

**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 notable :

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, en association au clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus.

Epidyolex est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

#### Posologie

*SLG et SD*

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 adaptée en fonction du bénéfice et du risque individuels attendu et conformément au protocole de surveillance (voir rubrique 4.4).

### *STB*

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 de 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) et la réponse clinique ainsi que la tolérance doivent être évaluées. 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 12,5 mg/kg deux fois par jour (25 mg/kg/jour).

Toute augmentation de dose supérieure à 10 mg/kg/jour, jusqu'à la dose maximale recommandée de 25 mg/kg/jour, doit être adaptée en fonction du bénéfice et du risque individuels attendu et conformément au protocole de surveillance (voir rubrique 4.4).

Les recommandations posologiques pour le SLG, le SD et la STB sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 1: Recommandations posologiques**

	<b>SLG et SD</b>	<b>STB</b>
Dose initiale – première semaine	2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)	
Deuxième semaine	Dose d'entretien 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)	5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)
Nouvelle augmentation si nécessaire (paliers)	augmentations hebdomadaires par paliers de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)	
Dose maximale recommandée	10 mg/kg deux fois par jour (20 mg/kg/jour)	12,5 mg/kg deux fois par jour (25 mg/kg/jour)

Chaque boîte d'Epidyolex est fournie avec :

- Deux seringues de 1 mL avec des graduations de 0,05 mL (chaque palier de 0,05 mL correspond à 5 mg de cannabidiol)
- Deux seringues de 5 mL avec des 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. 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 de 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 nouvelle titration jusqu'à la dose thérapeutique sera nécessaire.

## Populations particulières

### *Patients âgés*

Les essais cliniques sur le cannabidiol dans le traitement du SLG, du SD et de la STB n'incluaient pas suffisamment de patients âgés de plus de 55 ans pour déterminer si leur réponse était différente ou non de celle des patients plus jeunes.

En règle générale, la sélection de la dose chez un patient âgé se fera avec prudence, en commençant habituellement par la dose la plus faible en tenant compte de la fréquence plus élevée d'atteinte hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que des maladies concomitantes 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 de données chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale. On ne sait pas si le cannabidiol est dialysable.

### *Insuffisance hépatique*

Le cannabidiol ne nécessite 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 2: Adaptations posologiques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère**

<b>Insuffisance hépatique</b>	<b>Dose initiale SLG, SD et STB</b>	<b>Dose d'entretien SLG et SD</b>	<b>Deuxième semaine STB</b>	<b>Dose maximale recommandée SLG et SD</b>	<b>Dose maximale recommandée STB</b>
<b>Modérée</b>	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)	6,25 mg/kg deux fois par jour (12,5 mg/kg/jour)
<b>Sévère</b>	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)*	2,5 mg/kg deux fois par jour (5 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*

#### *SLG et SD*

L'utilisation de cannabidiol chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas justifiée. 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.

#### *STB*

L'utilisation de cannabidiol chez les enfants de moins de 1 mois n'est pas justifiée. La sécurité et l'efficacité de cannabidiol chez les enfants âgés de 1 mois à 2 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles chez les patients âgés de 1 à 2 ans sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être émise.

### *Adaptations posologiques d'autres médicaments utilisés en association au cannabidiol*

Un médecin expérimenté dans le traitement des patients recevant plusieurs antiépileptiques (AE)

évaluera la nécessité d'adaptations posologiques spécifiques du cannabidiol ou du(des) médicament(s) associé(s) afin de tenir compte des 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. En cas de prise avec des aliments, une composition alimentaire similaire doit être envisagée, si possible (voir rubrique 5.2).

L'administration par voie orale est recommandée ; toutefois, si cela s'avère nécessaire, les sondes nasogastriques et de gastrostomie peuvent être utilisées pour une administration entérale.

Pour de plus amples informations relatives à l'utilisation des sondes gastriques, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active 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 de la 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 peut entraîner des élévations dose dépendante 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 un traitement associé par valproate.

Dans les essais cliniques, la plupart des élévations de l'ALAT survenaient chez les patients prenant un traitement associé par valproate. 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 cas d'augmentation des transaminases.

Les élévations des transaminases ont été résolues avec l'interruption de cannabidiol ou la réduction de la dose de cannabidiol et/ou du valproate associé, dans environ deux tiers des cas. Dans environ un tiers des cas, les élévations des transaminases ont été résolues 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 d'élévations des transaminases pendant le traitement par cannabidiol. Chez certains patients, un effet synergique du traitement concomitant par valproate sur les transaminases initiales déjà élevées 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 été résolues 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 au niveau des médicaments associés (modification de la dose ou ajout d'un autre traitement) susceptibles d'avoir un impact sur le foie, ce programme de surveillance devra être réinitié.

#### *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 au niveau des médicaments associés (modification de la dose ou ajout d'un autre traitement) susceptibles d'avoir un impact sur le foie, ce programme de surveillance devra être réinitié.

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 associés susceptibles d'avoir un impact sur 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 traitement concomitant (voir rubriques 4.5 et 4.8). Les autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peuvent potentialiser l'effet de somnolence et de sédation.

#### Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie

À l'instar des autres AE, une augmentation cliniquement significative de la fréquence des crises d'épilepsie peut apparaître pendant le traitement par cannabidiol ; cela peut nécessiter un ajustement de la dose de cannabidiol et/ou des AE associés, ou l'interruption du traitement par cannabidiol dans l'éventualité où le rapport bénéfice/risque serait négatif. Dans les essais cliniques de phase 3 menés dans le SLG, le SD et la STB, la fréquence observée d'états de mal épileptique 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 *versus* 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 le 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.

#### Perte de poids

Le cannabidiol peut provoquer une perte de poids ou une diminution de la prise de poids (voir rubrique 4.8). Chez les patients atteints du SLG, du SD et de la STB, ce phénomène pourrait être lié à la dose. Dans certains cas, la perte de poids a été rapportée comme un événement indésirable (voir tableau 3). La baisse de l'appétit et la perte de poids peuvent légèrement ralentir la croissance. Une perte de poids ou une absence de prise de poids continue doit faire l'objet d'une surveillance régulière pour déterminer si le traitement par cannabidiol doit être interrompu.

#### Huile de sésame contenue dans la solution

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

#### Alcool benzylique contenu dans la solution

Ce médicament contient 0,0003 mg/ml d'alcool benzylique, correspondant à 0,0026 mg par dose maximale d'Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg par dose (STB) chez un adulte pesant 70 kg). L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

#### Populations non étudiées

Les patients présentant une insuffisance cardiovasculaire cliniquement significative n'ont pas été inclus dans le programme de développement clinique de la STB.

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

#### Inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C19

La rifampicine (600 mg administrés une fois par jour), puissant inducteur du CYP3A4/2C19, a diminué les concentrations plasmatiques de cannabidiol et du 7-hydroxy-cannabidiol (7-OH-CBD, un métabolite actif du cannabidiol) d'environ 30 % et 60 % respectivement. Les autres puissants inducteurs du CYP3A4 et/ou du CYP2C19 tels que la carbamazépine, l'enzalutamide, le mitotane, le millepertuis, lorsqu'ils sont administrés concomitamment au cannabidiol, peuvent aussi entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de cannabidiol et du 7-OH-CBD dans des proportions similaires. Ces changements peuvent entraîner une diminution de l'efficacité du 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 le cannabidiol en association à 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 concomitamment.

