par rapport à l'inclusion de la fréquence des effondrements épileptiques était de 71 % au cours des semaines 1 à 12, une tendance maintenue des semaines 37 à 48 avec un pourcentage de réduction médian par rapport à l'inclusion de la fréquence des effondrements épileptiques de 63 %.

Dans les deux essais randomisés sur le SD, 97,7 % des patients ayant terminé les études ont été inclus dans GWPCARE5. Dans le sous-groupe de patients atteints du SD traités par clobazam concomitant pendant 37 à 48 semaines (N = 54), le pourcentage de réduction médian par rapport à l'inclusion de la fréquence des crises convulsives était de 60 % au cours des semaines 1 à 12, une tendance maintenue des semaines 37 à 48 avec un pourcentage de réduction médian par rapport à l'inclusion de la fréquence des crises convulsives de 45 %.

Abus

Dans une étude sur le potentiel d'abus chez l'humain, l'administration aiguë de cannabidiol à des consommateurs de drogues récréatives non-dépendants aux doses thérapeutiques et supratherapeutiques a entraîné de faibles réponses au niveau des mesures subjectives positives telles que l'« appréciation du médicament » et l'« envie de reprendre le médicament ». Comparativement au dronabinol (THC de synthèse) et à l'alprazolam, cannabidiol comporte un faible risque d'abus potentiel.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec cannabidiol dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des crises convulsives associées au SD et au SLG. (Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le cannabidiol apparaît rapidement dans le plasma avec un temps jusqu'au pic plasmatique de 2,5 à 5 heures à l'état d'équilibre.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient obtenues dans les 2 à 4 jours d'administration deux fois par jour d'après les concentrations pré-dose ($C_{résiduelle}$). L'obtention rapide de l'état d'équilibre est liée au profil d'élimination multiphasique du médicament dont l'élimination terminale ne représente qu'une infime fraction de la clairance du médicament.

La co-administration de cannabidiol et d'une alimentation riche en matières grasses/calories augmentait la vitesse et l'ampleur de l'absorption (multiplication par 5 de la C_{max} et par 4 de l'ASC) et diminuait la variabilité totale de l'exposition par rapport aux volontaires sains à jeun. Pour réduire le plus possible la variabilité de la biodisponibilité du cannabidiol chez un patient individuel, l'administration de cannabidiol doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture, y compris avec un régime cétogène (alimentation riche en matières grasses).

Distribution

In vitro, > 94 % du cannabidiol et de ses métabolites de phase I se fixaient à la protéine plasmatique avec une liaison préférentielle avec l'albumine sérique humaine.

Le volume de distribution apparent était élevé chez les volontaires sains – de 20 963 l à 42 849 l – et supérieur à la masse hydrique totale, ce qui suggère une importante distribution de cannabidiol.

Biotransformation et élimination

La demi-vie de cannabidiol dans le plasma était de 56 à 61 heures après une administration deux fois par jour pendant 7 jours à des volontaires en bonne santé.

Métabolisme

Le cannabidiol est largement métabolisé par le foie via les enzymes CYP450 et les enzymes UGT. Les principaux isoformes du CYP450 responsables du métabolisme de phase I du cannabidiol sont le CYP2C19 et le CYP3A4. Les isoformes de l'UGT responsables de la conjugaison de phase II du cannabidiol sont l'UGT1A7, l'UGT1A9 et l'UGT2B7.

Des études menées chez des sujets sains ont montré qu'il n'y avait pas de différences majeures d'exposition plasmatique au cannabidiol chez les métaboliseurs intermédiaires et ultra-rapides du CYP2C19 comparativement aux grands métaboliseurs.

Les métabolites de phase I identifiés dans les essais *in vitro* standards étaient 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD et 6-OH-CBD (un métabolite circulant mineur).

Après plusieurs doses de cannabidiol, le métabolite 7-OH-CBD (actif dans un modèle préclinique de crise convulsive) circule dans le plasma humain à des concentrations plus faibles que celles en médicament parent, le cannabidiol (~ 40 % d'exposition au CBD) d'après l'ASC.

Excrétion

L'élimination plasmatique du cannabidiol après une dose unique de 1 500 mg de cannabidiol est d'environ 1 111 l/h. Le cannabidiol est essentiellement éliminé par le métabolisme du foie et des intestins et excrété dans les selles, la clairance rénale du médicament parent étant mineure.

Le cannabidiol n'interagit pas avec les transporteurs rénaux et hépatiques majeurs de sorte à provoquer des interactions médicamenteuses significatives.

Linéarité

La C_{max} et l'ASC du cannabidiol sont presque proportionnelles à la dose sur l'intervalle de doses thérapeutiques. Après administration d'une seule dose, l'exposition sur l'intervalle 750-6 000 mg augmente de façon moins proportionnelle à la dose, ce qui indique que l'absorption du cannabidiol pourrait être saturable.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Effet de l'âge, du poids, du sexe, de la race

Les analyses pharmacocinétiques populationnelles ont démontré que l'âge, le poids corporel, le sexe ou la race n'exerçait pas d'effets cliniquement pertinents sur l'exposition au cannabidiol.

