

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar EPIDIOLEX® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de EPIDIOLEX.

EPIDIOLEX® (cannabidiol) en solución oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2018

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.1)

3/2024

INDICACIONES Y USO

EPIDIOLEX está indicado para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet o el complejo de esclerosis tuberosa en pacientes a partir de 1 año (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Antes de iniciar el tratamiento, se deben determinar los valores de transaminasas séricas (ALT y AST) y bilirrubina total en todos los pacientes. (2.1, 5.1)
- Consulte la información sobre valoración en la Información de prescripción completa. (2.2, 2.3)

Convulsiones asociadas con los síndromes de Lennox-Gastaut o de Dravet

- La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día) por vía oral. Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). (2.2)
- Según la respuesta y tolerabilidad clínica individual, la dosis de EPIDIOLEX se puede aumentar hasta la dosis máxima de mantenimiento recomendada de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día).

Convulsiones asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa

- La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día) por vía oral. Aumente la dosis semanalmente, en 2.5 mg/kg dos veces todos los días (5 mg/kg/día), según sea tolerado, hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 12.5 mg/kg dos veces todos los días (25 mg/kg/día). (2.3)

Pacientes con insuficiencia hepática

- Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes que tengan insuficiencia hepática moderada o grave. (2.6, 8.6)

PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Solución oral: 100 mg/ml (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al cannabidiol o a cualquiera de los componentes de EPIDIOLEX (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Lesión hepática: EPIDIOLEX puede causar aumentos de las transaminasas. El uso concomitante de valproato y de dosis más altas de EPIDIOLEX aumentan el riesgo de elevaciones de los niveles de las transaminasas. Consulte las recomendaciones para el control de la bilirrubina y las transaminasas séricas en la Información de prescripción completa. (5.1)

- Somnolencia y sedación: monitoree la somnolencia y la sedación y aconseje a los pacientes que no manejen vehículos ni operen ninguna maquinaria hasta que tengan suficiente experiencia en el uso de EPIDIOLEX. (5.2)
- Comportamientos e ideas suicidas: monitoree los comportamientos e ideas suicidas de los pacientes. (5.3)
- Reacciones de hipersensibilidad: aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata. Interrumpa el medicamento y no reinicie EPIDIOLEX si se presenta hipersensibilidad. (5.4)
- Síndrome de abstinencia de los medicamentos antiepilépticos: EPIDIOLEX se debe retirar poco a poco para minimizar el riesgo de un aumento de la frecuencia de convulsiones y un estado epiléptico. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (10% o más para EPIDIOLEX y más altas que con el placebo) en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut o Dravet son: somnolencia, disminución del apetito, diarrea, aumento de los niveles de las transaminasas, fatiga, malestar general y astenia; erupción cutánea, insomnio, trastorno del sueño y sueño de mala calidad e infecciones. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes (10% o más para EPIDIOLEX y más altas que con el placebo) en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa son: diarrea, aumento de los niveles de las transaminasas, disminución del apetito, somnolencia, pirexia y vómitos. (6.1)

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Jazz Pharmaceuticals, Inc. llamando al 1-800-520-5568, o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Inductor potente de CYP3A4 o CYP2C19: considere aumentar la dosis de EPIDIOLEX. (7.1)
- Considere reducir la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 (p. ej., clobazam) y sustratos de la gp-P administrados por vía oral. (7.2)
- Se recomienda una dosis inicial más baja de everolimus administrado por vía oral. (7.2)
- Los sustratos de CYP2B6 también pueden requerir ajustes de la dosis. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: según datos en animales, pueden causar daños en el feto. (8.1)

Consulte la sección 17 de INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y Guía de medicamentos

Revisado: 3/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Evaluaciones antes de iniciar EPIDIOLEX
- 2.2 Dosis para convulsiones asociadas con los síndromes de Lennox-Gastaut o de Dravet
- 2.3 Dosis para convulsiones asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa
- 2.4 Instrucciones de administración
- 2.5 Interrupción de EPIDIOLEX
- 2.6 Pacientes con insuficiencia hepática

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Lesión hepática
- 5.2 Somnolencia y sedación
- 5.3 Comportamientos e ideas suicidas
- 5.4 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.5 Síndrome de abstinencia de los medicamentos antiepilépticos (MAE)

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre EPIDIOLEX
- 7.2 Efecto de EPIDIOLEX sobre otros medicamentos
- 7.3 Uso concomitante de EPIDIOLEX y valproato
- 7.4 Alcohol y depresores del SNC

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática

9 DEPENDENCIA Y ABUSO DE DROGAS

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénica y mutagenia

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Síndrome de Lennox-Gastaut
- 14.2 Síndrome de Dravet
- 14.3 Complejo de esclerosis tuberosa

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

EPIDIOLEX está indicado para el tratamiento de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), el síndrome de Dravet (SD) o el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de 1 año de edad.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Evaluaciones antes de iniciar EPIDIOLEX

Debido al riesgo de lesión hepatocelular, determine los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y de bilirrubina total en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con EPIDIOLEX [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.2 Dosis para convulsiones asociadas con los síndromes de Lennox-Gastaut o de Dravet

- La dosis inicial es de 2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día) por vía oral.
- Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día).
- Los pacientes que toleren la dosis de 5 mg/kg de EPIDIOLEX administrada dos veces al día y necesiten reducir todavía más las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta la dosis de mantenimiento máxima recomendada de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día) en incrementos semanales de 2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día), según tolerancia. En los pacientes en los que esté justificado un ajuste más rápido de la dosis de 10 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, la dosis se puede aumentar con una frecuencia no superior a cada dos días. La administración de la dosis de 20 mg/kg/día tuvo como resultado reducciones algo mayores de las tasas de convulsiones que con la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg/kg/día, pero aumentaron las reacciones adversas.

2.3 Dosis para convulsiones asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa

- La dosis inicial es de 2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día) por vía oral.
- Aumente la dosis semanalmente, en incrementos de 2.5 mg/kg dos veces todos los días (5 mg/kg/día), según tolerancia, hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 12.5 mg/kg dos veces todos los días (25 mg/kg/día). En los pacientes en los que esté justificado un ajuste más rápido de la dosis hasta 25 mg/kg/día, la dosis se puede aumentar con una frecuencia no superior a cada dos días.
- No se ha estudiado la eficacia de dosis inferiores a 12.5 mg/kg dos veces todos los días en pacientes con CET.

2.4 Instrucciones de administración

Los alimentos pueden aumentar los niveles de EPIDIOLEX [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Se recomienda usar una dosis coherente de EPIDIOLEX en relación con las comidas a fin de reducir la variabilidad de la exposición plasmática al canabidiol.

Se entregarán dispositivos medidores calibrados (jeringa para administración oral de 1 ml o 5 ml) y se recomienda medir y administrar la dosis exacta recetada [consulte *Presentación/almacenamiento y manipulación (16.1)*]. Una cucharada o cucharadita de las que se tienen en casa no son un dispositivo medidor adecuado.

Se recomienda la administración oral. Cuando sea necesario, EPIDIOLEX se puede administrar por vía enteral, mediante sonda nasogástrica o tubos de gastrostomía de silicona. El volumen de lavado recomendado (con agua potable a temperatura ambiente) después de cada dosis es de aproximadamente 5 veces el volumen de cebado del tubo. Es posible que haya que modificar el volumen de lavado en los pacientes con restricciones de líquidos. No use con sondas fabricadas con cloruro de polivinilo (CPV) o poliuretano y evite el uso de sondas nasogástricas de silicona cortas y con diámetros estrechos (p. ej., menos de 50 cm y un calibre inferior a 5 FR).

Deseche el EPIDIOLEX no usado que le quede 12 semanas después de abrir por primera vez el frasco [consulte *Presentación/almacenamiento y manipulación (16.2)*].

2.5 Interrupción de EPIDIOLEX

Cuando se interrumpe EPIDIOLEX, la dosis se debe reducir gradualmente. Como con la mayoría los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar interrumpir el medicamento de manera abrupta, cuando sea posible, para minimizar el riesgo de aumento en la frecuencia de las convulsiones y un estado epiléptico [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*].

2.6 Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes que tengan insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*, *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*]. Puede que sea necesaria una valoración más lenta de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave que en los pacientes sin insuficiencia hepática (consulte la Tabla 1).

No es necesario el ajuste de la dosis de EPIDIOLEX en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Tabla 1: Ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	Dosis inicial	En pacientes con SLG o SD	En pacientes con CET
		Rango de dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
Leve	2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)	De 5 a 10 mg/kg dos veces todos los días (de 10 a 20 mg/kg/día)	12.5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día)
Moderada	1.25 mg/kg dos veces al día (2.5 mg/kg/día)	De 2.5 a 5 mg/kg dos veces todos los días (de 5 a 10 mg/kg/día)	6.25 mg/kg dos veces al día (12.5 mg/kg/día)
Grave	0.5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día)	De 1 a 2 mg/kg dos veces todos los días (de 2 a 4 mg/kg/día)	2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Solución oral de canabidiol: 100 mg/ml de solución incolora a amarillenta, transparente, con sabor a fresa.

4 CONTRAINDICACIONES

EPIDIOLEX está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al canabidiol o a cualquiera de los componentes del producto [consulte *Descripción (11)* y *Advertencias y precauciones (5.4)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Lesión hepática

EPIDIOLEX puede causar aumentos de los niveles de las transaminasas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT] y/o aspartato aminotransferasa [AST]) relacionados con la dosis. En estudios controlados sobre el SLG y el SD (dosis de 10 y 20 mg/kg/día) y el CET (25 mg/kg/día), la incidencia de aumento de los niveles de ALT por encima del triple de los niveles superiores de la normalidad (LSN) fue del 13% (dosis de 10 y 20 mg/kg/día) y del 12% (dosis de 25 mg/kg/día) en pacientes tratados con EPIDIOLEX en comparación con el 1% de los pacientes que recibieron el placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con EPIDIOLEX presentaron niveles de ALT o AST superiores a 20 veces el LSN. Hubo casos de aumentos de los niveles de transaminasas asociados con hospitalización en pacientes que recibieron EPIDIOLEX. En ensayos clínicos, se presentaron aumentos de los niveles séricos de las transaminasas en los primeros dos meses del inicio del tratamiento. Sin embargo, hubo algunos casos en los que se observaron estos aumentos hasta 18 meses después de iniciar el tratamiento, especialmente en pacientes que tomaron simultáneamente valproato. Al interrumpir EPIDIOLEX o reducir la dosis de EPIDIOLEX y/o el valproato concomitante se resolvieron los aumentos de los niveles de transaminasas en unos dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, los aumentos en los niveles de transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuado con EPIDIOLEX, sin reducir la dosis.

En el marco poscomercialización, se han producido patrones mixtos o colestáticos de lesión hepática (es decir, sobre la base del índice calculado de [ALT/LSN]/[ALP/LSN] inferior a 2 y entre 2-5, respectivamente) en pacientes tratados con EPIDIOLEX.

Factores de riesgo para el aumento de los niveles de transaminasas Uso concomitante de valproato y clobazam

La mayoría de los aumentos en los niveles de ALT en los estudios controlados se produjeron en pacientes que tomaron simultáneamente valproato [consulte *Interacciones medicamentosas (7.3)*]. El uso concomitante de clobazam también aumentó la incidencia de elevaciones de las transaminasas, aunque en una menor medida que el valproato [consulte *Interacciones medicamentosas (7.2)*]. En pacientes con SLG o SD tratados con EPIDIOLEX (dosis de 10 y 20 mg/kg/día), la incidencia de aumentos en los niveles de ALT superiores al triple del LSN fue del 30% en pacientes que recibieron simultáneamente valproato y clobazam, en el 21% de los pacientes que recibieron simultáneamente valproato (sin clobazam), en el 4% de los pacientes que recibieron simultáneamente clobazam (sin valproato) y en el 3% de los pacientes que no recibieron ningún medicamento. En pacientes con CET tratados con EPIDIOLEX (25 mg/kg/día), la incidencia de aumentos en los niveles de ALT superiores al triple del LSN fue del 20% en pacientes que recibieron simultáneamente valproato y clobazam, en el 25% de los pacientes que recibieron simultáneamente valproato (sin clobazam), en el 0% de los pacientes que recibieron simultáneamente clobazam (sin valproato) y en el 6% de los pacientes que no recibieron ningún medicamento.

Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si aumentan los niveles de las enzimas hepáticas.

En el marco poscomercialización, se han informado casos de niveles altos de amoníaco en algunos pacientes tratados con EPIDIOLEX que también presentaban niveles altos de transaminasas. Cuando había datos disponibles, la mayoría de los casos informaron el uso simultáneo de valproato, clobazam o ambos. Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si aumentan los niveles de amoníaco.

Dosis

Los aumentos en los niveles de las transaminasas están generalmente relacionados con la dosis. En pacientes con SD o SLG (10 y 20 mg/kg/día) o CET (25 mg/kg/día), se informaron aumentos de los niveles de transaminasas superiores al triple del LSN en el 17% y 12% de los pacientes que recibieron 20 o 25 mg/kg/día de EPIDIOLEX, respectivamente, en comparación con el 1% de los pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX. El riesgo de aumento de los niveles de ALT fue mayor (25%) en pacientes con CET que recibieron una dosis superior a la dosis de mantenimiento recomendada de 25 mg/kg/día en el estudio 4.

Aumentos de los niveles de transaminasas iniciales

Los pacientes con niveles iniciales de transaminasas por encima del LSN tuvieron tasas más altas de elevaciones de las transaminasas cuando tomaron EPIDIOLEX. En ensayos controlados sobre el SD y el SLG (estudios 1, 2 y 3) realizados en pacientes que tomaron 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX, la frecuencia en los aumentos de los niveles de ALT durante el tratamiento, superiores al triple del LSN, fue del 30% cuando el nivel inicial de ALT estaba por encima del LSN, en comparación con el 12% cuando el nivel inicial de ALT estaba dentro del rango normal. Ninguno de los pacientes que recibió 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX presentó aumentos de los niveles de ALT superiores al triple del LSN cuando el nivel de ALT estaba por encima del LSN al inicio, en comparación con el 2% de los pacientes que tenían niveles iniciales de ALT dentro del rango normal. En ensayos controlados sobre el CET (estudio 4) realizados en pacientes que tomaron 25 mg/kg/día de EPIDIOLEX, la frecuencia en los aumentos de los niveles de ALT durante el tratamiento, superiores a 3 y 5 veces el LSN, fue del 11% cuando el nivel inicial de ALT estaba por encima del LSN, en comparación con el 12% y el 6%, respectivamente, cuando el nivel inicial de ALT estaba dentro del rango normal.

Monitoreo

En general, los aumentos en los niveles de las transaminasas superiores al triple del LSN en presencia de niveles altos de bilirrubina, sin una explicación alternativa, son un factor predisponente importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de niveles elevados de las enzimas hepáticas puede disminuir el riesgo de un desenlace grave. Los pacientes con niveles iniciales elevados de transaminasas, superiores al triple del LSN, asociado con elevaciones en el nivel de bilirrubina por encima del doble del LSN, deben ser evaluados antes de iniciar tratamiento con EPIDIOLEX.

Antes de iniciar tratamiento con EPIDIOLEX, determine los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y de bilirrubina total. Los niveles de transaminasas séricas y de bilirrubina total se deben obtener al cabo de 1 mes, 3 meses y 6 meses de iniciar el tratamiento con EPIDIOLEX y posteriormente, de manera periódica o según esté clínicamente indicado. Los niveles de transaminasas séricas y de bilirrubina total también se deben determinar al cabo de 1 mes después de cambios en la dosis de EPIDIOLEX y la adición de medicamentos o cambios en los mismos que se sepa pueden afectar al hígado. Considere controles más frecuentes de los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina en pacientes que estén tomando valproato o que tengan niveles altos de enzimas hepáticas al inicio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos sugerentes de disfunción hepática (p. ej., náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura), determine de inmediato los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina total e interrumpa o suspenda el tratamiento con EPIDIOLEX, según corresponda. Suspenda el uso de EPIDIOLEX en cualquier paciente que presente niveles de transaminasas superiores al triple del LSN y niveles de bilirrubina superiores al doble del LSN. En los pacientes con aumentos mantenidos de los niveles de transaminasas superiores a 5 veces el LSN, también se debe suspender el tratamiento. Se deben evaluar otras posibles causas en los pacientes con aumentos prolongados de los niveles de transaminasas séricas. Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento administrado conjuntamente que se sepa que afecta al hígado (p. ej., valproato y clobazam).

5.2 Somnolencia y sedación

EPIDIOLEX puede causar somnolencia y sedación. En estudios controlados sobre el SLG y el SD (dosis de 10 y 20 mg/kg/día), la incidencia de somnolencia y sedación (incluido el letargo) fue del 32% en pacientes tratados con EPIDIOLEX (27% y 34% de los pacientes que recibieron 10 o 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX, respectivamente) en comparación con el 11% en pacientes que recibieron placebo y, en general, estuvieron relacionados con la dosis. La tasa fue más alta en los pacientes que recibieron simultáneamente clobazam (46% en pacientes tratados con EPIDIOLEX que tomaron clobazam en comparación con el 16% de los pacientes tratados con EPIDIOLEX que no recibieron clobazam). En el estudio controlado sobre el CET, la incidencia de somnolencia y sedación (incluido el letargo) fue del 19% en pacientes tratados con EPIDIOLEX (25 mg/kg/día) en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. La tasa fue más alta en los pacientes que recibieron simultáneamente clobazam (33% en pacientes tratados con EPIDIOLEX que tomaron clobazam en comparación con el 14% de los pacientes

tratados con EPIDIOLEX que no recibieron clobazam). En general, estos efectos fueron más frecuentes al comienzo del tratamiento y pueden disminuir con la continuación del tratamiento. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto sedante de EPIDIOLEX. Los profesionales que receten el medicamento deben monitorear la somnolencia y la sedación de los pacientes y aconsejarles que no manejen vehículos ni operen ninguna maquinaria hasta que tenga suficiente experiencia en el uso de EPIDIOLEX para calibrar si les afecta de manera negativa o no su capacidad para manejar vehículos u operar maquinaria.

5.3 Comportamientos e ideas suicidas

Los medicamentos antiepilépticos (MAE), incluido EPIDIOLEX, aumentan el riesgo de comportamientos e ideas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un MAE para cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, comportamientos o ideas suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) sobre 11 diferentes MAE mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los MAE presentaban aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC del 95%: 1.2, 2.7) de comportamientos e ideas suicidas en comparación con los pacientes aleatorizados al placebo. En estos ensayos, que tenían una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia calculada de comportamientos o ideas suicidas entre 27863 pacientes tratados con MAE fue del 0.43%, en comparación con el 0.24% entre 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de comportamientos o ideas suicidas por cada 530 pacientes tratados. En los ensayos se produjeron cuatro suicidios en pacientes tratados con el medicamento y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero la cifra es demasiado pequeña para poder sacar una conclusión sobre el efecto del medicamento sobre el suicidio.

El mayor riesgo de comportamientos e ideas suicidas con los MAE se observó tan pronto como una semana después de iniciar el tratamiento farmacológico con los MAE y continuó durante el tratamiento evaluado. Puesto que la mayoría de los ensayos clínicos incluidos en el análisis no duraron más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de comportamientos e ideas suicidas después de 24 semanas.

El riesgo de comportamientos o ideas suicidas fue, en general, coherente entre medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con los MAE de diversos mecanismos de acción y entre diversas indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los MAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5–100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo, según indicación, de todos los MAE evaluados.

Tabla 2: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas, según indicación, de los medicamentos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes que recibieron placebo con episodios por 1000 pacientes	Pacientes que recibieron el medicamento con episodios por 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de episodios en pacientes que recibieron el medicamento/ incidencia en pacientes que recibieron placebo	Diferencia en el riesgo: pacientes que recibieron medicamento adicionales con episodios por 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrica	5.7	8.5	1.5	2.9
Otra	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de comportamientos o ideas suicidas fue más alto en los ensayos clínicos realizados en pacientes epilépticos que en los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con trastornos psiquiátricos u otros trastornos, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Cualquier persona que considere recetar EPIDIOLEX o cualquier otro MAE debe sopesar el riesgo de comportamientos o ideas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan los MAE se asocian por sí mismas con morbilidad y mortalidad y un mayor riesgo de comportamientos o ideas suicidas. Si aparecen comportamientos o ideas suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente podría estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

5.4 Reacciones de hipersensibilidad

EPIDIOLEX puede causar reacciones de hipersensibilidad. Algunos de los sujetos participantes en los ensayos clínicos de EPIDIOLEX presentaron prurito, eritema y angioedema que requirió tratamiento, incluidos corticosteroides y antihistamínicos. Los pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechosa a cualquiera de los componentes de EPIDIOLEX se excluyeron de los ensayos clínicos. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con EPIDIOLEX, se debe suspender el medicamento. EPIDIOLEX está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al canabidiol o a cualquiera de los componentes del producto, lo que incluye el aceite de semilla de sésamo [consulte Descripción (11)].

5.5 Síndrome de abstinencia de los medicamentos antiepilépticos (MAE)

Como con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, EPIDIOLEX se debe retirar gradualmente, en general, debido al riesgo de que aumente la frecuencia de convulsiones y de un estado epiléptico [consulte Dosis y administración (2.5) y Estudios clínicos (14)]. Pero si es necesario retirar el medicamento por un acontecimiento adverso grave, se puede considerar la interrupción rápida.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes se han descrito en otras secciones del etiquetado:

- Lesión hepática [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Somnolencia y sedación [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Comportamientos e ideas suicidas [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Síndrome de abstinencia de los medicamentos antiepilépticos [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones altamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen los porcentajes observados en la práctica.

En los ensayos clínicos controlados y no controlados sobre el SLG y el SD, 689 pacientes recibieron tratamiento con EPIDIOLEX, incluidos 533 pacientes tratados durante más de 6 meses y 391 pacientes tratados durante más de 1 año. En ensayos controlados y no controlados realizados en pacientes con CET, 223 pacientes recibieron tratamiento con EPIDIOLEX, incluidos 151 pacientes tratados durante más de 6 meses, 88 pacientes tratados durante más de 1 año y 15 pacientes tratados durante más de 2 años.

En un programa de acceso ampliado y otros programas de uso compasivo, 271 pacientes con SD, SLG o CET recibieron tratamiento con EPIDIOLEX, incluidos 237 pacientes tratados durante más de 6 meses, 204 pacientes tratados durante más de 1 año y 140 pacientes tratados durante más de 2 años.

Pacientes con SLG o SD

En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes con SLG o SD (incluye los estudios 1, 2, 3 y el estudio controlado en fase II sobre el SD), 323 pacientes recibieron EPIDIOLEX [consulte Estudios clínicos (14.1, 14.2)]. A continuación, se presentan las reacciones adversas. La duración del tratamiento en estos ensayos fue de hasta 14 semanas.

Aproximadamente el 46% de los pacientes eran mujeres, el 83% eran caucásicos y la edad media fue de 14 años (rango de 2 a 48 años). Todos los pacientes estaban recibiendo otros MAE.

En ensayos clínicos controlados sobre el SLG o el SD, la tasa de interrupción del medicamento como resultado de cualquier reacción adversa fue del 2.7% en los pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX, del 11.8% en los pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX y del 1.3% en los pacientes que recibieron placebo. La causa más frecuente de interrupción del medicamento fue el aumento en los niveles de las transaminasas. La interrupción del medicamento por aumentos en los niveles de las transaminasas ocurrió con una incidencia del 1.3% en los pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX, en el 5.9% de los pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo. La somnolencia, sedación y letargo provocaron la interrupción del medicamento en el 3% de los pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX en comparación con el 0% en los pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX o placebo.

Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en los pacientes con SLG o SD tratados con EPIDIOLEX (incidencia mínima del 10% o más en comparación con el placebo) fueron: somnolencia, disminución del apetito, diarrea, aumentos de los niveles de las transaminasas, fatiga, malestar general y astenia, erupción cutánea, insomnio, trastorno del sueño y sueño de mala calidad e infecciones.