## Traitements antiépileptiques associés

La pharmacocinétique du 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 en association a été évalué chez des volontaires sains et des patients épileptiques avec le clobazam, le valproate, le stiripentol et l'évérolimus. Bien qu'aucune étude formelle d'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*

L'administration concomitante 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, sans effet sur les niveaux de clobazam. Par ailleurs, il y avait une exposition accrue au 7-OH-CBD, 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 cas de somnolence ou de sédation lors de l'administration concomitante 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). Le mécanisme de ces interactions n'est pas connu. En présence d'élévations significatives des transaminases, la dose de cannabidiol et/ou de valproate pris concomitamment doit être diminuée ou interrompue chez tous les patients jusqu'à résolution des élévations de transaminases (voir rubrique 4.4). Les données sont insuffisantes pour avoir une estimation du risque lors de l'administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques avec le 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 chez les volontaires sains a entraîné une augmentation des niveaux de stiripentol – de l'ordre de 28 % pour la concentration plasmatique maximale mesurée ( $C_{max}$ ) et de 55 % pour l'ASC. Cependant, chez les patients, l'effet était plus faible, avec une augmentation des niveaux de stiripentol de 17 % pour la  $C_{max}$  et de 30 % pour l'ASC. L'importance clinique de ces résultats n'a pas été étudiée. Le patient doit rester sous surveillance stricte en vue de détecter d'éventuels effets indésirables médicamenteux.

### *Phénytoïne*

L'exposition à la phénytoïne peut être augmentée en cas de co-administration avec le cannabidiol car la phénytoïne est largement métabolisée par le CYP2C9, qui est inhibé par le cannabidiol *in vitro*. Aucune étude clinique n'a formellement étudié cette interaction. La phénytoïne a une marge thérapeutique étroite, c'est pourquoi l'administration concomitante de cannabidiol et de phénytoïne doit être instaurée avec prudence et, en cas de survenue 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 taux sériques de lamotrigine peuvent être élevés en cas de co-administration avec cannabidiol.

### *Évérolimus*

La co-administration de cannabidiol (12,5 mg/kg deux fois par jour) avec un substrat de la P-gp et du CYP3A4, l'évérolimus (5 mg), dans une étude menée auprès de volontaires sains, a entraîné une augmentation de l'exposition à l'évérolimus d'environ 2,5 fois pour la C<sub>max</sub> et l'ASC. Le mécanisme de cette interaction serait l'inhibition de l'efflux de la P-gp dans l'intestin qui augmenterait la biodisponibilité de l'évérolimus, car le cannabidiol n'affectait pas l'exposition au midazolam dans une autre étude d'interaction. La demi-vie de l'évérolimus n'était pas affectée, ce qui confirme l'absence d'effets inhibiteurs systémiques du cannabidiol sur l'activité de la P-gp et du CYP3A4. Au moment d'instaurer un traitement par cannabidiol chez des patients sous évérolimus, il convient de surveiller les niveaux thérapeutiques d'évérolimus et d'adapter la dose en conséquence. Au moment d'instaurer un traitement par évérolimus chez des patients sous dose stable de cannabidiol, il est recommandé d'administrer une dose initiale d'évérolimus plus faible et de surveiller les niveaux thérapeutiques de médicament.

### 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 vivo* sur l'administration de cannabidiol à l'état d'équilibre (750 mg deux fois par jour) en cas d'administration concomitante d'une dose unique de caféine (200 mg), un substrat sensible du CYP1A2, a montré une augmentation de l'exposition à la caféine de 15 % pour la C<sub>max</sub> et de 95 % pour l'ASC, comparativement à l'administration de caféine seule. Ces données indiquent que le cannabidiol est un inhibiteur faible du CYP1A2. Des augmentations modestes similaires de l'exposition peuvent être observées avec d'autres substrats sensibles du CYP1A2 (par ex. théophylline ou tizanidine). L'importance clinique de ces résultats n'a pas été étudiée. Le patient doit rester sous surveillance stricte en vue de détecter d'éventuels effets indésirables médicamenteux.

Les données *in vitro* permettent d'anticiper les interactions médicamenteuses avec 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 d'administration concomitante avec le cannabidiol. L'administration concomitante de cannabidiol est susceptible d'entraîner 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 inhibait 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 métabolisés par le 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 le 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 de 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 le cannabidiol est administré concomitamment à des substrats de ces UGT.

#### *Substrats sensibles de la P-gp par voie orale*

La co-administration de cannabidiol avec de l'évérolimus par voie orale, un substrat de la P-gp et du CYP3A4, a augmenté la biodisponibilité de l'évérolimus, probablement en raison de l'inhibition de l'efflux de la P-gp dans l'intestin par l'évérolimus. Des augmentations de l'exposition à d'autres substrats sensibles de la P-gp administrés par voie orale (par ex. sirolimus, tacrolimus, digoxine) peuvent survenir en cas de co-administration avec du cannabidiol. Une surveillance des niveaux thérapeutiques de médicament et une réduction de la dose des substrats de la P-gp doivent être envisagées en cas d'administration par voie orale et concomitante avec du cannabidiol.

#### Éthanol contenu dans la solution

Un millilitre d'Epidyolex contient 79 mg d'éthanol, l'équivalent de 10 % d'éthanol anhydre v/v, c.àd. jusqu'à 691,3 mg d'éthanol par dose maximale d'Epidyolex (12,5 mg/kg) pour un adulte pesant 70 kg (9,9 mg d'éthanol/kg). Pour un adulte pesant 70 kg, cela équivaut à 17 mL de bière ou 7 mL de vin par dose.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du 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 du 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 femelles allaitantes lorsque la mère était traitée avec du cannabidiol (voir rubrique 5.3).

Aucune étude sur le passage du 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 par mesure de précaution.

#### Fertilité

Aucune donnée sur l'effet du 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). Il est recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas acquis suffisamment d'expérience avec le cannabidiol pour pouvoir estimer son influence sur leurs capacités (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés avec le cannabidiol dans l'intervalle de dose recommandé de 10 à 25 mg/kg/jour sont présentés ci-dessous.

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 le 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 3: Liste des effets indésirables**

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables dans les essais cliniques
Infections et infestations	Fréquent	Pneumonie <sup>a</sup> , Infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Baisse de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Irritabilité, Agressivité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence <sup>a</sup>
	Fréquent	Léthargie, Crise d'épilepsie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, Vomissements
	Fréquent	Nausées
Affections hépatobiliaires	Fréquent	ASAT augmentée, ALAT augmentée, GGT augmentée
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

<sup>a</sup> Termes groupés : **Pneumonie** : Pneumonie, Pneumonie à RSV, *Mycoplasma pneumoniae*, Pneumopathie à adénovirus, Pneumonie virale, Pneumopathie par inhalation ; **Somnolence** : Somnolence, Sédatation.

### Description de certains effets indésirables

#### *Atteinte hépatocellulaire*

Le cannabidiol peut entraîner des augmentations de l'ALAT et de l'ASAT liées à la dose (voir rubrique 4.4).

Dans les études contrôlées menées dans le SLG, le SD (doses de 10 ou 20 mg/kg/jour) et la STB (dose de 25 mg/kg/jour), l'incidence des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN était de 12 % chez les patients traités par cannabidiol contre < 1 % chez les 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. Certains cas d'élévations des transaminases ont nécessité l'hospitalisation de patients prenant du cannabidiol.