Patients âgés

La pharmacocinétique du cannabidiol n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 55 ans.

Patients pédiatriques

La pharmacocinétique du cannabidiol n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 2 ans.

Un petit nombre de patients de moins de 2 ans souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante a été exposé à cannabidiol dans le cadre d'un programme d'accès élargi.

Insuffisance rénale

Aucun effet sur la C_{max} ou l'ASC du cannabidiol n'a été observé après l'administration d'une dose unique de cannabidiol 200 mg chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. Les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

Aucun effet sur les expositions au cannabidiol ou ses métabolites n'a été observé après l'administration d'une dose unique de cannabidiol 200 mg chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique légère.

Les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique modérée et sévère présentaient des concentrations plasmatiques plus élevées en cannabidiol (ASC environ 2,5-5,2 fois supérieure à celle des sujets sains ayant une fonction hépatique normale). Le cannabidiol doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Une dose initiale plus faible est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'adaptation posologique doit être réalisée selon les instructions contenues dans la rubrique 4.2.

Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamique

Chez les patients atteints du SLG, le modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) populationnel a indiqué la présence d'une relation exposition-efficacité pour la probabilité d'obtenir une réduction ≥ 50 % des effondrements épileptiques sur tout l'intervalle de dose de cannabidiol étudié (0 [placebo], 10 et 20 mg/kg/jour). Il y avait une corrélation positive significative entre l'ASC dérivée du cannabidiol et la probabilité d'une réponse ≥ 50 %. L'analyse du taux de répondants a également montré une corrélation dans la relation exposition-réponse pour le métabolite actif du cannabidiol (7-OH-CBD). L'analyse PK/PD a également démontré que les expositions systémiques au cannabidiol étaient également corrélées avec certains événements indésirables, notamment les élévations de l'ALAT et de l'ASAT, des diarrhées, de la fatigue, la GGT, la perte d'appétit, le rash et la somnolence (voir rubrique 4.8). Le clobazam (analyse séparée) était une covariable significative qui engendrait la probabilité d'une augmentation des GGT, d'une perte d'appétit et d'une augmentation de la somnolence.

Études sur les interactions médicamenteuses

Étude in vitro des interactions médicamenteuses

Le cannabidiol est un substrat du CYP3A4, du CYP2C19, l'UGT1A7, l'UGT1A9 et l'UGT2B7.

Les données *in vitro* suggèrent que le cannabidiol est un inhibiteur de l'activité induite par le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, l'UGT1A9 et l'UGT2B7 à des concentrations cliniquement pertinentes. Le métabolite 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) est un inhibiteur de l'activité induite par l'UGT1A1, l'UGT1A4 et l'UGT1A6 *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes.

Une inhibition de l'efflux induit par la P-gp par le cannabidiol dans l'intestin ne peut être exclue.

Le cannabidiol induit l'expression de l'ARNm du CYP1A2 et du CYP2B6 aux concentrations cliniquement pertinentes.

Le cannabidiol et le métabolite 7-OH-CBD n'interagissent pas avec les transporteurs rénaux et hépatiques majeurs et sont peu enclins à provoquer des interactions médicamenteuses significatives : OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 et OATP1B3. Le cannabidiol n'est pas un substrat ni un inhibiteur des transporteurs de recapture OATP1A2 et OATP2B1 dans le cerveau. Le cannabidiol et 7-OH-CBD ne sont pas des substrats ni des inhibiteurs des transporteurs d'efflux P-gp/MDR1, BCRP ou BSEP aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Le métabolite 7-COOH-CBD est un substrat de P-gp/MDR1 et a le potentiel d'inhiber le BCRP, l'OATP1B3 et l'OAT3 (voir aussi rubrique 4.5).

Étude in vivo des interactions médicamenteuses

Études sur les interactions médicamenteuses avec des antiépileptiques

Les interactions potentielles entre cannabidiol (750 mg deux fois par jour aux volontaires sains et 20 mg/kg/jour aux patients) et d'autres antiépileptiques ont été recherchées dans des études d'interactions médicamenteuses menées chez des volontaires sains et des patients, ainsi que dans une analyse pharmacocinétique populationnelle des concentrations plasmatiques du médicament dans les études contrôlées contre placebo sur le traitement des patients atteints du SLG.