La tabla 3 enumera las reacciones adversas en los ensayos clínicos sobre el SLG y el SD controlados con placebo que se informaron en al menos el 3% de los pacientes tratados con EPIDIOLEX y con una tasa más alta que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes tratados con EPIDIOLEX en estudios controlados sobre el SLG y el SD (estudios 1, 2 y 3)

Reacciones adversas	EPIDIOLEX		Placebo
	10 mg/kg/día	20 mg/kg/día	
	N=75 %	N=238 %	N=227 %
Trastornos hepáticos			
Aumento de los niveles de las transaminasas	8	16	3
Trastornos gastrointestinales			
Disminución del apetito	16	22	5
Diarrea	9	20	9
Disminución del peso	3	5	1
Gastroenteritis	0	4	1
Malestar, dolor abdominal	3	3	1
Trastornos del sistema nervioso			
Somnolencia	23	25	8
Fatiga, malestar general, astenia	11	12	4
Letargo	4	8	2
Sedación	3	6	1
Irritabilidad, agitación	9	5	2
Agresión, ira	3	5	<1
Insomnio, trastorno del sueño, sueño de mala calidad	11	5	4
Babeo, hipersecreción de saliva	1	4	<1
Alteración de la marcha	3	2	<1
Infecciones			
Infección, todas	41	40	31
Infección, otra	25	21	24
Infección, vírica	7	11	6
Neumonía	8	5	1
Infección, fúngica	1	3	0
Otra			
Erupción cutánea	7	13	3
Hipoxia, insuficiencia respiratoria	3	3	1

Las reacciones adversas fueron similares en pacientes pediátricos y adultos con SLG y SD.

Pacientes con CET

En un ensayo controlado con placebo realizado en pacientes con CET (estudio 4), 148 pacientes recibieron EPIDIOLEX [consulte Estudios clínicos (14.3)]. A continuación, se presentan las reacciones adversas. La duración del tratamiento en este ensayo fue de hasta 16 semanas. Aproximadamente el 42% de los pacientes eran mujeres, el 90% eran caucásicos y la edad media fue de 14 años (rango de 1 a 57 años). Todos los pacientes, excepto uno (grupo que recibió 25 mg/kg/día) estaban tomando otros MAE.

En el ensayo clínico controlado sobre el CET, la tasa de interrupción del medicamento como resultado de cualquier reacción adversa fue del 11% en los pacientes que recibieron 25 mg/kg/día de EPIDIOLEX y del 3% en los pacientes que recibieron placebo. La causa más frecuente de interrupción del medicamento fue erupción cutánea (5%).

Las reacciones adversas más comunes que se presentaron en los pacientes con CET tratados con EPIDIOLEX (incidencia mínima del 10% a la dosis recomendada y superior en comparación con el placebo) fueron: diarrea, aumento de los niveles de transaminasas, disminución del apetito, somnolencia, pirexia y vómitos.

La tabla 4 enumera las reacciones adversas que se informaron en al menos el 3% de los pacientes tratados con EPIDIOLEX y con una tasa más alta que en los pacientes tratados con placebo en el ensayo clínico controlado con placebo sobre el CET.

Tabla 4: Reacciones adversas un ensayo clínico controlado sobre el CET (estudio 4) en pacientes tratados con EPIDIOLEX

Reacciones adversas	EPIDIOLEX	Placebo
	25 mg/kg/día	
	N = 75 %	N = 76 %
Cambios hematológicos		
Anemia	7	1
Disminución del recuento de plaquetas	5	1
Disminución del recuento de eosinófilos	5	0
Trastornos hepáticos		
Aumento de los niveles de las transaminasas	25	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	31	25
Disminución del apetito	20	12
Vómitos	17	9
Náuseas	9	3
Gastroenteritis	8	7
Disminución del peso	7	0
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	13	9
Alteración de la marcha	9	5
Fatiga, malestar general, astenia	5	1
Infecciones		
Infección de oídos	8	3
Infección de las vías urinarias	5	0
Neumonía	4	1
Otra		
Pirexia	19	8
Erupción cutánea	8	4
Rinorrea	4	0

Las reacciones adversas fueron similares en pacientes pediátricos y adultos con CET.

Reacciones adversas adicionales en pacientes con SLG, SD o CET
Disminución de peso

EPIDIOLEX puede causar disminución de peso. En los ensayos controlados realizados con pacientes con SLD o SD (10 y 20 mg/kg/día), basado en los pesos medidos, el 16% de los pacientes tratados con EPIDIOLEX presentó una disminución mínima de peso del 5% respecto a su peso inicial, en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron placebo. La disminución de peso pareció estar relacionada con la dosis. El 18% de los pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX presentaron una disminución de peso de al menos el 5% en comparación con el 9% en los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX. En el ensayo clínico controlado de pacientes con CET (25 mg/kg/día), el 31% de los pacientes que recibió EPIDIOLEX mostró una disminución del peso de al menos el 5% respecto a su peso inicial, en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron placebo. En algunos casos, la disminución de peso se informó como un acontecimiento adverso (consulte las Tablas 3 y 4).

Anomalías hematológicas

EPIDIOLEX puede causar disminuciones en los niveles de hemoglobina y en el hematocrito. En ensayos controlados realizados en pacientes con SLG o SD, la disminución media en el nivel de hemoglobina al final del tratamiento respecto al inicio fue de -0.42 g/dl en los pacientes tratados con EPIDIOLEX que recibieron 10 o 20 mg/kg/día y de -0.03 g/dl en los pacientes que recibieron placebo. También se observó la correspondiente disminución en el hematocrito, con un cambio medio de -1.5% en los pacientes tratados con EPIDIOLEX y de -0.4% en los pacientes que recibieron placebo. En el ensayo de pacientes con CET, la disminución media en el nivel de hemoglobina al final del tratamiento respecto al inicio fue de -0.37 g/dl en los pacientes tratados con EPIDIOLEX que recibieron 25 mg/kg/día y de 0.07 g/dl en los pacientes que recibieron placebo. También se observó la correspondiente disminución en el hematocrito, con un cambio medio de -1.2% en los pacientes tratados con EPIDIOLEX y de -0.2% en los pacientes que recibieron placebo.

No hubo ningún efecto en los índices de glóbulos rojos. El treinta por ciento (30%) de los pacientes con SLG o SD tratados con EPIDIOLEX y el 38% de los pacientes con CET tratados con EPIDIOLEX desarrollaron una nueva

anemia definida por el laboratorio durante el transcurso del estudio (definida como una concentración normal de hemoglobina al inicio, con un valor informado menor al límite inferior de la normalidad en un momento posterior), frente al 13% de los pacientes con SLG y SD que recibieron placebo, y el 15% de los pacientes con CET que recibieron placebo.

Aumentos de los niveles de creatinina

EPIDIOLEX puede causar aumentos en los niveles de creatinina sérica. No se ha determinado todavía el mecanismo. En estudios controlados realizados en adultos sanos y en pacientes con SLG, SD, y CET, se observó un aumento de aproximadamente el 10% en el nivel de creatinina sérica en las 2 semanas siguientes del inicio del tratamiento con EPIDIOLEX. El aumento fue reversible en los adultos sanos. No se evaluó la reversibilidad en los estudios sobre el SLG, SD o CET.

Aumentos de los casos de neumonía con el uso simultáneo de clobazam

Se ha observado neumonía en ensayos controlados realizados en pacientes con SLG y SD con más frecuencia con clobazam (7 de 41 [17%] pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX, 13 de 125 [10%] pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX y en 1 de 123 [1%] pacientes que recibieron placebo) que sin el uso simultáneo de clobazam (0% en pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX, 4 de 113 [4%] pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX y 1 de 104 [1%] pacientes que recibieron placebo). En el ensayo controlado realizado en pacientes con CET se observaron casos de neumonía con más frecuencia con el uso simultáneo de clobazam (3 de 18 [17%] pacientes que recibieron 25 mg/kg/día de EPIDIOLEX y en 0 de 25 [0%] pacientes que recibieron placebo) que sin clobazam (0 de 57 [0%] pacientes que recibieron 25 mg/kg/día de EPIDIOLEX y 1 de 51 [2%] pacientes que recibieron el placebo).

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre EPIDIOLEX

Inductores potentes de CYP3A4 o CYP2C19

La coadministración con un inductor potente de CYP3A4 y CYP2C19 (600 mg de rifampicina una vez al día) disminuye las concentraciones plasmáticas de canabidiol y 7-OH-CBD en aproximadamente 32% y 63%. Se desconoce el impacto de dichos cambios sobre la eficacia de EPIDIOLEX [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. Considere un aumento de la dosis de EPIDIOLEX (basado en la respuesta clínica y la tolerabilidad) de hasta el doble, cuando se coadministre con un inductor potente de CYP3A4 y/o CYP2C19.

7.2 Efecto de EPIDIOLEX sobre otros medicamentos

Sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19

El canabidiol es un inhibidor débil de CYP1A2 [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. Se pueden observar aumentos en la exposición de sustratos sensibles de CYP1A2 (p. ej., cafeína, teofilina o tizanidina) cuando se coadministra con canabidiol.

Los datos *in vitro* predicen interacciones medicamentosas con los sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropión, efavirenz), uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9) (p. ej., diflunisal, propofol, fenofibrato) y sustratos de UGT2B7 (p. ej., gemfibrozilo, lamtrogina, morfina, lorazepam) cuando se coadministra con EPIDIOLEX. Se prevé además que la coadministración de EPIDIOLEX cause interacciones clínicamente importantes con los sustratos de CYP2C8 e CYP2C9 (p. ej., fenitoína). Debido a la posible inhibición de la actividad enzimática, considere reducir la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2C8 y CYP2C9, según sea apropiado clínicamente, si se presentan reacciones adversas cuando se administran simultáneamente con EPIDIOLEX. Debido a la posible inducción e inhibición de la actividad enzimática, considere el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP2B6, según sea apropiado clínicamente.

Sustratos sensibles de CYP2C19

Datos *in vivo* muestran que la coadministración de EPIDIOLEX aumenta las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que metaboliza (es decir, son sustratos de) CYP2C19 (p. ej., diazepam) y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con estos sustratos [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. Considere reducir la dosis de los sustratos sensibles de CYP2C19, según sea apropiado clínicamente, cuando se administre simultáneamente con EPIDIOLEX.

Clobazam

La administración simultánea de EPIDIOLEX produce un aumento del triple en las concentraciones plasmáticas de N-desmetilclobazam, el metabolito activo de clobazam (un sustrato de CYP2C19) sin ningún efecto sobre los niveles de clobazam [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. El aumento de N-desmetilclobazam podría aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con clobazam [consulte *Reacciones adversas* (6.1) y *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.2)]. Considere reducir la dosis de clobazam si se presentan las reacciones adversas que se sabe que ocurren con clobazam cuando se coadministra con EPIDIOLEX.

Estiripentol

El uso simultáneo de EPIDIOLEX y estiripentol provoca un aumento en la exposición a estiripentol [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. No se ha determinado el mecanismo de su interacción. Se desconoce la importancia clínica de este efecto, pero es necesario monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas medicamentosas relacionadas con estiripentol.

Sustratos de gp-P sensibles administrados por vía oral

La administración simultánea de EPIDIOLEX con everolimus administrado por vía oral, un sustrato de gp-P y CYP3A4e, provoca un aumento aproximado de 2.5 veces la $C_{máx}$ media y el ABC de everolimus [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Cuando se inicia EPIDIOLEX en pacientes que toman everolimus, monitorea los niveles terapéuticos del medicamento everolimus y ajuste consecuentemente la dosis. Cuando inicie everolimus en pacientes que reciben una dosis estable de EPIDIOLEX, se recomienda una dosis inicial más baja de everolimus con monitoreo terapéutico del medicamento.

Se pueden observar aumentos en la exposición de otros sustratos de gp-P administrados por vía oral (p. ej., sirolimús, tracrolimús, digoxina) en la administración simultánea con EPIDIOLEX. Se debe considerar el monitoreo del medicamento terapéutico y la disminución de la dosis de otros sustratos de gp-P cuando se administra simultáneamente por vía oral con EPIDIOLEX.

7.3 Uso simultáneo de EPIDIOLEX y valproato

El uso concomitante de EPIDIOLEX y valproato aumenta la incidencia de aumento de los niveles de las enzimas hepáticas [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Si se producen dicho aumento de niveles, se debe considerar la interrupción o reducción de EPIDIOLEX y/o el uso concomitante de valproato. Se disponen de datos insuficientes para evaluar el riesgo de la administración simultánea de otros medicamentos hepatotóxicos y EPIDIOLEX.