#### *Facteurs de risque d'atteinte hépatocellulaire*

*Traitement concomitant par valproate et clobazam, dose de cannabidiol et élévation initiale des transaminases*

#### Traitement concomitant par valproate et clobazam

Parmi les patients recevant des doses de 10, 20 et 25 mg/kg/jour de cannabidiol, l'incidence des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN était de 23 % chez les patients traités concomitamment par valproate et clobazam, 19 % chez les patients également traités par valproate (sans clobazam), 3 % chez les patients également traités par clobazam (sans valproate) et 3 % 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 15 % des patients sous cannabidiol 20 ou 25 mg/kg/jour, contre 3 % des patients sous cannabidiol 10 mg/kg/jour. Le risque d'élévations de l'ALAT était plus élevé avec des doses supérieures à 25 mg/kg/jour dans l'étude contrôlée dans la STB.

#### Élévations initiales des transaminases

Dans les essais contrôlés (voir rubrique 5.1) menés chez des patients prenant du cannabidiol 20 ou 25 mg/kg/jour, la fréquence des élévations de l'ALAT supérieures à 3 fois la LSN apparues sous traitement était de 29 % (80 % 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 intervalles normaux à l'inclusion. Au total, 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 l'intervalle normal à l'inclusion.

#### *Somnolence et sédation*

Des cas de somnolence et de sédation (y compris de léthargie) ont été observés dans des essais contrôlés (voir rubrique 4.4) avec cannabidiol dans le SLG, le SD et la STB, notamment chez 29 % des patients traités par cannabidiol (30 % des patients prenant 20 ou 25 mg/kg/jour de cannabidiol et 27 % des patients prenant 10 mg/kg/jour de cannabidiol). Ces effets indésirables ont été observés à une incidence plus élevée avec des doses supérieures à 25 mg/kg/jour dans l'étude contrôlée dans la STB. Le taux de la somnolence et de la sédation (y compris de la léthargie) était supérieur chez les patients prenant du clobazam en association (43 % des patients traités par cannabidiol et clobazam contre 14 % des patients traités par cannabidiol sans clobazam).

#### *Crises d'épilepsie*

Dans l'essai contrôlé mené sur des patients atteints de STB, la fréquence des événements indésirables associés à l'aggravation des crises d'épilepsie était augmentée avec des doses supérieures à 25 mg/kg/jour. Bien qu'aucune tendance nette n'ait été établie, les événements indésirables reflétaient l'augmentation de la fréquence ou de l'intensité des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises. La fréquence des événements indésirables associés à l'aggravation des crises d'épilepsie était de 11 % chez les patients prenant 25 mg/kg/jour de cannabidiol et 18 % chez les patients prenant des doses de cannabidiol supérieures à 25 mg/kg/jour, contre 9 % chez les patients sous placebo.

#### *Perte de poids*

Le cannabidiol peut provoquer une perte de poids ou une diminution de la prise de poids (voir rubrique 4.4). Chez des patients atteints du SLG, du SD et de la STB, la perte de poids semblait liée à la dose, avec 21 % des patients sous cannabidiol 20 mg/kg/jour ou 25 mg/kg/jour présentant une perte de poids  $\geq 5$  % contre 7 % 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 3 ci-dessus). La baisse de l'appétit et la perte de poids peuvent légèrement freiner la croissance.

### *Diarrhées*

Le cannabidiol peut entraîner des diarrhées liées à la dose. Dans les essais contrôlés dans le SLG et le SD, la fréquence des diarrhées était de 13 % chez les patients recevant 10 mg/kg/jour de cannabidiol et 21 % chez les patients recevant 20 mg/kg/jour de cannabidiol, contre 10 % chez les patients sous placebo. Dans l'essai contrôlé mené dans la STB, la fréquence des diarrhées était de 31 % chez les patients recevant 25 mg/kg/jour de cannabidiol et 56 % chez les patients recevant des doses de cannabidiol supérieures à 25 mg/kg/jour, contre 25 % chez les patients sous placebo.

Dans les essais cliniques, les premières diarrhées apparaissaient généralement au cours des 6 premières semaines de traitement par cannabidiol. La durée médiane des diarrhées était de 8 jours. Les diarrhées ont nécessité une réduction de la dose de cannabidiol chez 10 % des patients, une interruption temporaire du traitement chez 1 % des patients et l'arrêt définitif du traitement chez 2 % des patients.

### *Anomalies hématologiques*

Le cannabidiol peut entraîner une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Chez des patients atteints du SLG, du SD et de la STB, la baisse moyenne de l'hémoglobine entre l'inclusion et la fin du traitement était de -0,36 g/dL chez les patients traités recevant 10, 20 ou 25 mg/kg/jour de cannabidiol. Une baisse correspondante de l'hématocrite a également été observée, avec une variation moyenne de -1,3 % chez les patients traités par cannabidiol.

Vingt-sept pour cent (27 %) des patients atteints du SLG et du SD traités par cannabidiol et 38 % des patients atteints de la STB traités par cannabidiol (25 mg/kg/jour) 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 encore été identifié. Dans des études contrôlées menées chez des adultes en bonne santé et chez des patients atteints de SLG, de SD et de STB, une augmentation d'environ 10 % de la créatinine sérique 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, le SD ou la STB.

### *Pneumonie*

Des cas de pneumonie ont été observés dans des essais contrôlés avec le cannabidiol chez des patients atteints du SLG, du SD ou de la STB, notamment chez 6 % des patients traités par cannabidiol contre 1 % des patients sous placebo.

### 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 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 été résolus 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, notamment une surveillance des constantes vitales.

## **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 (equilibrative 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 d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) a été évaluée dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, dans des 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 crises avec chute sur une période de 28 jours pendant la période de traitement dans le groupe cannabidiol *versus* placebo. Les crises avec chute étaient définies 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 crises avec chute, le pourcentage de variation par rapport à l'inclusion de la fréquence totale des crises d'épilepsie et l'impression de changement du sujet/soignant à la dernière visite.

Les analyses en 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 présente le critère d'évaluation principal, à savoir la réduction en pourcentage des crises avec chute 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 crises avec chute ainsi que les résultats mesurés chez les patients traités concomitamment par clobazam.

**Tableau 4 : Critères d'évaluation primaires et secondaires clés avec  $\geq 50$  % de répondeurs, et analyse de sous-groupes, dans les études sur le SLG**

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

IC = intervalle de confiance à 95 %.

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Valeur de p nominale.

<sup>d</sup> 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 concomitamment par clobazam

Le cannabidiol était associé à une augmentation du pourcentage de sujets présentant une réduction supérieure ou égale à 75 % de la fréquence des crises avec chute 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 le cannabidiol présentaient un pourcentage de réduction médian des crises totales supérieur à celui du 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, le cannabidiol était associé à une augmentation du nombre de jours sans crises avec chute pendant la période de traitement dans chaque essai, correspondant à 3,3 jours par période de 28 jours (10 mg/kg/jour) et 5,5 à 7,6 jours par période de 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 d'épilepsie associées au syndrome de Dravet (DS) a été évaluée dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, dans des 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 concomitamment 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 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 sur une période de 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 crises d'épilepsie et l'impression globale de changement rapportée par le 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 en 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 5 présente 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 concomitamment par clobazam.



**Tableau 5 : Critères d'évaluation primaires et secondaires clés avec  $\geq 50$  % de répondeurs, et analyse de sous-groupes, dans les études sur le SD**

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

IC = intervalle de confiance à 95 %.

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Valeur de p nominale.