L'association de cannabidiol et de clobazam entraînait une augmentation de l'exposition au métabolite actif N-desméthylclobazam. Si l'exposition à cannabidiol n'était pas nettement influencée par l'utilisation de clobazam, les niveaux d'un métabolite actif, 7-OH-CBD, étaient augmentés par cette association. Par conséquent, des adaptations posologiques de cannabidiol ou du clobazam peuvent être nécessaires. Les interactions sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5: Interactions médicamenteuses entre cannabidiol et les antiépileptiques concomitants

Traitement antiépileptique concomitant	Influence de l'antiépileptique sur cannabidiol	Influence de cannabidiol sur l'antiépileptique
Clobazam	Aucun effet sur les niveaux de cannabidiol. Interaction entraînant une augmentation de l'exposition au métabolite actif 7-OH-CBD dans les études menées auprès de volontaires sains ^a .	Aucun effet sur les niveaux de clobazam. Interaction entraînant une multiplication par 3 fois environ de l'exposition au métabolite N-desméthylclobazam ^b .
Valproate	Aucun effet	Aucun effet
Stiripentol	Aucun effet sur les niveaux de cannabidiol. Interaction entraînant une diminution (d'environ 30 %) de la C _{max} et l'ASC du métabolite actif 7-OH-CBD dans les essais menés auprès de volontaires sains.	Interaction entraînant une augmentation approximative de 28 % de la C _{max} et de 55 % de l'ASC.

^a augmentations moyennes de 47 % de l'ASC et 73 % de la C_{max} ^b selon la C_{max} et l'ASC

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagénicité

Les études de génotoxicité n'ont pas détecté d'activité mutagène ou clastogène.

Toxicité reproductive

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction des rats mâles et femelles jusqu'à la dose de 250 mg/kg/jour (environ 60 fois la dose humaine maximale recommandée de 20 mg/kg/jour).

Une étude sur le développement embryo-fœtal (DEF) menée sur des lapins a évalué des doses de 50, 80 ou 125 mg/kg/jour. Le niveau de dose de 125 mg/kg/jour a entraîné une réduction du poids fœtal et une augmentation des variations structurelles fœtales associées à une toxicité maternelle. Les expositions plasmatiques maternelles au cannabidiol à la dose sans effet toxique (DSET) sur la toxicité développementale embryo-fœtale chez les lapins étaient inférieures à celles de l'humain à 20 mg/kg/jour.

Chez les rats, l'étude du DEF a évalué des doses de 75, 150 ou 250 mg/kg/jour. Une mortalité embryo-fœtale a été observée avec la dose élevée, sans effets liés au traitement sur la perte post-implantation avec les doses faibles ou intermédiaires. La DSET était associée à des expositions plasmatiques maternelles (ASC) environ 50 fois supérieures à l'exposition anticipée chez l'homme à 20 mg/kg/jour.

Une étude du développement prénatal ou postnatal a été menée sur des rats à des doses de 75, 150 ou 250 mg/kg/jour. Une croissance ralentie, une maturation sexuelle retardée, des changements comportementaux (baisse d'activité) et des effets indésirables sur le développement des organes reproducteurs mâles (testicules de petite taille chez la progéniture adulte) et la fertilité ont été observés chez la progéniture à des doses \geq 150 mg/kg/jour. La DSET était associée à des expositions plasmatiques maternelles au cannabidiol environ 9 fois supérieures à celles de l'homme à 20 mg/kg/jour.

Toxicité juvénile

Chez les rats juvéniles, l'administration de cannabidiol pendant 10 semaines (doses sous-cutanées de 0 ou 15 mg/kg les jours postnatals [JPN] 4-6, suivies d'une administration par voie orale de 0, 100, 150 ou 250 mg/kg les JPN 7-77) a provoqué une augmentation du poids corporel, une maturation sexuelle retardée chez les mâles, des effets neuro-comportementaux, une augmentation de la densité minérale osseuse et une vacuolisation des hépatocytes hépatiques. Aucune dose sans effet n'a été établie. La dose la plus faible entraînant une toxicité développementale chez les rats juvéniles (15 mg/kg par voie sous-cutanée/100 mg/kg par voie orale) était associée à une C_{max} de cannabidiol environ 20 fois supérieure à celle de l'homme à la dose pédiatrique de 20 mg/kg/jour. Dans une autre étude, le cannabidiol était administré à des rats juvéniles les JPN 4-21 (en injection sous-cutanée) et les JPN 22-50 (en injection intraveineuse). Une dose sans effet toxique [DSET] de 15 mg/kg/jour a été établie.