7.4 Alcohol y depresores del SNC

El uso concomitante de EPIDIOLEX con otros depresores del SNC (incluido el alcohol) puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Programa de vigilancia de embarazos y registro de exposición durante el embarazo

Hay dos programas, un programa de vigilancia de embarazos de EPIDIOLEX y un registro de exposición a medicamento antiepiléptico (MAE) durante el embarazo, que monitorea los desenlaces de los embarazos. Recomiende a las mujeres que estén tomando EPIDIOLEX durante el embarazo que se inscriban en ambos programas, llamando a los números gratuitos o visitando los siguientes sitios web:

- Programa de vigilancia de embarazos con EPIDIOLEX
 - 1-855-272-7158
 - <https://www.epidiolexpregnancystudy.com>
- Registro de embarazos en Norteamérica durante tratamiento con medicamento antiepiléptico (North American Antiepileptic Drug [NAAED] Pregnancy Registry)
 - 1-888-233-2334
 - <https://www.aedpregnancyregistry.org/>

Resumen de riesgos

No se dispone de datos adecuados acerca de los riesgos sobre el desarrollo asociados con el uso de EPIDIOLEX en mujeres embarazadas. La administración de canabidiol a animales preñados evidenció la presencia de toxicidad durante el desarrollo (aumento de la mortalidad embrionario-fetal en ratas y disminución del peso corporal fetal en los conejos, disminución del crecimiento, retraso madurativo sexual, cambios neuroconductuales de larga duración y efectos adversos en el sistema reproductor de la progenie de ratas) a exposiciones plasmáticas maternas similares (en el caso de los conejos) o superiores (ratas) a las dosis terapéuticas empleadas en seres humanos (consulte *Datos en animales*). En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2–4% y 15–20%, respectivamente. Se desconocen los riesgos iniciales de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos en las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de estudios en animales

La administración oral de canabidiol (0, 75, 150 o 250 mg/kg/día) a ratas preñadas durante todo el período de organogenia causó mortalidad embrionaria-fetal con la dosis máxima estudiada. No hubo otros efectos sobre el desarrollo ni maternos relacionados con el medicamento. La dosis máxima sin efecto de toxicidad embrionaria-fetal en ratas se asoció con exposiciones plasmáticas maternas de canabidiol (ABC) aproximadamente 16 y 9 veces superiores a las dosis recomendadas en seres humanos (DRH) de 20 y 25 mg/kg/día, respectivamente.

La administración oral de canabidiol (0, 50, 80 o 125 mg/kg/día) a conejas preñadas durante todo el período de organogenia provocó una disminución en el peso corporal fetal y un aumento en las variaciones estructurales fetales con la dosis más alta estudiada, lo cual también se asoció con toxicidad materna. Las exposiciones plasmáticas maternas de canabidiol al nivel sin efecto de toxicidad en el desarrollo embrionario-fetal de conejos fue inferior que en seres humanos con la DRH.

Cuando se administró oralmente canabidiol (75, 150 o 250 mg/kg/día) a ratas durante todo el embarazo y la lactancia, se observó disminución del crecimiento, retraso madurativo sexual, cambios neuroconductuales (disminución de la actividad) y efectos adversos sobre el desarrollo de los órganos reproductores masculinos (testículos pequeños en la progenie adulta) y la fertilidad en la progenie con las dosis intermedia y alta. Estos efectos ocurrieron en ausencia de toxicidad materna. La dosis sin efecto de toxicidad sobre el desarrollo pre- y posnatal en ratas se asoció con exposiciones plasmáticas maternas a canabidiol aproximadamente 9 y 5 veces superiores a la exposición en seres humanos con las DRH de 20 y 25 mg/kg/día, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de canabidiol ni de sus metabolitos en leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud conjuntamente con la necesidad clínica de EPIDIOLEX que tiene la madre y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante causado por EPIDIOLEX o por el estado subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de EPIDIOLEX para el tratamiento de convulsiones asociadas con el SLG, SD o el CET en pacientes a partir de 1 año de edad. El uso de EPIDIOLEX en estas indicaciones está respaldado por estudios adecuados y bien controlados realizados en pacientes a partir de 2 años de edad con SLG y SD y en pacientes con CET a partir de 1 año de edad [consulte *Estudios clínicos (14.1, 14.2, 14.3)*].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EPIDIOLEX en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

Datos en animales juveniles

La administración de canabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg/kg los días posnatales (DPN) 4-6 seguido de la administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg/kg los DPN 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas provocó un aumento del peso corporal, retraso en la madurez sexual masculina, efectos neuroconductuales (disminución de la actividad locomotriz y habituación a sobresaltos acústicos), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de los hepatocitos del hígado. No se estableció la dosis sin efecto. La dosis mínima que causa toxicidad en el desarrollo de ratas juveniles (15 sc/100 v.o mg/kg) se asoció con exposiciones a canabidiol (ABC) aproximadamente 15 y 8 veces superiores a las exposiciones en seres humanos con las DRH de 20 y 25 mg/kg/día, respectivamente.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de EPIDIOLEX en el tratamiento del SLG, el SD y el CET no incluyeron suficientes pacientes con edades superiores a 55 años para determinar si estos pacientes responden o no de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis en un paciente anciano se debe hacer con cautela, habitualmente comenzando con el rango de dosis más bajo, reflejando la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca y la presencia de otras enfermedades concomitantes o el tratamiento con otros medicamentos [consulte *Dosis y administración (2.6), Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia hepática

Debido al aumento en la exposición a EPIDIOLEX, es necesario ajustar la dosis en los pacientes que tengan insuficiencia hepática moderada o grave [consulte *Dosis y administración (2.6), Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)*]. EPIDIOLEX no requiere ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

9 DEPENDENCIA Y ABUSO DE DROGAS

9.1 Sustancia controlada

EPIDIOLEX no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

Estudios realizados en animales relacionados con abuso muestran que el canabidiol no produce respuestas conductuales comunes con cannabinoides, incluyendo generalización a delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) en un estudio de discriminación de medicamentos. El canabidiol tampoco produce autoadministración en animales, lo que sugiere que no causa efectos gratificantes. En un estudio sobre posible abuso en seres humanos, la administración aguda de canabidiol a consumidores adultos de drogas recreativas no dependientes a dosis terapéuticas y supratrapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayunas (equivalente respectivamente a

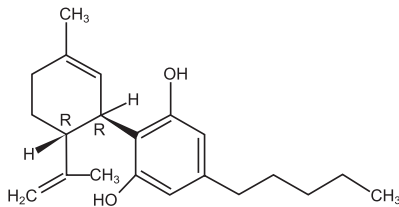
10, 20 y 60 mg/kg en un adulto de 75 kg) provocó respuestas en medidas subjetivas positivas, tales como gusto por el medicamento y volver a tomar el medicamento, que estaban dentro del rango aceptable del placebo. En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético) y 2 mg de alprazolam produjeron aumentos grandes en medidas subjetivas positivas, en comparación con el placebo, que fueron estadísticamente significativamente mayores que las que produjo el canabidiol. En otros estudios clínicos en fase I realizados con canabidiol, no hubo informes de acontecimientos adversos relacionados con abuso.

9.3 Dependencia

En un estudio de dependencia física realizado en seres humanos, la administración de 1500 mg/día (750 mg dos veces al día) de canabidiol a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia en un período de evaluación de 6 semanas a partir de tres días después de la interrupción del medicamento. Esto sugiere que el canabidiol probablemente no produce dependencia física.

11 DESCRIPCIÓN

El canabidiol es un canabinoide diseñado químicamente como 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzenediol (IUPAC/CAS). Su fórmula empírica es $C_{21}H_{30}O_2$ y su peso molecular es de 314.46. La estructura química es:



Canabidiol, el principio activo de EPIDIOLEX, un canabinoide natural que se encuentra en la planta *Cannabis sativa* L.

El canabidiol es un sólido cristalino de color blanco a amarillo pálido. Es insoluble en agua y soluble en disolventes orgánicos.

La solución oral de EPIDIOLEX (cannabidiol) es un líquido transparente, incoloro a amarillo que contiene una concentración de canabidiol de 100 mg/ml. Los componentes inactivos incluyen alcohol deshidratado (7.9% p/v), aceite de semilla de sésamo, saborizante de fresa y sucralosa. EPIDIOLEX no contiene componentes de grano que contenga gluten (trigo, cebada o centeno).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos precisos mediante los que EPIDIOLEX ejerce su efecto anticonvulsivo. El canabidiol no parece ejercer sus efectos anticonvulsivos mediante la interacción con receptores de canabinoides.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Se observó la prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración en el caso de EPIDIOLEX. A exposiciones obtenidas cuando se administra como monoterapia a dosis recomendadas con una comida con alto contenido en grasa, EPIDIOLEX no prolongó el intervalo QTc más de 10 mseg.

Otros factores como la ingesta de alimentos, el uso simultáneo de determinados medicamentos (p. ej., clobazam) y el consumo de alcohol pueden aumentar la exposición de EPIDIOLEX y se desconoce el posible efecto sobre la prolongación del intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

El canabidiol demostró un aumento en la exposición que fue inferior a la proporcionalidad con la dosis en un rango de 5 a 25 mg/kg/día en pacientes.

Absorción

El canabidiol tiene un período de tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) de 2.5 a 5 horas en estado estacionario (C_{se}).

Efecto de la comida

La coadministración de EPIDIOLEX (750 o 1500 mg) con una comida hipercalórica o con alto contenido en grasas aumentó la C_{max} 5 veces, el ABC 4 veces y redujo la variabilidad total, en comparación con el estado en ayunas en voluntarios sanos [consulte Dosis y administración (2.4)]. La administración simultánea de EPIDIOLEX con una comida hipocalórica o con bajo contenido en grasa aumentó la C_{max} y el ABC 4 y 3 veces, respectivamente. Además, la administración simultánea de EPIDIOLEX con leche bovina aumentó la exposición en aproximadamente el triple para la C_{max} y en 2.5 veces para el ABC. La administración simultánea de EPIDIOLEX con alcohol también provocó una mayor exposición a canabidiol, con un aumento del 93% en la C_{max} y del 63% o más para el ABC.

Distribución

El volumen aparente de distribución en voluntarios sanos fue de 20963 l a 42849 l. La unión a proteínas del canabidiol y sus metabolitos fue > 94% *in vitro*.

Eliminación

La semivida del canabidiol en plasma fue de 56 a 61 horas después de la administración de la dosis dos veces al día durante 7 días en voluntarios sanos. La eliminación plasmática de canabidiol después de una única dosis de 1500 mg de EPIDIOLEX (aproximadamente equivalente a la dosis de 20 mg/kg/día) es de 1,111 l/h.

Metabolismo

El canabidiol se metaboliza en el hígado y el intestino (principalmente en el hígado) a través de las enzimas CYP2C19 y CYP3A4, y las isoformas UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7.

Después de repetir la dosis, el metabolito activo del canabidiol, 7-OH-CBD, tiene un ABC un 38% más bajo que el fármaco padre. El metabolito 7-OH-CBD se convierte a 7-COOH-CBD, que tiene aproximadamente un ABC 40 veces superior que el fármaco original. Según modelos preclínicos de convulsiones, el metabolito 7-OH-CBD es activo; sin embargo, el metabolito 7-COOH-CBD no es activo.

Excreción

EPIDIOLEX se excreta en heces, con una eliminación renal pequeña.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia hepática

No se observó ningún efecto sobre las exposiciones de canabidiol o sus metabolitos después de la administración de una única dosis de 200 mg de EPIDIOLEX en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) presentaron un ABC aproximadamente 2.5 a 5.2 veces más alto en comparación con voluntarios sanos que tenían una función hepática normal [consulte Dosis y administración (2.6), Advertencias y precauciones (5.1), Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Estudios de interacciones medicamentosas

Evaluación *in vitro* de las interacciones medicamentosas

Enzimas metabolizadoras del medicamento [consulte Interacciones medicamentosas (7.1, 7.2)]

El canabidiol es un sustrato de CYP3A4 y CYP2C19. El canabidiol tiene el potencial de inhibir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 a concentraciones clínicamente relevantes.

El canabidiol puede inducir o inhibir CYP2B6 a concentraciones clínicamente relevantes.

El canabidiol inhibe las enzimas de la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT) UGT1A9 e UGT2B7, pero no inhibe las isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 o UGT2B17.