<sup>d</sup> 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 concomitamment par clobazam

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 des crises totales supérieur à celui du 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, le 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 période de 28 jours (10 mg/kg/jour) et 1,3 à 2,2 jours par période de 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 relation établie entre la dose et la réponse pour les doses 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 vers 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 (N = 366) 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 concomitamment par du clobazam pendant 37 à 48 semaines (N = 168), le pourcentage de réduction médian, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises avec chute était de 71 % au cours des semaines 1 à 12 (N = 168), une tendance maintenue au cours des semaines 37 à 48 avec un pourcentage de réduction médian, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises avec chute de 62 %.

Dans les deux essais randomisés sur le SD, 97,7 % des patients (N = 315) ayant terminé les études ont été incluses dans GWPCARE5. Dans le sous-groupe de patients atteints du SD traités concomitamment par du clobazam pendant 37 à 48 semaines (N = 148), le pourcentage de réduction médian, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises convulsives était de 64 % au cours des semaines 1 à 12 (N = 148), une tendance maintenue au cours des semaines 37 à 48 avec un pourcentage de réduction médian, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises convulsives de 58 %.

#### *Traitement adjuvant des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)*

L'efficacité du cannabidiol (25 et 50 mg/kg/jour) dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à la STB a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, dans des groupes parallèles (GWPCARE6). L'étude consistait en une période d'inclusion de 4 semaines, une période de titration de 4 semaines et une période d'entretien de 12 semaines (période de traitement et d'évaluation principale de 16 semaines).

L'âge moyen de la population de l'étude était de 14 ans et tous les patients sauf un prenaient un ou plusieurs AE concomitants (AEc) pendant l'étude. Les AEc les plus couramment utilisés (> 25 % des patients) étaient le valproate (45 %), la vigabatrine (33 %), le lévétiracétam (29 %) et le clobazam (27 %).

Le critère d'évaluation principal était la variation du nombre de crises d'épilepsie associées à la STB pendant la période de traitement (entretien et adaptation posologique) par rapport à l'inclusion dans le groupe cannabidiol *versus* placebo. Les crises d'épilepsie associées à la STB étaient définies comme

des crises d'épilepsie focales sans altération de la conscience ni perte de connaissance, des crises focales avec altération de la conscience ou perte de connaissance, des crises focales évoluant en crises d'épilepsie généralisées bilatérales et des crises généralisées (convulsions tonico-cloniques, toniques, cloniques ou atoniques). Les critères d'évaluation secondaires principaux étaient la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises d'épilepsie associées à la STB, l'impression globale de changement rapportée par le sujet/soignant à la dernière visite et le pourcentage de variation de la fréquence des crises totales par rapport à l'inclusion.

La dose de 50 mg/kg/jour de cannabidiol s'est révélée avoir un niveau de réduction des crises d'épilepsie similaire à la dose de 25 mg/kg/jour. Toutefois, cette dose était associée à une incidence accrue d'effets indésirables comparée à la dose de 25 mg/kg/jour ; par conséquent, la dose maximale recommandée est de 25 mg/kg/jour.

Le tableau 6 résume le critère d'évaluation principal, à savoir la réduction en pourcentage des crises d'épilepsie associées à la STB par rapport à l'inclusion et le critère d'évaluation secondaire principal, à savoir la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises d'épilepsie associées à la STB avec la dose maximale recommandée de 25 mg/kg/jour.

**Tableau 6: Critère d'évaluation principal et critère d'évaluation secondaire clé de réduction  $\geq 50$  % dans l'étude menée dans la STB (population de patients globale)**

	<i>Étude GWPCARE6</i>	
	<b>Cannabidiol 25 mg/kg/jour (n = 75)</b>	<b>Placebo (n = 76)</b>
<b><i>Critère d'évaluation principal – Pourcentage de réduction de la fréquence des crises associées à la STB<sup>a</sup></i></b>		
<b><i>Crises associées à la STB % de réduction par rapport à l'inclusion</i></b>	48,6 %	26,5 %
<b><i>Pourcentage de réduction par rapport au placebo</i></b>	30,1 %	
IC à 95 %	13,9 %, 43,3 %	
Valeur de p	0,0009	
<b><i>Critère d'évaluation secondaire principal – RÉDUCTION <math>\geq 50</math> % des crises associées à la STB (ANALYSE DES REPONDEURS)</i></b>		
Pourcentage de patients présentant une réduction $\geq 50$ %	36 %	22,4 %
Valeur de p <sup>b</sup>	0,0692	

IC = intervalle de confiance à 95 %.

<sup>a</sup> Les données de l'étude GWPCARE6 sont présentées sous la forme de pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion, estimé à partir d'une analyse de régression binomiale négative.

<sup>b</sup> La valeur de p globale se base sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel.

#### *Analyses en sous-groupes avec et sans traitement par clobazam*

Dans l'étude GWPCARE6, 22,7 % des patients atteints de STB inclus dans le groupe 25 mg/kg/jour et 32,9 % inclus dans le groupe placebo prenaient du clobazam en association. Les résultats de l'analyse en sous-groupes avec le clobazam ont montré des effets anticonvulsivants additionnels du cannabidiol en présence de clobazam.

Dans le sous-groupe de patients traités par clobazam en association, les patients recevant du cannabidiol 25 mg/kg/jour présentaient une réduction de 61,1 % de la fréquence des crises par rapport

à l'inclusion, contre une réduction de 27,1 % dans le groupe placebo, sur la base de l'analyse de régression binomiale négative. Comparativement au placebo, le cannabidiol était associé à une réduction de 46,6 % (valeur nominale de  $p = 0,0025$ ) des crises associées à la STB (IC à 95 % : 20 %, 64,4 %).

Dans le sous-groupe de patients traités sans clobazam en association, les patients recevant du cannabidiol 25 mg/kg/jour présentaient une réduction de 44,4 % de la fréquence des crises par rapport à l'inclusion, contre une réduction de 26,2 % dans le groupe placebo, sur la base de l'analyse de régression binomiale négative. Comparativement au placebo, le cannabidiol était associé à une réduction de 24,7 % (valeur nominale de  $p = 0,0242$ ) des crises associées à la STB (IC à 95 % : 3,7 %, 41,1 %).

#### Autres critères d'évaluation secondaires pour le cannabidiol 25 mg/kg/jour (population de patients globale)

Le cannabidiol était associé à une augmentation du pourcentage de sujets (16 %) présentant une réduction supérieure ou égale à 75 % de la fréquence des crises d'épilepsie associées à la STB pendant la période de traitement comparé au groupe placebo (0 %).

Les patients recevant du cannabidiol présentaient un pourcentage de réduction des crises totales (48,1 %) supérieur à celui du groupe placebo (26,9 %).

Des scores d'impression globale de changement, à la dernière visite, ont été rapportés par les soignants et des patients. 68,6 % des patients dans le groupe cannabidiol contre 39,5 % dans le groupe placebo présentaient une amélioration.

Comparativement au placebo, le cannabidiol était associé à une augmentation du nombre de jours sans crises associées à la STB pendant la période de traitement, équivalent à 2,82 jours par période de 28 jours.

L'effet du cannabidiol sur les spasmes infantiles/épileptiques associés à la STB n'a pas fait l'objet d'évaluations approfondies.

#### Données issues de l'extension de l'étude en ouvert

Sur les 201 patients ayant terminé l'étude GWPCARE6, 99,0 % (199 patients) ont été inclus dans l'extension en ouvert. La dose usuelle médiane était de 25 mg/kg/jour et la période de traitement médiane était de 90 semaines (intervalle : 2,6 à 209 semaines). Dans cette extension en ouvert, le pourcentage de réduction médian, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises associées à la STB était de 54 % au cours des semaines 1 à 12 (N = 199), un effet maintenu au cours des semaines 85 à 96 (N = 98), avec un pourcentage de réduction médian, par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises associées à la STB de 75 %.