Abus

Les expérimentations animales sur les abus médicamenteux montrent que le cannabidiol ne provoque pas de réponses comportementales propres au cannabinoïde, notamment la généralisation en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) dans une étude de discrimination. Le cannabidiol n'entraîne pas non plus d'auto-administration de la part de l'animal, ce qui suggère qu'il ne provoque pas d'effets addictifs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Huile de sésame raffinée
Éthanol anhydre
Sucralose (E955)

Goût fraise (comprend de l'alcool benzylique)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Utiliser dans les 8 semaines suivant la première ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré (type III) avec bouchon inviolable muni d'une sécurité enfant (polypropylène). Le flacon est emballé dans une boîte avec deux seringues d'administration par voie orale calibrées de 5 ml et deux de 1 ml (piston en HDPE et cylindre en polypropylène) et deux adaptateurs de flacon (LDPE). Les seringues de 5 ml sont graduées par paliers de 0,1 ml et les seringues de 1 ml sont graduées par paliers de 0,05 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GW Pharma (International) B.V.,
Amersfoort A1, Databankweg 26
3821AL Amersfoort,
Pays-Bas
E-mail : info@gwpharm.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1389/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26
3821AL Amersfoort, Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Epidyolex 100 mg/ml, solution buvable
cannabidiol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque millilitre de solution buvable contient 100 mg de cannabidiol

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'huile de sésame raffinée, de l'éthanol, des composants de goût fraise (comprend de l'alcool benzylique). Voir la notice pour davantage d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

Un flacon de 100 ml, deux adaptateurs pour flacon, deux seringues pour administration par voie orale de 1 ml et deux de 5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Éliminer la quantité non utilisée 8 semaines après la première ouverture

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26
3821AL Amersfoort, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1389/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

epidyolex

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Epidyolex 100 mg/ml, solution buvable
cannabidiol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque millilitre de solution buvable contient 100 mg de cannabidiol

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'huile de sésame raffinée, de l'éthanol, des composants de goût fraise (comprend de l'alcool benzylique).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Éliminer la quantité non utilisée 8 semaines après la première ouverture

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26,
3821AL Amersfoort, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1389/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Epidyolex 100 mg/ml, solution buvable cannabidiol

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Epidyolex et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Epidyolex
3. Comment prendre Epidyolex
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Epidyolex
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Epidyolex et dans quels cas est-il utilisé

Epidyolex contient du cannabidiol, un médicament pouvant être utilisé pour traiter l'épilepsie, une maladie qui se traduit par des convulsions ou des crises.

Epidyolex est utilisé en association avec du clobazam ou avec du clobazam et d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter les convulsions associées à deux maladies rares, le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut. Il est utilisé chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 2 ans et plus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Epidyolex

N'utilisez jamais Epidyolex

- si vous êtes allergique au cannabidiol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si votre médecin détermine des anomalies dans vos tests de la fonction hépatique.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Epidyolex ou pendant le traitement :

- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie, car votre médecin pourrait avoir besoin de modifier votre dose d'Epidyolex ou décider que le traitement par Epidyolex n'est pas adapté dans votre cas.
Votre médecin pourra faire des analyses de sang pour vérifier votre foie avant que vous preniez ce médicament et pendant le traitement, car Epidyolex peut entraîner des problèmes de foie. Si votre foie ne fonctionne pas correctement, il sera peut-être nécessaire d'interrompre votre traitement.
- si vous remarquez des changements inhabituels de votre humeur ou de votre comportement, ou si vous avez des pensées d'auto-mutilation ou de suicide. **Contactez votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital** (voir rubrique 4).

- Epidyolex peut vous faire dormir. Ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines et ne participez pas à des activités nécessitant vigilance et précision (le vélo par exemple) tant que vous ne connaissez pas l'effet d'Epidyolex sur vous.
- si vous cessez de prendre Epidyolex brutalement.
- Si vos crises sont plus fréquentes ou si vous souffrez de crises graves pendant la prise d'Epidyolex. **Contactez votre médecin ou allez à l'hôpital immédiatement.**

Enfants et adolescents

Epidyolex ne doit pas être administré aux enfants de moins de 2 ans car il n'y a pas d'informations sur l'utilisation de ce médicament chez les enfants de cet âge.

Autres médicaments et Epidyolex

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. La prise d'Epidyolex avec certains autres médicaments peut entraîner des effets secondaires, affecter l'action des autres médicaments ou affecter l'action d'Epidyolex. Ne commencez pas ou n'arrêtez pas de prendre d'autres médicaments sans en parler d'abord à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, veuillez le signaler à votre médecin car votre dose pourrait avoir besoin d'être adaptée:

- autres médicaments antiépileptiques tels que carbamazépine, clobazam, lamotrigine, lorazéпам, midazolam, phénytoïne, stiripentol et valproate utilisés pour traiter les convulsions
- médicaments pour traiter les reflux gastriques (brûlures d'estomac ou régurgitations acides) tels que l'oméprazole
- mitotane (un médicament utilisé dans le traitement des tumeurs dans la glande surrénale)
- morphine ou diflunisal (médicaments utilisés dans le traitement de la douleur)
- éfavirenz (un médicament utilisé dans le traitement du VIH/SIDA)
- théophylline (un médicament utilisé dans le traitement de l'asthme)
- caféine (un médicament pour les bébés qui ont besoin d'une assistance respiratoire)
- propofol (un anesthésique utilisé chez les gens qui subissent une intervention chirurgicale)
- simvastatine, fénofibrate, gemfibrozil (médicaments destinés à abaisser le cholestérol/les lipides)
- enzalutamide (un médicament utilisé dans le traitement du cancer de la prostate)
- bupropion (un médicament utilisé comme aide au sevrage tabagique ou dans le traitement de l'obésité)
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) (un médicament de phytothérapie utilisé dans le traitement de l'anxiété légère)
- médicaments utilisés dans le traitement des infections bactériennes tels que rifampine, clarithromycine et érythromycine

Epidyolex avec des aliments

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin et prendre de façon régulière, avec ou sans aliments, notamment les repas riches en matières grasses (comme un régime cétogène). (Voir également rubrique 3, Comment prendre Epidyolex).