Transportadores

No se prevé que el canabidiol y el metabolito del canabidiol, 7-OH-CBD, interactúen con BCRP, BSEP, MDR1/gp-P, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 u OATP1B3. Sin embargo, debido a las limitaciones del procedimiento de análisis *in vitro*, no se puede excluir la inhibición del flujo mediado por gp-P del canabidiol en el intestino. Datos *in vivo* muestran que el CBD puede afectar a la actividad de eflujo de gp-P en el intestino [consulte Evaluación *in vivo* de las interacciones medicamentosas].

El metabolito del canabidiol, 7-COOH-CBD, no es un sustrato de BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u OCT1.

Sin embargo, el 7-COOH-CBD es un sustrato de la gp-P. El 7-COOH-CBD es un inhibidor del transporte mediado por BCRP e BSEP a concentraciones clínicamente relevantes.

Evaluación *in vivo* de las interacciones medicamentosas

Estudios de interacciones medicamentosas con MAE

Clobazam y valproato

La posible interacción con otros MAE (clobazam y valproato) se evaluó en estudios clínicos dedicados después de la coadministración de EPIDIOLEX (750 mg dos veces al día en voluntarios sanos y 20 mg/kg/día en pacientes). La administración simultánea con clobazam en voluntarios sanos aumentó la C_{max} media del metabolito activo del canabidiol, 7-OH-CBD, en un 73% y el ABC en un 47%, y aumentó la C_{max} y el ABC del metabolito activo del clobazam, N-desmetilclobazam, aproximadamente 3 veces, sin ningún efecto sobre los niveles de clobazam [consulte Interacciones medicamentosas (7.2)]. Cuando se administró simultáneamente EPIDIOLEX con valproato en un ensayo realizado con voluntarios sanos, no hubo ningún efecto sobre la exposición sistémica a valproato. En otro estudio distinto realizado en pacientes con epilepsia que investigaba el efecto de EPIDIOLEX sobre la exposición a valproato, se observaron disminuciones en los valores de C_{max} plasmática y el ABC del valproato, que no fueron clínicamente relevantes (aproximadamente del 17% y 21%, respectivamente) y una disminución en la exposición del metabolito hepatotóxico putativo del

valproato, ácido 2-propil-4-pentanoico (aproximadamente del 28% y el 33%, respectivamente).

En el ensayo realizado con voluntarios sanos, la administración simultánea con valproato no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición al canabidiol o sus principales metabolitos (la $C_{máx}$ del canabidiol disminuyó un 26%; la ABC del 6-OH-CBD aumentó un 27%; la ABC del 7-OH-CBD aumentó un 22%; la $C_{máx}$ y el ABC del 7-COOH-CBD aumentaron un 25% y 32%, respectivamente).

Efecto de EPIDIOLEX sobre midazolam

La administración simultánea de EPIDIOLEX con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4) no provocó cambios en las concentraciones plasmáticas de midazolam en comparación con la monoterapia de midazolam.

Efecto de EPIDIOLEX sobre estiripentol

Cuando se administró simultáneamente EPIDIOLEX con estiripentol en un ensayo realizado con voluntarios sanos, la $C_{máx}$ y el ABC del estiripentol aumentó un 28% y 55%, respectivamente. En pacientes con epilepsia, la $C_{máx}$ y el ABC del estiripentol aumentaron un 17% y 30%, respectivamente [consulte Interacciones medicamentosas (7.2)].

Efecto de EPIDIOLEX sobre la cafeína

Datos *in vivo* de dosis en estado estacionario con canabidiol (750 mg dos veces al día) cuando se administró simultáneamente con una sola dosis de cafeína (200 mg), un sustrato sensible de CYP1A2, mostró un aumento del 15% para la $C_{máx}$ y del 95% para el ABC en comparación a cuando se administró solo cafeína [consulte Interacciones medicamentosas (7.2)].

Efecto de inductores e inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19 coadministrados con EPIDIOLEX sobre la exposición a canabidiol

La administración simultánea de EPIDIOLEX con inhibidores potentes de CYP3A4 y CYP2C19 tuvo los siguientes efectos sobre la exposición al canabidiol y sus metabolitos. El potente inhibidor de CYP3A4, itraconazol, aumentó la exposición en < 10% para el canabidiol y < 20% para 7-OH-CBD y 7-COOH-CBD tanto para el ABC como la $C_{máx}$. Aunque los efectos del potente inhibidor de CYP2C19 fluconazol fueron ligeramente más marcados, se sigue considerando que no son clínicamente importantes (los valores de ABC y $C_{máx}$ del canabidiol aumentaron en un 22% y 24%, respectivamente; los valores del ABC y $C_{máx}$ del 7-OH-CBD disminuyeron en un 28% y 41%; los valores de ABC y $C_{máx}$ del 7-COOH-CBD disminuyeron en un 33% y 48%).

La administración simultánea con el potente agente inductor de CYP3A4 y CYP2C19 rifampicina provocó una disminución en la exposición de canabidiol del 32% y el 34% para el ABC y la $C_{máx}$ [consulte Interacciones medicamentosas (7.1)]. Se produjeron cambios moderados en la exposición al metabolito activo (el ABC y la $C_{máx}$ disminuyeron un 63% y 67% para el 7-OH-CBD; el ABC disminuyó un 48% para el 7-COOH-CBD, mientras que no hubo cambios en la $C_{máx}$).

Efecto de EPIDIOLEX sobre everolimus

La administración simultánea de EPIDIOLEX (12.5 mg/kg dos veces al día) con el sustrato de gp-P y CYP3A4 everolimus (5 mg) a voluntarios sanos condujo a un aumento de aproximadamente 2.5 veces en la $C_{máx}$ media de everolimus y el ABC [consulte Interacciones medicamentosas (7.2)].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénia y mutagénea

Carcinogénia

En un estudio de carcinogénia realizado en ratones, la administración oral de canabidiol (0 [agua], 0 [excipiente], 30, 100 o 300 mg/kg/día) durante 2 años provocó una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en ratones macho con la dosis más alta estudiada. Con la dosis intermedia (100 mg/kg/día), las exposiciones plasmáticas (ABC) fueron aproximadamente 5 y 3 veces mayores que a las dosis humanas recomendadas (DRH) de 20 y 25 mg/kg/día, respectivamente.

No se ha evaluado el potencial carcinógeno del canabidiol en ratas.

Mutagénea

El canabidiol no presentó genotoxicidad en ensayos *in vitro* (Ames) e *in vivo* (rata Comet y micronúcleos de médula ósea).

Alteración de la fertilidad

La administración oral de canabidiol (0, 75, 150 o 250 mg/kg/día) a ratas macho y hembra, antes y durante el apareamiento y continuando en el caso de las hembras durante las primeras fases de la gestación, no produjo efectos adversos sobre la fertilidad. La dosis más alta evaluada se asoció con exposiciones plasmáticas (ABC) aproximadamente 60 y 34 veces superiores a las de los seres humanos a las dosis recomendadas en seres humanos de 20 y 25 mg/kg/día, respectivamente.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Síndrome de Lennox-Gastaut

Se estableció la eficacia de EPIDIOLEX para el tratamiento de convulsiones asociadas con el SLG en dos ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo, realizados en pacientes que tenían de 2 a 55 años de edad (estudio 1, NCT02224690; y en el estudio 2, NCT02224560).

El estudio 1 (N = 171) comparó una dosis de 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX con el placebo. El estudio 2 (N = 255) comparó una dosis de 10 mg/kg/día y una dosis de 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX con el placebo. En ambos estudios, los pacientes tenían un diagnóstico de SLG y no estaban controlados adecuadamente con al menos un MAE, con o sin estimulación del nervio vago y/o dieta cetógena. Ambos ensayos clínicos tenían un período inicial de 4 semanas, durante el cual era obligatorio que los pacientes presentaran al menos 8 crisis atónicas (≥ 2 crisis atónicas a la semana). El período inicial estuvo seguido por un período de valoración de la dosis de 2 semanas y un período de mantenimiento de 12 semanas.

En el estudio 1, el 94% de los pacientes estaba tomando al menos 2 MAE de manera concomitante. Los MAE concomitantes usados con más frecuencia (>25%) en el estudio 1 fueron: clobazam (49%), valproato (40%), lamotrigina (37%), levetiracetam (34%) y rufinamida (27%). En el estudio 2, el 94% de los pacientes estaba tomando al menos 2 MAE de manera concomitante. Los MAE concomitantes usados con más frecuencia (>25%) en el estudio 2 fueron: clobazam (49%), valproato (38%), levetiracetam (31%), lamotrigina (30%) y rufinamida (29%).

La medida principal de la eficacia en ambos estudios fue el cambio porcentual respecto al inicio en la frecuencia (por 28 días) de las crisis atónicas (convulsiones atónicas, tónicas o tónico-clónicas) durante un período de tratamiento de 14 semanas. Los criterios de valoración secundarios claves en ambos estudios incluyeron análisis del cambio en la frecuencia total de convulsiones y cambios respecto al inicio en la puntuación de Impresión de cambio global evaluada por el sujeto/cuidador (S/GCIC, por sus siglas en inglés) en la última visita. Para la puntuación de S/GCIC, se valoró la siguiente pregunta en una escala de 7 puntos: "Desde que [usted/su hijo] comenzó el tratamiento, por favor evalúe el estado de la condición general de [usted/su hijo] (comparando [su] condición/la condición [de su hijo] ahora respecto a antes del tratamiento) mediante la escala que se muestra a continuación". La escala de 7 puntos fue la siguiente: "Ha mejorado muchísimo" (1); "Ha mejorado mucho" (2); "Ha mejorado ligeramente" (3); "Sin cambios" (4); "Ha empeorado ligeramente" (5); "Ha empeorado mucho" (5); "Ha empeorado muchísimo" (7).

En los estudios 1 y 2, la mediana del cambio porcentual respecto al inicio (reducción) en la frecuencia de las crisis atónicas fue significativamente mayor en ambos grupos de dosis de EPIDIOLEX que para el placebo (Tabla 5). Se observó una reducción de las crisis atónicas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento con EPIDIOLEX y el efecto se mantuvo, en general, constante a lo largo del período de tratamiento de 14 semanas.

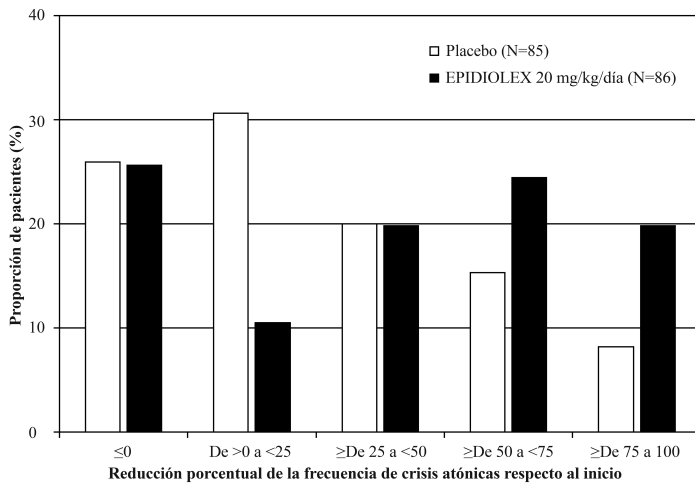
Tabla 5: Cambio en la frecuencia de convulsiones atónicas en el síndrome de Lennox-Gastaut durante el período de tratamiento (estudios 1 y 2)

Frecuencia de crisis atónicas (por 28 días)	Placebo	EPIDIOLEX 10 mg/kg/día	EPIDIOLEX 20 mg/kg/día
Estudio 1	N = 85	—	N = 86
Mediana de la frecuencia de convulsiones en el período previo al tratamiento	75	—	71
Cambio porcentual en la mediana respecto al inicio durante el tratamiento	-22	—	-44
Valor de <i>p</i> comparado con el placebo ^a			0.01
Estudio 2	N = 76	N = 73	N = 76
Mediana de la frecuencia de convulsiones en el período previo al tratamiento	80	87	86
Cambio porcentual en la mediana respecto al inicio durante el tratamiento	-17	-37	-42
Valor de <i>p</i> comparado con el placebo ^a		<0.01	<0.01

^aObtenido mediante una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

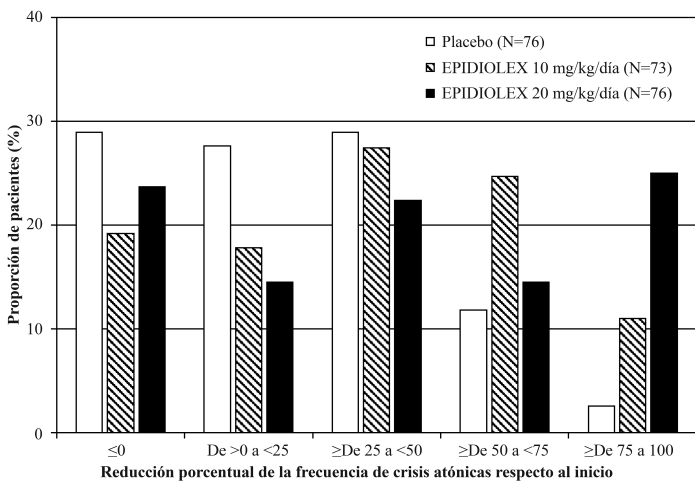
La figura 1 muestra el porcentaje de pacientes, por categoría de reducción de la frecuencia de crisis atónicas por 28 días respecto al inicio, durante el período de tratamiento en el estudio 1.