#### 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 suprathérapeutiques a entraîné des réponses dites faibles 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, le 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 d'épilepsie associées au SLG, au SD et à la STB (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'étude GWPCARE6, menée chez des patients atteints de STB, incluait 8 enfants âgés de 1 à 2 ans dans tous les groupes de traitement. Malgré les données limitées, l'effet thérapeutique et la tolérance observés étaient similaires à ceux observés chez les patients âgés de 2 ans et plus ; toutefois, l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 2 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient obtenues au bout de 2 à 4 jours d'administration deux fois par jour d'après les concentrations précédant la dose ( $C_{\text{résiduelle}}$ ). 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.

Dans les études menées chez des volontaires sains, l'administration concomitante de cannabidiol (750 ou 1 500 mg) et d'une alimentation riche en matières grasses/calories augmente la vitesse et l'absorption (multiplication par 5 de la  $C_{\text{max}}$  et par 4 de l'ASC) et diminue la variabilité totale de l'exposition par rapport aux volontaires sains à jeun. Bien que l'effet soit légèrement plus faible pour une alimentation faible en matières grasses/calories, l'élévation de l'exposition reste marquée ( $C_{\text{max}}$  multipliée par 4, ASC multipliée par 3). En outre, la prise de cannabidiol avec du lait de vache a augmenté l'exposition d'environ 3 fois pour la  $C_{\text{max}}$  et 2,5 fois pour l'ASC. La prise de cannabidiol avec de l'alcool a également entraîné une augmentation de l'exposition au cannabidiol, avec une ASC supérieure de 63 %.

Dans les essais randomisés contrôlés, le moment de l'administration de la dose de cannabidiol par rapport aux repas n'était pas limité. Chez les patients, une alimentation riche en matières grasses a montré une augmentation de la biodisponibilité du cannabidiol (facteur de 3). Cette augmentation était modérée lorsque l'état prandial n'était pas précisément défini, avec une augmentation d'un facteur de 2,2 de la biodisponibilité relative.

Pour réduire le plus possible la variabilité de la biodisponibilité du cannabidiol chez un même patient, 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), c.-à-d. que Epidyolex doit être pris dans les mêmes conditions, avec ou sans aliments. En cas de prise d'aliments, une composition alimentaire similaire doit être envisagée, si possible.

### Distribution

*In vitro*, > 94 % du cannabidiol et de ses métabolites de phase I se fixent aux protéines plasmatiques avec une liaison préférentielle avec l'albumine sérique humaine.

Le volume de distribution apparent après administration par voie orale 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 du cannabidiol dans le plasma est de 56 à 61 heures après une administration deux fois par jour pendant 7 jours à des volontaires sains.

### *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 métaboliseurs rapides.

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 d'épilepsie) circule dans le plasma humain à des concentrations plus faibles que celles du 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 principaux transporteurs rénaux et hépatiques susceptibles de provoquer des interactions médicamenteuses significatives.

### Linéarité

La  $C_{max}$  et l'ASC du cannabidiol sont quasi proportionnelles à la dose sur l'intervalle de doses thérapeutiques (10-25 mg/kg/jour). Après administration d'une seule dose, l'exposition sur l'intervalle 750-6 000 mg augmente moins rapidement que la dose, ce qui indique que l'absorption du cannabidiol pourrait être saturable. L'administration de doses multiples à des patients atteints de STB a également indiqué que l'absorption était saturable à des doses supérieures à 25 mg/kg/jour.

### Pharmacocinétique dans les populations particulières

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

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

#### *Sujets âgés*

La pharmacocinétique du cannabidiol n'a pas été étudiée chez les sujets de plus de 74 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 (dont SLG, SD et STB) a été exposé au cannabidiol dans des essais cliniques et 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 ont présenté 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

##### Dans le SLG

Chez les patients atteints du SLG, le modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) a indiqué la présence d'une relation dose-effet relative à la probabilité d'obtenir une réduction  $\geq 50$  % des crises avec chute 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 du cannabidiol et la probabilité d'une réponse  $\geq 50$  %. L'analyse du taux de répondeurs a également montré une corrélation dans la relation dose-effet pour le métabolite actif du cannabidiol (7-OH-CBD). L'analyse PK/PD a également montré que les expositions systémiques au cannabidiol étaient également corrélées à certains événements indésirables, notamment les élévations des ASAT et des ALAT, des diarrhées, de la fatigue, les élévations des 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.

##### Dans la STB

Chez les patients atteints de la STB, il n'existe pas de relation -dose-effet basée sur les critères d'évaluation de l'efficacité puisque les doses évaluées se situent à l'extrémité de la relation -dose-effet. Toutefois, une relation dose-effet a été déterminée pour le métabolite 7OH-CBD en lien avec une élévation de l'ASAT. Aucune autre relation PK/PD avec critères d'évaluation de la tolérance n'a été identifiée pour le CBD ou ses métabolites.

#### 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 du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, de l'UGT1A9 et de 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 (voir également rubrique 4.5).

Le cannabidiol induit l'expression de l'ARNm du CYP1A2 et du CYP2B6 *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes. Une étude *in vivo* avec de la caféine a montré que le cannabidiol n'induisait pas le CYP1A2 *in vivo*.

Le cannabidiol et le métabolite 7-OH-CBD n'interagissent pas avec les principaux transporteurs rénaux et hépatiques et sont peu susceptibles d'induire des interactions médicamenteuses significatives : OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 et OATP1B3. Le cannabidiol n'est ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs de recapture OATP1A2 et OATP2B1 dans le cerveau. *In vitro*, le cannabidiol et 7-OH-CBD ne sont ni des substrats ni des inhibiteurs des transporteurs d'efflux P-gp/MDR1, BCRP ou BSEP. Les données *in vivo* avec l'évérolimus montrent que le cannabidiol peut affecter l'efflux induit par la P-gp d'un substrat de la P-gp dans l'intestin (voir rubrique 4.5), mais le cannabidiol n'inhibait ni n'induisait le CYP3A4 sur la base de l'étude *in vivo* avec le midazolam. 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 le cannabidiol (750 mg deux fois par jour chez des volontaires sains et 20 mg/kg/jour chez des patients) et d'autres antiépileptiques ont été recherchées dans des études d'interactions médicamenteuses menées chez des volontaires sains et des patients, ainsi que lors d'une analyse pharmacocinétique de population des concentrations plasmatiques du médicament dans les études contrôlées *versus* placebo chez des patients atteints du SLG.

L'association du cannabidiol et du clobazam a entraîné une augmentation de l'exposition au métabolite actif N-desméthylclobazam, sans effet sur les niveaux de clobazam. Bien que l'exposition au cannabidiol ne soit pas significativement modifiée par le clobazam, les taux d'un métabolite actif, le 7-OH-CBD, sont augmentés par cette association. Par conséquent, des adaptations posologiques de cannabidiol ou de clobazam peuvent être nécessaires.

La co-administration de cannabidiol et d'évérolimus a entraîné une augmentation de l'exposition à l'évérolimus. Par conséquent, des adaptations posologiques et une surveillance médicamenteuse thérapeutique de l'évérolimus peuvent se révéler nécessaires en cas d'utilisation concomitante de cannabidiol et d'évérolimus.