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas prendre Epidyolex pendant la grossesse, sauf si votre médecin décide que les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Epidyolex car il est possible qu'Epidyolex passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Informez votre médecin si vous conduisez, utilisez des machines ou lorsque les enfants font des activités comme le vélo ou d'autres sports car ce médicament peut provoquer des somnolences.

Vous ne devez pas conduire, utiliser de machines ou prendre part à des activités nécessitant vigilance et précision tant qu'il n'a pas été établi que votre aptitude à vous adonner à ce type d'activités n'est pas affectée.

Epidyolex contient de l'huile de sésame raffinée, de l'éthanol (alcool), des composants de goût fraise (comprend de l'alcool benzylique).

Epidyolex contient de l'huile de sésame raffinée qui peut, dans de rares cas, provoquer des réactions allergiques sévères.

Ce médicament contient 10 % par volume d'éthanol (alcool), soit jusqu'à 700 mg par dose (pour un adulte pesant 70 kg), l'équivalent de 14 millilitres (ml) de bière ou 6 ml de vin par dose.

Ce médicament peut être nocif pour les personnes souffrant d'alcoolisme. La teneur en alcool doit être prise en compte chez la femme enceinte, les enfants et dans les groupes à haut risque tels que les patients atteints d'une maladie hépatique.

Les effets de l'alcool chez les enfants de moins de 6 ans peuvent inclure une somnolence, des changements de comportement et des troubles de la concentration et à la participation aux activités scolaires.

3. Comment prendre Epidyolex

Veillez toujours à utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Epidyolex est une solution buvable (un liquide à boire). Votre médecin et votre pharmacien vous diront combien (de millilitres) d'Epidyolex vous devez prendre chaque jour, combien de fois par jour vous devez le prendre et quelle seringue vous devez utiliser pour prendre votre dose (1 ml ou 5 ml).

Votre médecin calculera la dose en fonction de votre poids corporel. Vous pouvez démarrer votre traitement sous une dose faible que votre médecin augmentera progressivement au fil du temps. Si vous avez un doute sur la dose que vous devez prendre ou si vous pensez que votre dose doit être modifiée, contactez votre médecin.

La prise d'Epidyolex pendant les repas peut augmenter la quantité de médicament absorbée par votre organisme. Vous devez essayer, dans la mesure du possible, de prendre Epidyolex de façon régulière avec ou sans aliments, et à vos habitudes de façon à bénéficier du même effet à chaque fois.

Informez votre médecin si vous avez des problèmes de foie, car il pourra avoir besoin d'ajuster la dose.

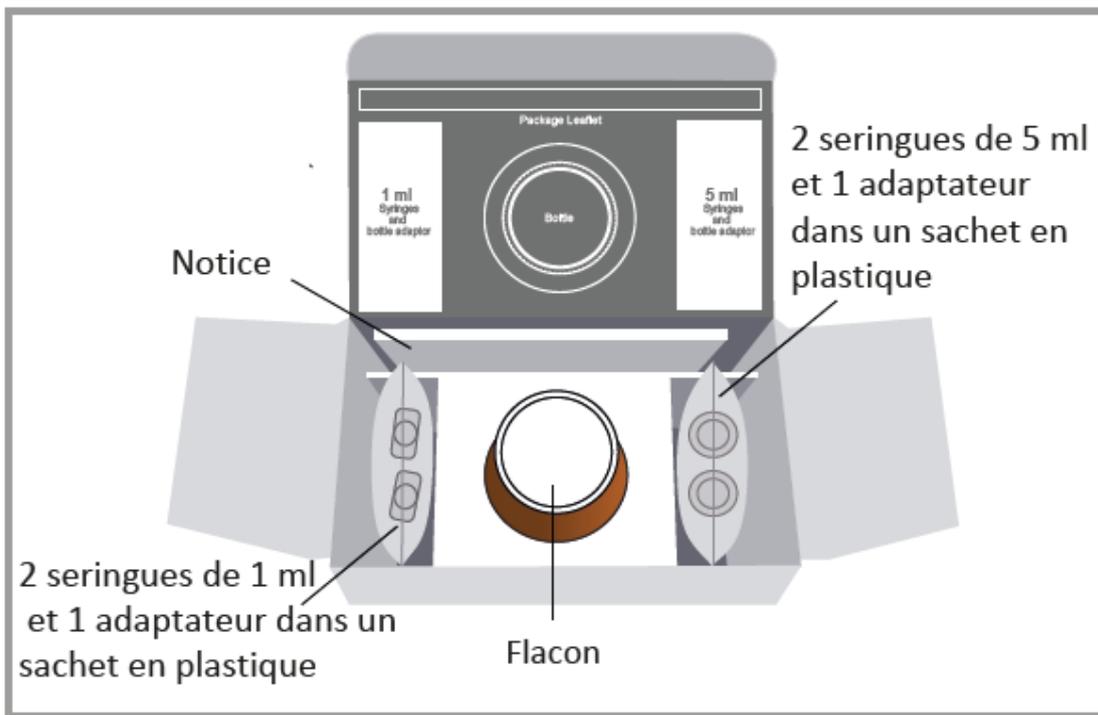
Ne diminuez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous y invite.