Figura 1: Proporción de pacientes por categoría de respuesta de las convulsiones a EPIDIOLEX y placebo en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (estudio 1)



La figura 2 muestra el porcentaje de pacientes, por categoría de reducción de la frecuencia de crisis atónicas por 28 días respecto al inicio, durante el período de tratamiento en el estudio 2.

Figura 2: Proporción de pacientes por categoría de respuesta de las convulsiones a EPIDIOLEX y placebo en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (estudio 2)



En el estudio 1, 3 de los 85 (4%) pacientes del grupo tratado con 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX no informaron crisis atónicas durante el período de mantenimiento, en comparación con 0 pacientes en el grupo que recibió placebo. En el estudio 2, 3 de los 73 (4%) pacientes del grupo tratado con 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX, 5 de los 76 (7%) pacientes del grupo tratado con 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX y 1 de los 76 (1%) paciente del grupo tratado con placebo no informaron crisis atónicas durante el período de mantenimiento.

En los pacientes con SLG, EPIDIOLEX se asoció con reducciones significativas en la frecuencia total de convulsiones (crisis atónicas y no-atónicas) en comparación con el placebo. Durante el período de tratamiento en el estudio 1, la mediana de la reducción porcentual en la frecuencia total de convulsiones (por 28 días) fue del 41% en pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX en comparación con el 14% de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.01$). En el estudio 2, la mediana de la reducción porcentual en la frecuencia total de convulsiones (por 28 días) fue del 36% en el grupo que recibió 10 mg/kg/día, del 38% en el grupo tratado con 20 mg/kg/día y del 18% en el grupo que recibió placebo ($p < 0.01$ en ambos grupos).

Se informó una mejora mayor en la Impresión de cambio global evaluada por el sujeto/cuidador (S/CGIC) en los pacientes tratados con EPIDIOLEX en comparación con los que recibieron placebo en los estudios 1 y 2. En el estudio 1, la puntuación media en la S/CGI en la última visita fue de 3.0 en el grupo que recibió 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX (correspondiente a "ha mejorado ligeramente") en comparación con 3.7 (asociada mucho más con "ningún cambio") en el grupo tratado con placebo ($p < 0.01$). En el estudio 2, la puntuación media en la S/CGI en la última visita fue de 3.0 y de 3.2 en

los grupos que recibieron 10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX, respectivamente ("ha mejorado ligeramente"), en comparación con 3.6 ("ningún cambio") en el grupo tratado con placebo ($p < 0.01$ y $p = 0.04$, respectivamente).

14.2 Síndrome de Dravet

Se estableció la eficacia de EPIDIOLEX para el tratamiento de convulsiones asociadas con el SD en un único ensayo clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, realizado en 120 pacientes que tenían de 2 a 18 años de edad (estudio 3, NCT02091375). El estudio 3 comparó una dosis de 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX con el placebo. Los pacientes presentaban un diagnóstico de SD resistente al tratamiento y no estaban controlados adecuadamente con al menos un MAE, con o sin estimulación del nervio vago y/o dieta cetogénica. Durante el período inicial de 4 semanas, era obligatorio que los pacientes tuvieran al menos 4 crisis convulsivas mientras estaban en tratamiento estable con MAE. El período inicial estuvo seguido por un período de valoración de la dosis de 2 semanas y un período de mantenimiento de 12 semanas. La medida principal de la eficacia fue el cambio porcentual respecto al inicio en la frecuencia (por 28 días) de crisis convulsivas (todas las convulsiones atónicas, tónicas o tónico-clónicas contables) en un período de tratamiento de 14 semanas.

En el estudio 3, el 93% de los pacientes estaba tomando al menos 2 MAE de manera concomitante durante el ensayo clínico. Los MAE concomitantes usados con más frecuencia (superior al 25%) en el estudio 3 fueron: clobazam (65%), valproato (57%), estiripentol (43%), levetiracetam (28%) y topiramato (26%).

El cambio porcentual respecto al inicio (reducción) en la frecuencia de crisis convulsivas fue significativamente mayor en el grupo que recibió 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX que para el placebo (Tabla 6). Se observó una reducción de las crisis convulsivas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento con EPIDIOLEX y el efecto se mantuvo, en general, coherente a lo largo del período de tratamiento de 14 semanas.

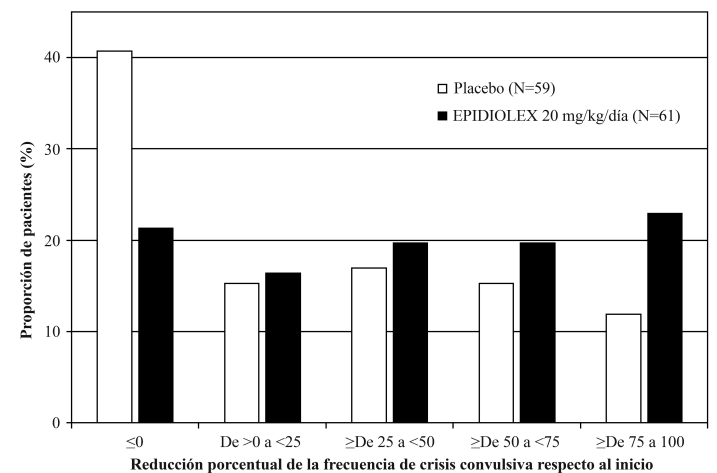
Tabla 6: Cambio en la frecuencia de crisis convulsivas en el síndrome de Dravet durante el período de tratamiento (estudio 3)

Crisis convulsivas totales (por 28 días)	Placebo	EPIDIOLEX 20 mg/kg/día
Estudio 3	N = 59	N = 61
Mediana de la frecuencia de convulsiones en el período previo al tratamiento	15	12
Cambio porcentual en la mediana respecto al inicio durante el tratamiento	-13	-39
Valor de p comparado con el placebo ^a		0.01

^aObtenido mediante una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

La figura 3 muestra el porcentaje de pacientes, por categoría de reducción de la frecuencia de crisis convulsivas (por 28 días) respecto al inicio, durante el período de tratamiento en el estudio 3.

Figura 3: Proporción de pacientes por categoría de respuesta de las convulsiones a EPIDIOLEX y placebo en pacientes con síndrome de Dravet (estudio 3)



En el estudio 3, 4 de 60 (7%) pacientes del grupo tratado con 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX no informaron crisis convulsivas durante el período de mantenimiento, en comparación con 0 pacientes en el grupo que recibió placebo.

14.3 Complejo de esclerosis tuberosa

Se estableció la eficacia de EPIDIOLEX para el tratamiento de convulsiones asociadas con el CET en un ensayo clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, realizado en 224 pacientes que tenían de 1 a 65 años de edad (estudio 4, NCT02544763).

El estudio 4 (N = 224) comparó dosis de 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día de EPIDIOLEX (el doble de la dosis de mantenimiento recomendada) con el placebo. Los pacientes presentaban un diagnóstico de CET y las convulsiones no estaban controladas adecuadamente con al menos un MAE, con o sin estimulación del nervio vago o dieta cetógena. Durante el período inicial de 4 semanas, los pacientes presentaron al menos 8 convulsiones, 1 de ellas se produjo en al menos 3 de las 4 semanas (crisis convulsivas motoras focales sin alteración de la conciencia o conocimiento; crisis convulsivas focales con alteración de la conciencia o el conocimiento; crisis convulsivas focales que evolucionan a crisis convulsivas generalizadas bilaterales y crisis convulsivas generalizadas [tónico-clónicas, tónicas, clónicas o atónicas]). El período inicial estuvo seguido por un período de valoración de la dosis de 4 semanas y un período de mantenimiento de 12 semanas.

En el estudio 4, todos los pacientes, excepto 1 (en el grupo que recibió 25 mg/kg/día de EPIDIOLEX) estaban tomando 1-5 MAE simultáneamente durante el ensayo. Los MAE concomitantes usados con más frecuencia (superior al 25%) fueron: valproato (45%), vigabatrina (33%), levetiracetam (29%) y clobazam (27%). La mediana de la frecuencia de convulsiones al inicio asociadas al CET fue de 57 por 28 días para los grupos combinados. El criterio principal de eficacia fue el cambio en la frecuencia de crisis convulsivas asociadas con el CET en un período de tratamiento de 16 semanas respecto al inicio.

En el estudio 4, el cambio porcentual respecto al inicio (disminución) en la frecuencia de las crisis atónicas fue significativamente mayor para los pacientes tratados con EPIDIOLEX que para los que recibieron placebo (Tabla 7). Se observó una reducción de las crisis convulsivas asociadas al CET en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento con EPIDIOLEX y el efecto se mantuvo, en general, constante a lo largo del período de tratamiento de 12 semanas.

Tabla 7: Cambio en la frecuencia de convulsiones asociadas con el CET durante el período de tratamiento (estudio 4)

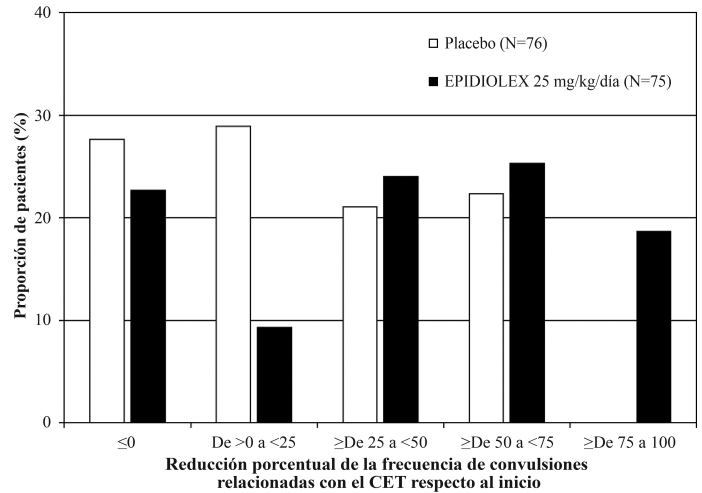
Convulsiones totales asociadas con el CET (por 28 días)	Placebo	EPIDIOLEX 25 mg/kg/día
Estudio 4	N = 76	N = 75
Mediana de la frecuencia de convulsiones en el período previo al tratamiento	54	56
Cambio porcentual en la mediana respecto al inicio durante el tratamiento	-20	-43
Valor de <i>p</i> comparado con el placebo ^a		<0.01
Cambio porcentual respecto al inicio durante el tratamiento en la frecuencia media estimada de convulsiones ^b	-24	-48
Valor de <i>p</i> comparado con el placebo ^b		<0.01

^aObtenido mediante una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

^bObtenido a partir de un ANCOVA transformado logarítmicamente.

La figura 4 muestra el porcentaje de pacientes, por categoría de reducción de la frecuencia de crisis convulsivas asociadas con el CET (por 28 días) respecto al inicio, durante el período de tratamiento en el estudio 4.