Les interactions in vivo du clobazam, de l'évérolimus et d'autres TAE concomitants sont résumées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 7: Interactions médicamenteuses entre le cannabidiol et les antiépileptiques concomitants**

<b>Traitement antiépileptique concomitant</b>	<b>Influence de l'antiépileptique sur le cannabidiol</b>	<b>Influence du cannabidiol sur l'antiépileptique</b>
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 <sup>a</sup> .	Aucun effet sur les niveaux de clobazam. Interaction entraînant une multiplication par 3 fois environ de l'exposition au métabolite N-desméthylclobazam <sup>b</sup> .
Valproate	Aucun effet sur le CBD ou ses métabolites	Aucun effet sur l'exposition à l'acide valproïque ou l'exposition au métabolite hépatotoxique putatif acide 2-propyl-4-penténoïque (4-ene-VPA).
Stiripentol	Aucun effet sur les niveaux de cannabidiol. Interaction entraînant une diminution (d'environ 30 %) de la C <sub>max</sub> et l'ASC du métabolite actif 7-OH-CBD dans les essais menés auprès de volontaires sains et de patients épileptiques.	Interaction entraînant une augmentation approximative de 28 % de la C <sub>max</sub> et de 55 % de l'ASC dans une étude menée auprès de volontaires sains et une augmentation de 17 % de la C <sub>max</sub> et de 30 % de l'ASC auprès de patients.
Évérolimus	L'effet de l'évérolimus sur le cannabidiol n'a pas été évalué.	La co-administration de cannabidiol (12,5 mg/kg deux fois par jour) et d'évérolimus (5 mg) a entraîné une multiplication par 2,5 environ de l'exposition à l'évérolimus (C <sub>max</sub> et ASC) dans une étude menée auprès de volontaires sains.

<sup>a</sup> augmentations moyennes de 47 % de l'ASC et 73 % de la C<sub>max</sub>

<sup>b</sup> selon la C<sub>max</sub> et l'ASC



### 5.3 Données de sécurité préclinique

#### Mutagénicité et carcinogénicité

Dans une étude de carcinogénicité menée sur des souris, l'administration par voie orale d'Epidyolex (0 [eau], 0 [véhicule], 30, 100 ou 300 mg/kg/jour) pendant 2 ans a augmenté l'incidence des adénomes hépatocellulaires bénins chez les souris mâles à toutes les doses testées et chez les souris femelles à la plus forte dose testée. À la plus forte dose étudiée, les expositions plasmatiques (ASC) chez les souris étaient environ 7 fois supérieures à l'exposition anticipée chez l'humain à une dose de 25 mg/kg/jour.

Aucune étude du potentiel carcinogène du cannabidiol chez les rats n'a été menée.

Les études de génotoxicité n'ont pas mis en évidence d'activité mutagène ou clastogène.

#### Toxicité de la reproduction et du développement

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 34 fois la dose humaine maximale recommandée de 25 mg/kg/jour).

Une étude sur le développement embryo-fœtal menée sur des lapins a évalué des doses de 50, 80 ou 125 mg/kg/jour. La 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 sur la toxicité développementale embryo-fœtale chez les lapins étaient inférieures à celles de l'homme à une dose de 25 mg/kg/jour.

L'étude de développement embryo-fœtal chez les rats 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 dose sans effet toxique était associée à des expositions plasmatiques maternelles environ 9 fois supérieures à l'exposition anticipée chez l'homme à une dose de 25 mg/kg/jour.

Une étude de développement prénatal et 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 mâle ont été observés chez la progéniture à des doses  $\geq$  150 mg/kg/jour. La dose sans effet toxique était associée à des expositions plasmatiques maternelles au cannabidiol environ 5 fois supérieures à celles de l'homme à une dose de 25 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 postnataux [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. 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 des expositions au cannabidiol (ASC) environ 8 fois supérieure à celle de l'homme à 25 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 de 15 mg/kg/jour a été établie.

#### Potentiel d'abus

Les études animales menées pour identifier un potentiel d'abus médicamenteux montrent que le cannabidiol ne provoque pas de réponses comportementales analogues à celles des cannabinoïdes, notamment la généralisation au 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  
Arôme fraise (comprend de l'alcool benzylique)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Utiliser dans les 12 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 à vis inviolable muni d'une sécurité enfant (polypropylène).

Les présentations suivantes sont disponibles pour Epidyolex 100 mg/mL, solution buvable :

100 mL (1 flacon de 100 mL) avec 2 seringues pour administration par voie orale de 5 mL et 2 seringues pour administration par voie orale de 1 mL (piston en PEHD et cylindre en polypropylène) et deux adaptateurs de flacon (PEBD).

300 mL (3 flacons de 100 mL) avec 2 seringues pour administration par voie orale de 5 mL et 2 seringues pour administration par voie orale de 1 mL (piston en PEHD et cylindre en polypropylène) et trois adaptateurs de flacon (PEBD).

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.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les sondes nasogastriques en silicone d'une longueur de plus de 50 cm et maximale de 125 cm, et d'un diamètre de plus de 5 FR et maximal de 12 FR, peuvent être utilisées. Les sondes nasogastriques en silicone de 50 cm de long ou plus courtes et d'un diamètre de 5 FR ou moins doivent être évitées. Les sondes gastriques en silicone d'une longueur de 0,8 à 4 cm et d'un diamètre de 12 FR à 24 FR,

peuvent être utilisées. Les sondes en polychlorure de vinyle et polyuréthane ne doivent pas être utilisées.

Après l'administration, la sonde d'administration entérale doit être rincée au moins une fois avec de l'eau à température ambiante. Si plusieurs médicaments sont administrés, la sonde doit être rincée entre chaque médicament. Il est recommandé d'utiliser un volume de rinçage d'environ 5 fois le volume d'amorçage de la sonde (avec un minimum de 3 ml pour les sondes les plus courtes/étroites jusqu'à un maximum de 20 ml pour les sondes les plus longues/larges). Le volume de rinçage peut être modifié chez les patients nécessitant une administration restreinte de liquides.

Les sondes entérales avec connecteurs ENFit® requièrent l'utilisation de seringues compatibles avec ENFit ainsi que d'adaptateurs pour flacon. Pour optimiser la précision de la dose, des seringues de 1 ml doivent être utilisées pour les doses  $\leq$  1 ml.

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**

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

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

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

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

Date de première autorisation : 19 septembre 2019

## **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**

**Solution buvable – boîte contenant 100 mL (1 flacon de 100 mL) de solution buvable**

**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 et des composants de goût fraise (comprend de l'alcool benzylique).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution buvable

Un flacon de 100 mL

Deux seringues pour administration orale de 1 mL avec adaptateur pour flacon

Deux seringues pour administration orale de 5 mL avec adaptateur pour flacon

**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 12 semaines après la première ouverture.

Date de 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**

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

**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 L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Solution buvable – boîte contenant 300 mL (3 flacons de 100 mL) de solution buvable**

**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 et des composants de goût fraise (comprend de l'alcool benzylique).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution buvable

3 flacons de 100 mL

Deux seringues pour administration orale de 1 mL avec adaptateur pour flacon

Deux seringues pour administration orale de 5 mL avec deux adaptateurs pour flacon

**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 12 semaines après la première ouverture.

Date de 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**

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

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

EU/1/19/1389/002

**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 et 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.

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 12 semaines après la première ouverture.