Instructions pour l'administration par voie orale d'Epidyolex

La boîte comprend les articles suivants :

- Flacon d'Epidyolex solution buvable
- Un sachet en plastique contenant deux seringues de 1 ml et un adaptateur de flacon
- Un sachet en plastique contenant deux seringues de 5 ml et un adaptateur de flacon

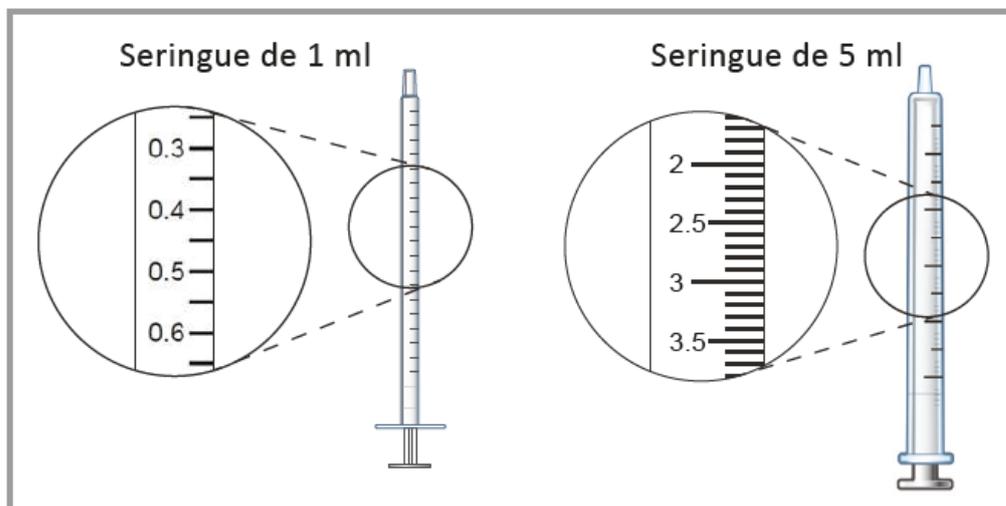
Une seringue de rechange de chaque taille au cas où la première serait endommagée ou égarée.



1. Ouvrez le sachet contenant la seringue adéquate pour mesurer votre dose.

- Si votre dose est de **1 ml (100 mg) ou moins**, vous devez utiliser la plus petite seringue de 1 ml.
- Si votre dose est de **plus de 1 ml (100 mg)**, vous devez utiliser la plus grande seringue de 5 ml.
- Si votre dose est de **plus de 5 ml (500 mg)**, vous devrez utiliser la plus grande seringue de 5 ml plusieurs fois. Le cas échéant, notez bien combien de fois vous avez rempli la seringue (par ex. en marquant chaque dose de 5 ml, respectivement) de façon à prendre la dose adéquate.

Il est important que vous utilisiez la seringue adéquate pour mesurer votre dose. Votre médecin ou votre pharmacien vous diront quelle seringue utiliser en fonction de la dose qui vous a été prescrite. Conformément aux instructions du médecin ou du pharmacien, le sachet contenant les autres seringues et l'adaptateur doit être sorti de l'emballage, sauf si votre médecin ou pharmacien vous invite à garder les deux seringues le temps d'atteindre votre dose définitive.



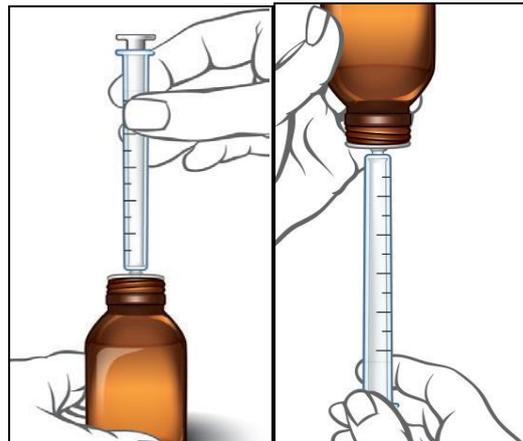
2. Retirez le capuchon muni de la sécurité enfant en appuyant dessus tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.