Figura 4: Proporción de pacientes por categoría de respuesta de las convulsiones a EPIDIOLEX y placebo en pacientes con esclerosis tuberosa (estudio 4)



En el estudio 4, 4 de los 71 (6%) pacientes del grupo tratado con 25 mg/kg/día de EPIDIOLEX no informaron convulsiones asociadas con el CET durante el período de mantenimiento, en comparación con 0 pacientes en el grupo que recibió placebo.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

EPIDIOLEX es una solución incolora a amarillenta, transparente, de sabor a fresa que se suministra en un vial de vidrio ámbar con un cierre a prueba de niños. EPIDIOLEX está disponible en frascos de 60 ml (NDC 70127-100-06) o 100 ml de solución oral (NDC 70127-100-01). Cada ml contiene 100 mg de canabidiol. EPIDIOLEX viene en una caja con dos jeringas calibradas de 1 ml para administración de la dosis oral, dos jeringas calibradas de 5 ml para administración de la dosis oral y adaptadores para el frasco (NDC 70127-100-60 o NDC 70127-100-10).

16.2 Almacenamiento y manipulación

Conserve EPIDIOLEX en posición vertical a una temperatura comprendida entre 68 °F a 77 °F (20 °C y 25 °C). Se permiten desviaciones entre 59 °F a 86 °F (15 °C a 30 °C) [consulte Temperatura ambiente controlada según la USP]. No congele. Mantenga la tapa herméticamente cerrada. Use en las 12 semanas siguientes a la primera apertura del frasco, luego deseche lo que sobre.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al cuidador o al paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento y las Instrucciones de uso).

Información sobre administración

Informe a los pacientes a quienes les receten EPIDIOLEX que usen el adaptador y las jeringas para administración oral de la dosis suministradas [consulte Dosis y administración (2.4) y las Instrucciones de uso]. Proporcione instrucciones sobre qué jeringa usar y cómo administrar la dosis especificada, puesto que EPIDIOLEX se suministra con jeringas de 1 ml y 5 ml para administración oral del medicamento.

Indique a los pacientes que desechen la solución oral de EPIDIOLEX que no hayan usado a las 12 semanas de abrir el frasco por primera vez [consulte Dosis y administración (2.4)].

Lesión hepática

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de aumentos en los niveles de las enzimas hepáticas. Hable con el paciente sobre la importancia de medir los valores de la función hepática y la determinación de estos valores por parte del proveedor de atención médica antes del tratamiento con EPIDIOLEX y periódicamente durante el tratamiento [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. Informe a los pacientes sobre los signos o síntomas clínicos de disfunción hepática (p. ej., náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura) y comuníquese de inmediato con un proveedor de atención médica si se presentan estos signos o síntomas.

Somnolencia y sedación

Advierta a los pacientes sobre el manejo de maquinaria peligrosa, incluidos vehículos con motor, hasta que ellos tengan la certeza razonable de que EPIDIOLEX no les afecta negativamente (p. ej., no les afecta su criterio, pensamientos o destrezas motoras) [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Comportamientos e ideas suicidas

Informe a los pacientes, a sus cuidadores y sus familias que los medicamentos antiepilépticos, incluido EPIDIOLEX, pueden aumentar el riesgo de comportamientos e ideas suicidas e indíqueles que deben estar alertas ante

la aparición o empeoramiento de síntomas de depresión, cualquier cambio no habitual en el estado de ánimo o el comportamiento, o la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas o pensamientos de autolesión. Indique a los pacientes, a los cuidadores y a las familias que informen de inmediato a los proveedores de atención médica los comportamientos preocupantes [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Síndrome de abstinencia de los medicamentos antiepilépticos (MAE)

Informe a los pacientes que no interrumpan el uso de EPIDIOLEX sin consultarlo con su proveedor de atención médica. EPIDIOLEX normalmente se debe retirar de forma gradual para reducir la posibilidad de que aumenten la frecuencia de las convulsiones y un estado epiléptico [consulte *Dosis y administración (2.5)*, *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Programa de vigilancia de embarazos y registro de exposición durante el embarazo

Informe a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o tienen pensado quedar embarazadas durante el tratamiento con EPIDIOLEX. Recomiende a las mujeres que estén tomando EPIDIOLEX que se inscriban en el Registro norteamericano de embarazos durante el tratamiento con EPIDIOLEX y en el Registro de embarazos en Norteamérica durante tratamiento con medicamento antiepiléptico (North American Antiepileptic Drug [NAAED] Pregnancy Registry) en caso de quedar embarazadas. El programa de vigilancia y el registro de exposición recopilan información sobre la seguridad de EPIDIOLEX y otros medicamentos antiepilépticos durante el embarazo [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Análisis de detección de drogas

Informe a los pacientes de la posibilidad de que obtengan un resultado positivo si le hacen un análisis de detección de la droga cannabis.

Distribuido por:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94304

EPIDIOLEX® es una marca comercial registrada de Jazz Pharmaceuticals plc o de sus filiales.

© 2024 Jazz Pharmaceuticals, Inc.

GUÍA DEL MEDICAMENTO EPIDIOLEX® (e-pe-DAI-o-lex) (cannabidiol) solución oral

Lea esta Guía del medicamento antes de empezar a tomar EPIDIOLEX y cada vez que reciba una receta médica. Es posible que haya información nueva. Esta información no sustituye la conversación con su proveedor de atención médica acerca de su afección médica o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre EPIDIOLEX?

EPIDIOLEX puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

1. EPIDIOLEX puede causar problemas hepáticos. Su proveedor de atención médica puede ordenar análisis de sangre para revisar el hígado antes de que comience a tomar EPIDIOLEX y durante el tratamiento. En algunos casos, es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento con EPIDIOLEX. Llame de inmediato a su proveedor de atención médica si desarrolla cualquiera de estos signos y síntomas de problemas hepáticos durante el tratamiento con EPIDIOLEX:
 - pérdida de apetito, náuseas, vómitos
 - fiebre, sensación de malestar, cansancio inusual
 - amarilleamiento de la piel o del color blanco de los ojos (ictericia)
 - comezón
 - oscurecimiento inusual de la orina
 - dolor o malestar en el flanco superior derecho del estómago
2. EPIDIOLEX puede causarle somnolencia, que puede mejorar con el tiempo. El uso de determinados medicamentos con EPIDIOLEX, tal como clobazam, o con el alcohol puede aumentar la somnolencia. **No** maneje vehículos, opere maquinaria pesada ni haga otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta EPIDIOLEX.

3. Como otros medicamentos antiepilépticos, EPIDIOLEX puede causar acciones o ideas suicidas en un pequeño número de pacientes (aproximadamente 1 de cada 500).

Llame de inmediato a un proveedor de atención médica si presenta cualquiera de estos síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- pensamientos suicidas o sobre la muerte
- intento de suicidio
- aparición o empeoramiento de la depresión
- aparición o empeoramiento de la ansiedad
- sensación de agitación o inquietud
- ataques de pánico
- dificultad para dormir (insomnio)
- aparición o empeoramiento de irritabilidad
- comportamiento agresivo, enojo o violencia
- actuación con impulsos peligrosos
- un aumento extremo de la actividad y del habla (manía)
- otros cambios inusuales en el comportamiento o el estado de ánimo

¿Cómo puedo vigilar los primeros síntomas de comportamientos e ideas suicidas?

- Preste atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos en el estado de ánimo, los comportamientos, pensamientos o sentimientos.
- Acuda a todas las visitas de seguimiento con su proveedor de atención médica, tal como están programadas.

4. No deje de tomar EPIDIOLEX sin consultarlo primero con su proveedor de atención médica. Interrumpir de manera repentina un medicamento anticonvulsivo, tal como EPIDIOLEX, puede causarle convulsiones con más frecuencia o convulsiones que no cesan (estado epiléptico).

Llame a su proveedor de atención médica entre una visita y otra, según sea necesario, especialmente si le preocupan los síntomas.

¿Qué es EPIDIOLEX?

- EPIDIOLEX es un medicamento de venta con receta médica que se usa para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet o el complejo de esclerosis tuberosa en pacientes a partir de 1 año de edad.
- Se desconoce si EPIDIOLEX es seguro y eficaz en niños menores de 1 año.

¿Quién no debe tomar EPIDIOLEX?

No tome EPIDIOLEX si es alérgico al cannabidiol o a cualquiera de los componentes de EPIDIOLEX. Consulte al final de esta Guía del medicamento la lista completa de componentes de EPIDIOLEX.

Antes de tomar EPIDIOLEX, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si:

- tiene o ha tenido depresión, problemas con el estado de ánimo o comportamientos o ideas suicidas;
- tiene problemas de hígado;
- ha abusado o ha creado dependencia de medicamentos de venta con receta, drogas ilegales o del alcohol;
- está embarazada o planea quedar embarazada. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si queda embarazada durante el tratamiento con EPIDIOLEX. Usted y su proveedor de atención médica decidirán si debe tomar EPIDIOLEX durante el embarazo. Si queda embarazada mientras toma EPIDIOLEX, hable con su proveedor de atención médica acerca de cómo registrarse en el Programa de vigilancia de embarazos con EPIDIOLEX y en el Registro de embarazos en Norteamérica durante tratamiento con medicamento antiepiléptico (North American Antiepileptic Drug

[NAAED] Pregnancy Registry). El objetivo del programa de vigilancia y el registro de exposición es recopilar información sobre la seguridad de EPIDIOLEX y otros medicamentos antiepilépticos durante el embarazo.

- Puede inscribirse en el Programa de vigilancia de embarazos con EPIDIOLEX llamando al número gratuito 1-855-272-7158 o visitando <https://www.epidiolexpregnancystudy.com>.
- Puede inscribirse en el Registro de embarazos en Norteamérica durante tratamiento con medicamento antiepiléptico llamando al número de teléfono gratuito 1-888-233-2334 o visitando el sitio web <http://www.aedpregnancyregistry.org>.
- Está amamantando un bebé o planea amamantarlo. Se desconoce si EPIDIOLEX pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé mientras usted toma EPIDIOLEX.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta médica y de venta libre, vitaminas, suplementos a base de hierbas y cualquier producto que contenga cannabis. EPIDIOLEX puede afectar al mecanismo de acción de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar modo de acción de EPIDIOLEX. No comience ni deje de tomar otros medicamentos sin consultarlo primero con su proveedor de atención médica. Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de todos ellos para enseñársela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

Informe a su proveedor de atención médica si tiene planeado realizarse un análisis de detección de la droga cannabis puesto que EPIDIOLEX puede afectar los resultados de la prueba. Informe a la persona que le haga el análisis de detección de drogas que está tomando EPIDIOLEX.

¿Cómo debo tomar EPIDIOLEX?

- Lea las **Instrucciones de uso** al final de esta Guía del medicamento para obtener información sobre la forma correcta de usar EPIDIOLEX.
- Tome EPIDIOLEX tal y como le haya dicho su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica le dirá cuánto EPIDIOLEX debe tomar y cuándo tomarlo.
- Mida cada dosis de EPIDIOLEX usando el adaptador del frasco y las jeringas para administración de la dosis adecuadas que se incluyen con EPIDIOLEX. Si su dosis de EPIDIOLEX es de 1 ml o menos, su farmacéutico le proporcionará jeringas de 1 ml para tomar el medicamento.
- Use una jeringa seca cada vez que tome EPIDIOLEX. Si la jeringa tiene agua dentro, podría provocar que el medicamento con aceite adquiera un aspecto turbio.

¿Qué debo evitar mientras tomo EPIDIOLEX?

- **No** maneje vehículos, opere maquinaria pesada ni haga otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta EPIDIOLEX. EPIDIOLEX puede causarle somnolencia.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EPIDIOLEX? EPIDIOLEX puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

- Consulte la sección “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre EPIDIOLEX?”

Los efectos secundarios más frecuentes de EPIDIOLEX incluyen:

- somnolencia
- disminución del apetito
- diarrea
- aumento del nivel de enzimas hepáticas
- sensación de mucho cansancio y debilidad
- erupción cutánea

- problemas de sueño
- fiebre
- vómitos
- infecciones

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de EPIDIOLEX. Para obtener más información, pregunte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca. Llame a su médico para recibir consejo médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

También puede comunicarse con Jazz Pharmaceuticals llamando al 1-800-520-5568.

¿Cómo debo conservar EPIDIOLEX?

- Conserve EPIDIOLEX a temperatura ambiente entre 68 °F a 77 °F (de 20 °C a 25 °C).
- Conserve siempre EPIDIOLEX en posición vertical.
- **No** congele.
- Mantenga la tapa a prueba de niños herméticamente cerrada.
- Use EPIDIOLEX en las 12 semanas siguientes a abrir el frasco por primera vez. Elimine (deseche) el medicamento sin usar después de 12 semanas.