Date de 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**

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

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

EU/1/19/1389/001 (1 flacon de 100 mL)  
EU/1/19/1389/002 (3 flacons de 100 mL)

**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 qu'Epidyolex et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Epidyolex ?
3. Comment vous ou le patient devez 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 qu'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 au clobazam, ou au clobazam et à d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter des crises d'épilepsie 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.

Epidyolex est également utilisé en association à d'autres antiépileptiques pour traiter les crises d'épilepsie associées à une maladie génétique appelée sclérose tubéreuse de Bourneville (STB). 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 de ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si votre médecin détermine des anomalies dans vos tests sanguins du foie.

##### 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

- vosre foie ne fonctionne pas correctement, il pourrait 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.**
  - si vous remarquez une perte de poids ou si vous ne parvenez pas à prendre du poids. Votre médecin surveillera votre poids et déterminera si le traitement par Epidyolex doit être interrompu.

### **Enfants et adolescents**

Epidyolex n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 2 ans.

### **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, lorazépan, phénytoïne, stiripentol et valproate utilisés pour traiter les crises d'épilepsie
- autres médicaments pour traiter la STB tels que l'évérolimus ou le tacrolimus
- 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 de 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 réduire 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 la rifampine, la clarithromycine et l'érythromycine

### **Epidyolex avec des aliments**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin et à le prendre de façon régulière, avec ou sans aliments, notamment les repas riches en matières grasses (comme un régime cétogène). Si vous prenez Epidyolex au cours du repas, vous devez prendre si possible un type de repas similaire (par ex. avec la même teneur en matières grasses) pour chaque prise. (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 si vos enfants font des activités comme du 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 faire ce type d'activités n'est pas affectée.

### **Epidyolex contient de l'huile de sésame raffinée, de l'alcool (éthanol), des composants de l'arôme 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.

Un millilitre d'Epidyolex contient 79 mg d'éthanol, l'équivalent de 10 % d'éthanol anhydre v/v, c.-à-d. jusqu'à 691,3 mg d'éthanol par dose maximale d'Epidyolex (12,5 mg/kg) pour un adulte pesant 70 kg (9,9 mg d'éthanol/kg). Pour un adulte pesant 70 kg, cela équivaut à 17 mL de bière ou 7 mL de vin par dose.

Ce médicament contient 0,0003 mg/mL d'alcool benzylique, correspondant à 0,0026 mg par dose maximale d'Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg par dose chez un adulte pesant 70 kg).  
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

## **3. Comment vous ou le patient devez 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 constante soit avec, soit sans aliments, et selon vos habitudes quotidiennes de façon à bénéficier du même effet à chaque fois. Si vous prenez Epidyolex au cours du repas, vous devez prendre si possible un type de repas similaire (par ex. avec la même teneur en matières grasses) pour chaque prise.

Si nécessaire, Epidyolex peut être administré via une sonde nasogastrique ou de gastrostomie. Votre médecin vous donnera les instructions nécessaires. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

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

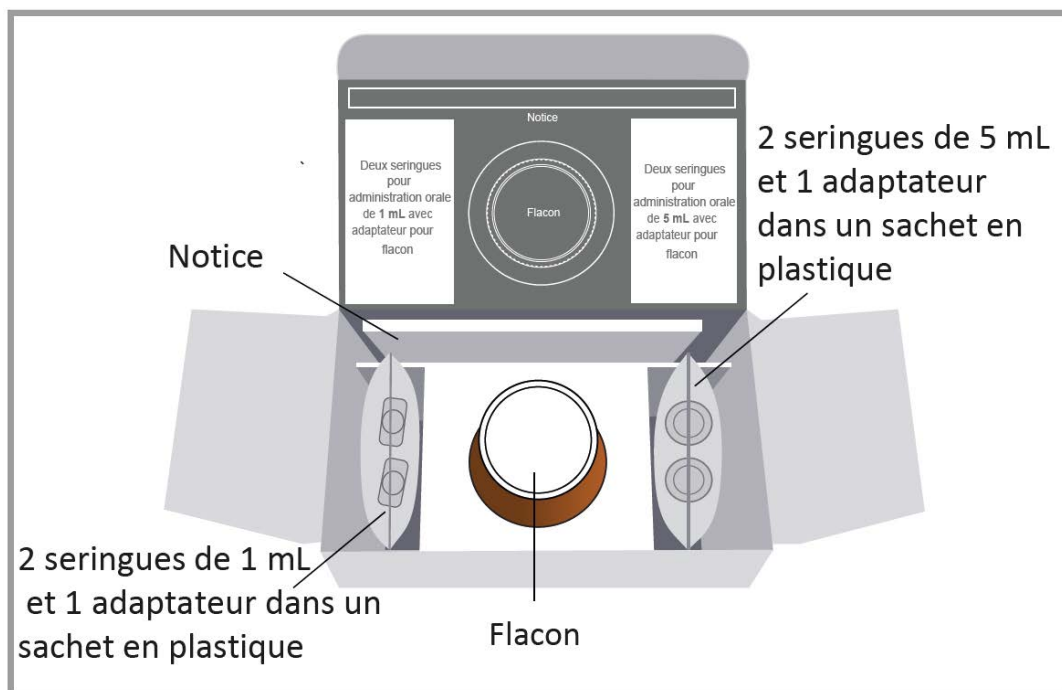
La boîte de 1 flacon comprend les articles suivants :

- un flacon d'Epidyolex en 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

La boîte de 3 flacons comprend les articles suivants :

- trois flacons d'Epidyolex en 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 deux adaptateurs de flacon

Une seringue de rechange de chaque taille est fournie, au cas où la première serait endommagée ou égarée. Pour la boîte de 3 flacons, les trois adaptateurs des deux sachets de seringues sont nécessaires.

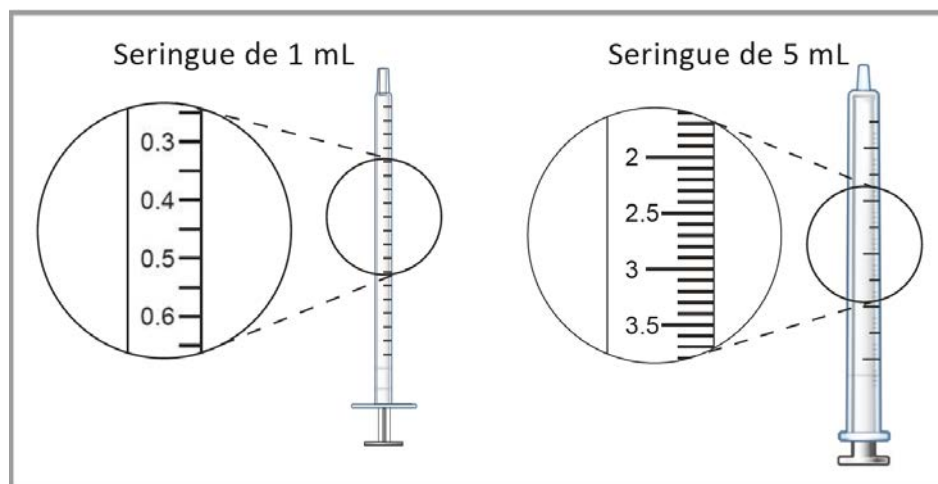


La figure ci-dessus est uniquement fournie à titre d'illustration.

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. Si une boîte de 3 flacons vous a été prescrite, les trois adaptateurs doivent être conservés.