3. Pressez fermement l'adaptateur du flacon dans le goulot du flacon et vérifiez qu'il est bien introduit. L'adaptateur ressortira s'il n'est pas bien introduit.

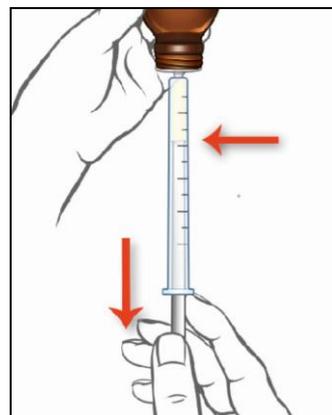


4. Introduisez l'embout de la seringue adaptée dans l'adaptateur de flacon et retournez le flacon.

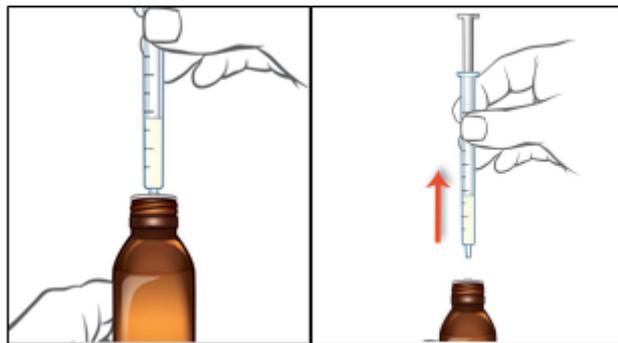


5. Tirez lentement sur le piston de la seringue de façon à ce que le volume (nombre de ml) de solution nécessaire soit prélevé dans la seringue. Alignez l'extrémité du piston avec le repère de dose requis, comme illustré.

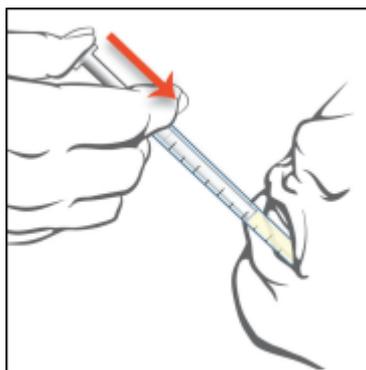
S'il y a une bulle d'air dans la seringue, remettez le liquide dans le flacon tout en le maintenant à l'envers et répétez l'étape 5 jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bulle.



6. Retournez le flacon et retirez délicatement la seringue de l'adaptateur.



7. Mettez l'embout de la seringue dans la bouche, contre la joue, et appuyez doucement sur le piston pour délivrer le médicament. Ne poussez pas le piston trop fort et ne dirigez pas le médicament dans l'arrière de la bouche ou dans la gorge.

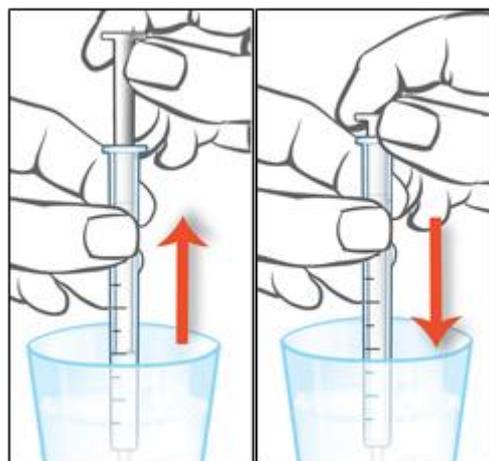


Si la dose est de plus de 5 ml, répétez les étapes 4 à 7 pour administrer le reste de la dose avec la seringue de 5 ml.

8. Revissez le capuchon muni de la sécurité enfant sur le flacon en le tournant dans le sens des aiguilles d'une montre – il est inutile de retirer l'adaptateur de flacon, le capuchon va dessus.



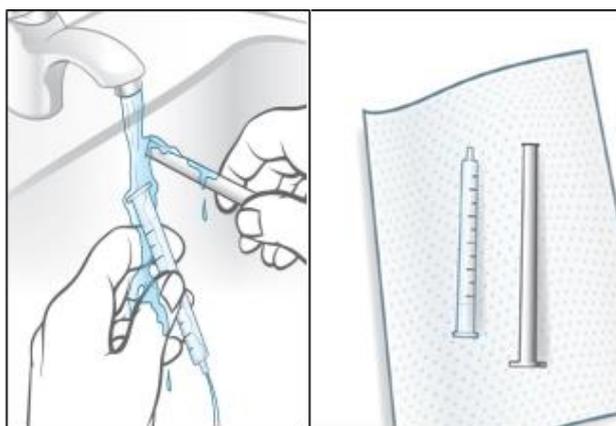
9. Mettez de l'eau chaude et savonneuse dans un gobelet et nettoyez la seringue en prélevant l'eau et purgeant la seringue à l'aide du piston.