Mantenga el EPIDIOLEX y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de EPIDIOLEX

Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos a los indicados en la Guía del medicamento. No use EPIDIOLEX para una afección para la que no esté indicado. No entregue EPIDIOLEX a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. El medicamento podría hacerles daño. Puede pedir a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre EPIDIOLEX dirigida a profesionales médicos.

¿Cuáles son los componentes de EPIDIOLEX?

Principio activo: canabidiol

Componentes inactivos: alcohol deshidratado, aceite de semilla de sésamo, saborizante de fresa y sucralosa
EPIDIOLEX no contiene gluten (trigo, cebada o centeno).

Distribuido por:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Palo Alto, CA 94304

Para obtener más información, visite www.EPIDIOLEX.com o llame al 1-800-520-5568.

EPIDIOLEX® es una marca comercial registrada de Jazz Pharmaceuticals plc o de sus filiales.

© 2024 Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. Revisada: 3/2024

INSTRUCCIONES DE USO
EPIDIOLEX® (e-pe-DAI-o-lex)
(cannabidiol)
solución oral
100 mg/ml

Asegúrese de leer, comprender y seguir atentamente estas instrucciones para garantizar la administración correcta de la dosis de la solución oral.

Importante:

- Siga las instrucciones de su proveedor de atención médica respecto a la dosis de EPIDIOLEX que debe tomar o administrar.
- Pregunte a su proveedor de atención médica o farmacéutico si no está seguro de cómo preparar, tomar o administrar la dosis recetada de EPIDIOLEX.
- Use siempre la jeringa para administración oral suministrada con EPIDIOLEX para asegurarse de medir la cantidad correcta de EPIDIOLEX.
- No use EPIDIOLEX después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en cada frasco.
- Use EPIDIOLEX en las 12 semanas siguientes a abrir el frasco por primera vez.
- Después de 12 semanas, deseche (elimine) de manera segura el EPIDIOLEX que no se haya usado.

Cada envase contiene:

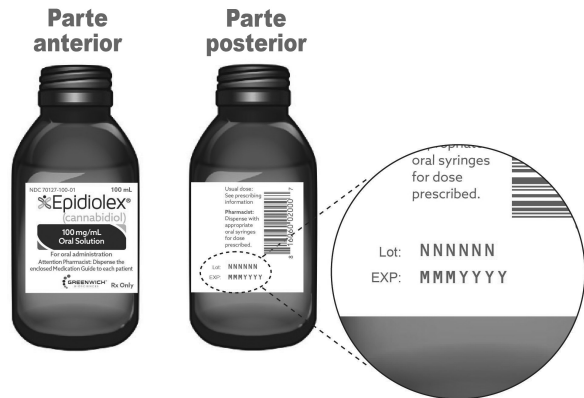
Tapa a prueba de niños



2 adaptadores para el frasco



1 frasco de solución oral de EPIDIOLEX (100 mg/ml)



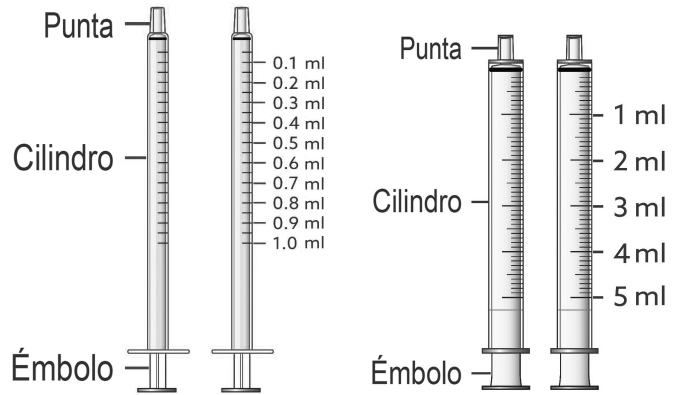
Tome en cuenta la fecha de caducidad.

2 jeringas reutilizables de 1 ml y 2 jeringas reutilizables de 5 ml para administración de la dosis oral:

Si su dosis de EPIDIOLEX es de 1 ml o menos, utilice las jeringas de 1 ml para tomar el medicamento.

Para cada tamaño de jeringa:

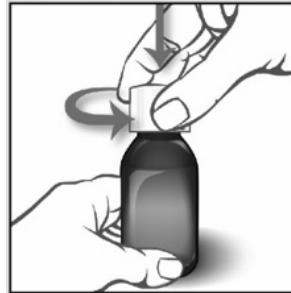
- 1 jeringa para tomar o administrar la dosis de EPIDIOLEX
- 1 jeringa extra (incluida como repuesto en caso necesario)



Nota: Si se le pierde o daña una jeringa o no puede leer las marcas, use la jeringa de repuesto.

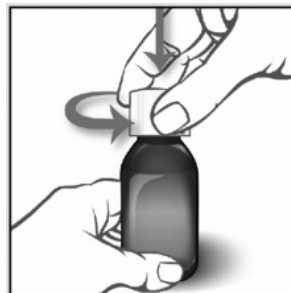
Prepare el frasco para usar EPIDIOLEX por primera vez

1. Retire la tapa a prueba de niños presionándola hacia abajo al mismo tiempo que gira la tapa hacia la izquierda (en sentido contrario a las agujas del reloj).



2. Empuje el adaptador del frasco con firmeza en el frasco. **Asegúrese de que el adaptador del frasco esté totalmente insertado.** Si no está totalmente insertado, pequeñas piezas, tal como el adaptador del frasco, podrían convertirse en un riesgo de atragantamiento para niños y mascotas.

Nota: **No** quite el adaptador del frasco una vez que lo haya colocado.



Prepare la dosis

Su proveedor de atención médica le dirá cuánto EPIDIOLEX debe tomar o administrar.

- Use esta tabla para medir la dosis total de EPIDIOLEX a administrar.

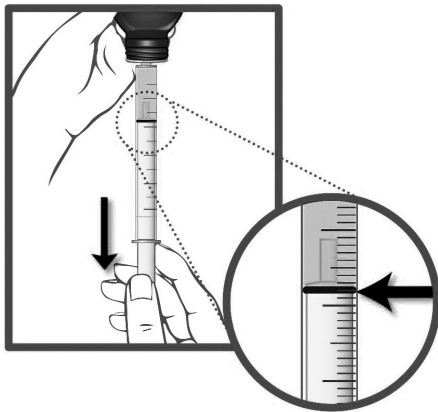
Dosis	Cómo medir
1 ml o menos	Utilice la jeringa de 1 ml para la administración oral 1 vez
Más de 1 ml y menos de 5 ml	Utilice la jeringa de 5 ml para la administración oral 1 vez
Más de 5 ml	Utilice la jeringa de 5 ml para la administración oral más de 1 vez

- Empuje el émbolo hasta el tope e introduzca la punta de la jeringa oral totalmente en el adaptador del frasco. Con la jeringa colocada, ponga el frasco boca abajo.



- Tire lentamente del émbolo de la jeringa oral para extraer la dosis necesaria de EPIDIOLEX. Consulte en el **paso 3** cómo medir la dosis total de EPIDIOLEX.

Alinee el extremo del émbolo con la marca correspondiente a su dosis de EPIDIOLEX.



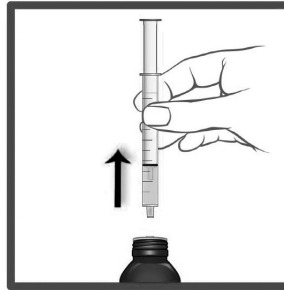
Qué hacer si ve burbujas de aire:

Si la jeringa oral tiene burbujas de aire, mantenga el frasco boca abajo y empuje el émbolo de forma que todo el líquido vuelva a entrar en el frasco. Repita el **paso 5** hasta que las burbujas de aire hayan desaparecido.

- Cuando haya medido la dosis correcta de EPIDIOLEX, deje la jeringa oral en el adaptador para el frasco y ponga el frasco boca arriba.

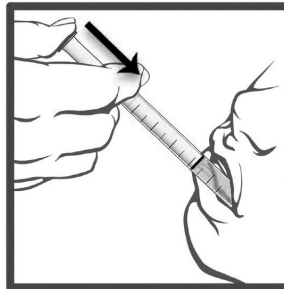


- Retire con cuidado la jeringa oral del adaptador del frasco.



Administre EPIDIOLEX

- Coloque la punta de la jeringa oral contra la parte interna de la mejilla y presione suavemente el émbolo hasta que se haya administrado todo el EPIDIOLEX de la jeringa.



No empuje con fuerza el émbolo.

No dirija el medicamento hacia la parte posterior de la boca o la garganta. Esto podría causar atragantamiento.

Si la dosis de EPIDIOLEX que le ha recetado el proveedor de atención médica es superior a 5 ml, repita los pasos 4 a 8 hasta completar la dosis.

Por ejemplo:

Si su dosis de EPIDIOLEX es de 8 ml, extraiga 5 ml de medicamento en la jeringa y administre el medicamento. Introduzca la punta de la jeringa oral de nuevo en el adaptador del frasco y extraiga 3 ml de medicamento. Administre el medicamento para recibir una dosis total de 8 ml.

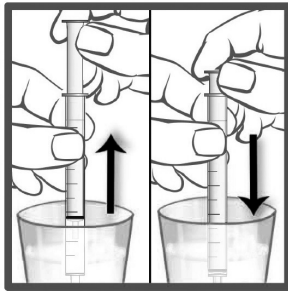
Limpieza

9. Vuelva a enroscar herméticamente la tapa a prueba de niños en el frasco girando la tapa hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj).



No retire el adaptador del frasco. La tapa encajará.

10. Llene una taza con agua tibia jabonosa y limpie la jeringa oral extrayendo y expulsando agua de la jeringa con el émbolo.

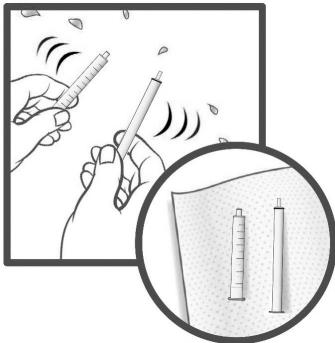


11. Retire el émbolo del cilindro de la jeringa oral y lave ambas partes con agua corriente.



No lave la jeringa oral en el lavaplatos.

12. Agite los restos de agua del émbolo y del cilindro de la jeringa oral y **deje que se sequen al aire hasta el siguiente uso.**



Asegúrese de que la jeringa oral esté completamente seca antes del siguiente uso. Si la jeringa tiene agua dentro, podría provocar que el medicamento a base de aceite adquiera un aspecto turbio.

No deseche la jeringa para administración oral.

¿Cómo debo conservar EPIDIOLEX?

- Conserve EPIDIOLEX a temperatura ambiente entre 68 °F a 77 °F (de 20 °C a 25 °C).
- Conserve siempre EPIDIOLEX en posición vertical.
- **No** congele.
- Mantenga la tapa a prueba de niños herméticamente cerrada.
- Use EPIDIOLEX en las 12 semanas siguientes a abrir el frasco por primera vez. Elimine (deseche) el EPIDIOLEX sin usar después de 12 semanas.
- **Mantenga el EPIDIOLEX y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Detalles de la línea de ayuda

Para obtener ayuda adicional, llame a la línea de ayuda al número de teléfono gratuito al 1-833-426-4243.

Horario:

De lunes a viernes de 08:00 a.m. a 8:00 p.m.
(horario de la costa este)

Preguntas frecuentes

P: ¿Qué ocurre si la jeringa oral tiene burbujas de aire?

R: Vuelva a introducir el líquido en el frasco y repita el **paso 5** hasta que las burbujas de aire hayan desaparecido.

P: ¿Qué debo hacer si el líquido del frasco se ha vuelto turbio?

R: Si entra agua en el frasco, el líquido de este puede volverse turbio. Esto no cambia la seguridad ni cómo funciona el medicamento. Siga usando el líquido turbio según le haya recetado su proveedor de atención médica.

Asegúrese siempre de que las jeringas orales estén completamente secas antes del siguiente uso.

P: ¿Qué debo hacer si la jeringa oral no está completamente seca antes de usar?

R: Si la jeringa oral no está totalmente seca, use la jeringa de repuesto que se incluye en el envase.

Distribuido por:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94304

EPIDIOLEX® es una marca comercial registrada de Jazz Pharmaceuticals plc o de sus filiales.
© 2023 Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.

Revisado: 01/2023