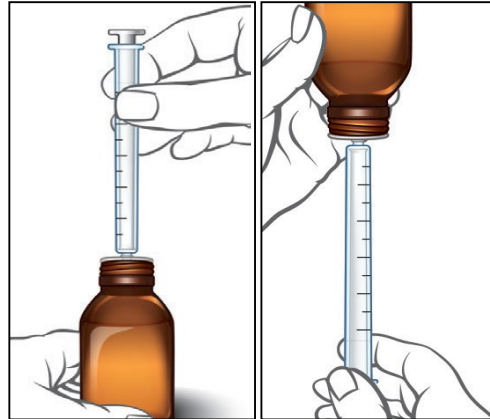
2. Retirez le capuchon muni de la sécurité enfant en appuyant dessus tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.



3. Pressez fermement l'adaptateur du flacon dans le goulot du flacon et vérifiez qu'il soit bien introduit. L'adaptateur pourrait ressortir et provoquer un étouffement, s'il n'est pas bien introduit.

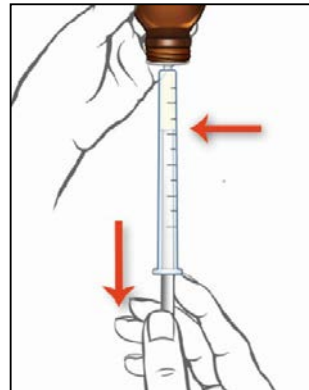


4. Introduisez l'embout de la seringue adaptée dans l'adaptateur de flacon et retournez le flacon.

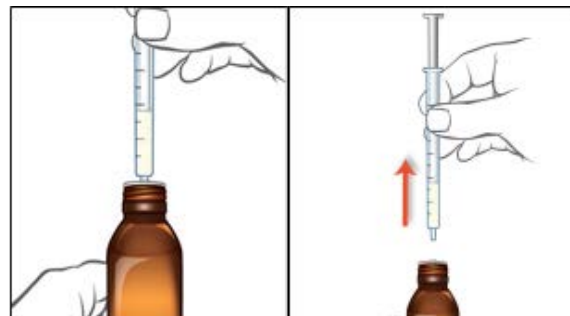


5. Tirez lentement sur le piston de la seringue de façon à ce que le volume (nombre de mL) de solution nécessaire soit prélevé dans la seringue. Alignez l'extrémité du piston avec le repère de dose requis, comme illustré.

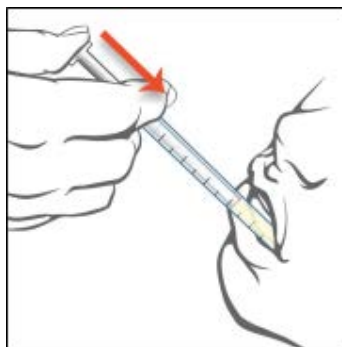
S'il y a une bulle d'air dans la seringue, remettez le liquide dans le flacon tout en le maintenant à l'envers et répétez l'étape 5 jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bulle.



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.

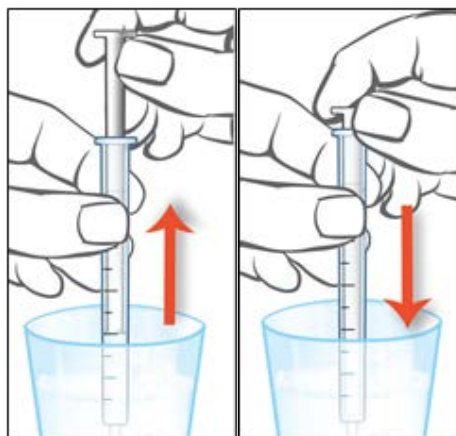


Si la dose est de plus de 5 mL, répétez les étapes 4 à 7 pour administrer le reste de la dose avec la seringue de 5 mL.

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.



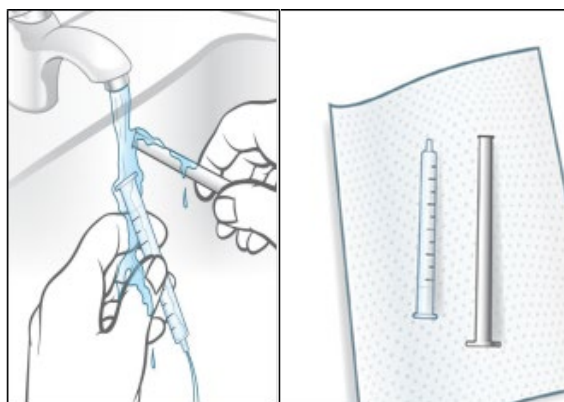
9. Mettez de l'eau chaude et savonneuse dans un gobelet et nettoyez la seringue en prélevant l'eau et purgeant la seringue à l'aide du piston.



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 (élevations 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
- diarrhée
- baisse de l'appétit
- fièvre
- vomissements

- fatigue

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

- analyses de sang montrant des augmentations de certains enzymes du foie (pouvant évoquer une atteinte du foie)
- convulsions
- mauvaise humeur (irritabilité, agressivité)
- éruption cutanée
- manque d'énergie
- toux
- pneumonie
- perte de poids
- nausées
- infection des voies urinaires

**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 12 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 l'arôme 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 en verre ambré avec bouchon à vis muni d'une sécurité enfant.

Les présentations suivantes sont disponibles pour Epidyolex :

100 mL (1 flacon de 100 mL) avec 2 seringues pour administration par voie orale de 5 mL et 2 seringues pour administration par voie orale de 1 mL et deux adaptateurs de flacon.

300 mL (3 flacons de 100 mL) avec 2 seringues pour administration par voie orale de 5 mL et 2 seringues pour administration par voie orale de 1 mL et trois adaptateurs de flacon.

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.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
5th Floor  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublin 4  
D04 E5W7  
Irlande  
e-mail : [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.com)

#### **Fabricant**

GW Pharma (International) B.V.,  
Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Pays-Bas  
e-mail : [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.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 :

<b>België/Belgique/Belgien</b> Tél/Tel: +31 207176898	<b>Lietuva</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>България</b> Тел.: +353 1 968 1631	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Tél/Tel: +31 207176898
<b>Česká republika</b> Tel: +353 1 968 1631	<b>Magyarország</b> Tel.: +353 1 968 1631
<b>Danmark</b> Tlf: +45 69918419	<b>Malta</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>Deutschland</b> Tel: +49(0)3022957821	<b>Nederland</b> Tel: +31 207176898
<b>Eesti</b> Tel: +353 1 968 1631	<b>Norge</b> Tlf: +353 1 968 1631
<b>Ελλάδα</b> Τηλ: +353 1 968 1631	<b>Österreich</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>España</b> Jazz Pharmaceuticals Iberia, S.L. Tel: +34 914142493	<b>Polska</b> Tel.: +353 1 968 1631
<b>France</b> Exploitant : Jazz Pharmaceuticals France SAS Tél: +33 176728925	<b>Portugal</b> Tel: +351 308805626



<b>Hrvatska</b> Tel: +353 1 968 1631	<b>România</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>Ireland</b> Tel: +353 1 968 1631	<b>Slovenija</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>Ísland</b> Sími: +353 1 968 1631	<b>Slovenská republika</b> Tel: +353 1 968 1631
<b>Italia</b> Jazz Healthcare Italy S.r.l. Tel: +39 (0)800959164	<b>Suomi/Finland</b> Puh/Tel: +353 1 968 1631
<b>Κύπρος</b> Τηλ: +353 1 968 1631	<b>Sverige</b> Tel: +46 406688521
<b>Latvija</b> Tel: +353 1 968 1631	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> Tel: +44 8081890387 (toll free)

**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.