10. Retirez le piston du cylindre de la seringue et rincez les deux parties à l'eau du robinet. Ne passez pas la seringue au lave-vaisselle.

Secouez les deux parties pour retirer l'excès d'eau et laissez-les sécher à l'air libre jusqu'à la prochaine utilisation. Vérifiez que la seringue est complètement sèche avant de l'utiliser, car le contact avec l'eau peut rendre la solution trouble.

Même si la solution dans le flacon est trouble, l'action du médicament reste inchangée. Continuez de prendre le médicament comme d'habitude.



Si vous ou votre patient avez utilisé plus d'Epidyolex que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir pris plus d'Epidyolex que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou les urgences hospitalières les plus proches et emportez le médicament avec vous.

Les signes de surdosage d'Epidyolex incluent diarrhées et somnolence.

Si vous ou votre patient oubliez de prendre Epidyolex

Si vous oubliez de prendre une dose, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'horaire habituel. Si vous oubliez plusieurs doses, demandez quelle dose prendre à votre médecin.

Si vous ou votre patient arrêtez de prendre Epidyolex

Ne diminuez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre Epidyolex sans en parler à votre médecin d'abord. Le médecin vous expliquera comment arrêter le traitement par Epidyolex progressivement. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets secondaires suivants peuvent être **très graves** :

- Une augmentation des enzymes hépatiques (élévations des transaminases) dans les analyses de sang, pouvant évoquer une atteinte du foie, a été rapportée chez des patients sous Epidyolex
- Les personnes qui prennent ce médicament peuvent avoir des idées d'auto-mutilation ou de suicide. Si vous avez ce genre d'idées, contactez votre médecin.

Vous pouvez développer les effets indésirables suivants avec ce médicament. Informez votre médecin si vous développez les symptômes suivants :

Effets secondaires très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10):

- somnolence ou envie de dormir
- baisse de l'appétit
- diarrhée
- fièvre
- fatigue

- vomissements

Effets secondaires fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 100):

- manque d'énergie
- rhume, mal de gorge
- infection des voies respiratoires (pneumonie, bronchite)
- analyses de sang montrant des augmentations de certains enzymes du foie (pouvant évoquer une atteinte du foie)
- tremblements de certaines parties du corps ou généralisés
- mauvaise humeur (irritabilité, agressivité)
- difficultés à dormir
- toux
- éruption cutanée
- augmentation de l'appétit, perte de poids
- hypersalivation
- infection des voies urinaires
- agitation
- comportement anormal

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Epidyolex ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

S'il reste de la solution plus de 8 semaines après l'ouverture du flacon, vous ne devez pas l'utiliser.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Epidyolex

- La substance active est le cannabidiol. Chaque millilitre de solution buvable contient 100 mg de cannabidiol.
- Les autres composants sont l'huile de sésame raffinée, l'éthanol anhydre, la sucralose et le goût fraise (comprend de l'alcool benzylique).

Comment se présente Epidyolex et contenu de l'emballage extérieur

Epidyolex est une solution buvable limpide incolore à jaune. Il se présente dans un flacon avec bouchon muni d'une sécurité enfant avec deux seringues identiques de 5 ml ou 1 ml et deux adaptateurs de flacon pour utiliser ces seringues. Les seringues de 5 ml sont graduées par paliers de 0,1 ml et les seringues de 1 ml sont graduées par paliers de 0,05 ml.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +31(0)337981015	Lietuva Tel: +31(0)337981015
България Тел.: +31(0)337981015	Luxembourg/Luxemburg Tél/Tel: +31(0)337981015
Česká republika Tel: +31(0)337981015	Magyarország Tel.: +31(0)337981015
Danmark Tlf: +31(0)337981015	Malta Tel: +31(0)337981015
Deutschland Tel: +49-(0)3022957821	Nederland Tel: +31(0)337981015
Eesti Tel: +31(0)337981015	Norge Tlf: +31(0)337981015
Ελλάδα Τηλ: +31(0)337981015	Österreich Tel: +31(0)337981015
España GW Pharma Spain, S.L. Tel: +34-914197379	Polska Tel.: +31(0)337981015
France Tél: +33-(0)170755854	Portugal Tel: +31(0)337981015
Hrvatska Tel: +31(0)337981015	România Tel: + +31(0)337981015
Ireland Tel: +31(0)337981015	Slovenija Tel: +31(0)337981015
Ísland Sími: +31(0)337981015	Slovenská republika Tel: +31(0)337981015
Italia GW Pharma Italy S.R.L. Tel: +39-(0)687501801	Suomi/Finland Puh/Tel: +31(0)337981015
Κύπρος Τηλ: +31(0)337981015	Sverige Tel: +31(0)337981015
Latvija Tel: +31(0)337981015	United Kingdom Tel: +31(0)337981015

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.