

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

EPIDIOLEX® (canabidiol) en solución oral, CV
Aprobación inicial en EE. UU.: 2018

INDICACIONES Y USO

EPIDIOLEX está indicado para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet en pacientes de 2 años de edad o más (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)
- EPIDIOLEX se debe administrar por vía oral. (2.2)
- La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día). 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). Vea la información sobre valoración en la Información de prescripción completa. (2.2)
- Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes que tengan insuficiencia hepática moderada o grave. (2.5, 8.6)

PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

Solución oral: 100 mg/ml (3)

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Lesión hepatocelular: EPIDIOLEX puede causar aumentos de las transaminasas. El uso concomitante de valproato y de dosis más altas de EPIDIOLEX aumenta el riesgo de elevaciones de los niveles de las transaminasas. Vea las recomendaciones para 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: controle 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 superior al placebo) 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).

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, contacte a Greenwich Biosciences al 1-833-424-6724 (1-833-GBIOSCI) o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 o CYP2C19: considere reducir la dosis de EPIDIOLEX. (7.1)
- Inductor potente de CYP3A4 o CYP2C19: considere aumentar la dosis de EPIDIOLEX. (7.1)
- Considere reducir la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 (p. ej., clobazam). (7.2)
- Los sustratos de CYP1A2 y CYP2B6 también pueden requerir ajustes de la dosis. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

Consulte la sección 17 de INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y la Guía del medicamento

Revisado: 12/2018

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Evaluaciones antes de iniciar EPIDIOLEX
- 2.2 Información sobre la dosis
- 2.3 Instrucciones de administración
- 2.4 Interrupción de EPIDIOLEX
- 2.5 Pacientes con insuficiencia hepática

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Lesión hepatocelular
- 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 Carcinogenia y mutagenia

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Síndrome de Lennox-Gastaut

14.2 Síndrome de Dravet

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL 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) o el síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 años de edad o más.

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 la sección *Advertencias y precauciones* (5.1)].

2.2 Información sobre la dosis

- EPIDIOLEX se debe administrar por vía oral.
- La dosis inicial es de 2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día).
- 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 la 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 Instrucciones de administración

Los alimentos pueden aumentar los niveles de EPIDIOLEX [consulte la sección *Farmacología clínica* (12.3)].

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

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

2.4 Interrupción de EPIDIOLEX

Cuando se interrumpe EPIDIOLEX, la dosis se debe reducir gradualmente. Como con todos 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 la sección *Advertencias y precauciones* (5.5)].

2.5 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 las secciones *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 (vea 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	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima recomendada
Leve	2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)	10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día)
Moderada	1.25 mg/kg dos veces al día (2.5 mg/kg/día)	2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)
Grave	0.5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día)	1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día)	2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día)

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Solución oral de canabidiol: 100 mg/ml para administración oral. Cada frasco contiene 100 ml de una solución transparente, de incolora a amarilla.

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Lesión hepatocelular

EPIDIOLEX causa 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, la incidencia de aumentos en la ALT por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) fue del 13 % en pacientes tratados con EPIDIOLEX en comparación con el 1 % en pacientes tratados con 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 recibían 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 tomaban 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.

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 se produjeron en pacientes que tomaban simultáneamente valproato [consulte la sección *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 la sección *Interacciones medicamentosas* (7.2)]. En pacientes tratados con EPIDIOLEX, la incidencia de aumentos en los niveles de ALT superiores al triple del LSN fue del 30 % en pacientes que recibían simultáneamente valproato y clobazam, del 21 % en pacientes que recibían simultáneamente valproato (sin clobazam), del 4 % en pacientes que recibían simultáneamente clobazam (sin valproato) y del 3 % en pacientes que no recibían ningún medicamento. Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si aumentan los niveles de las enzimas hepáticas.

Dosis

Los aumentos en los niveles de las transaminasas están relacionados con la dosis. En general, los aumentos en los niveles de ALT superiores al triple del LSN se informaron en el 17 % de los pacientes que recibían 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX en comparación con el 1 % de los pacientes que recibían 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX.

Aumentos iniciales de los niveles de transaminasas

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 (estudios 1, 2 y 3) realizados en pacientes que tomaban 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 intervalo normal. Ninguno de los pacientes que tomaba 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 intervalo 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, asociados 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 el 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 tuvieran niveles altos de enzimas hepáticas al inicio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una 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, la incidencia de somnolencia y sedación (incluido letargo) fue del 32% en los pacientes tratados con EPIDIOLEX, en comparación con el 11% en los pacientes que recibieron placebo y estuvo relacionada con la dosis (34% de los pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX en comparación con el 27% de los pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX). La tasa fue más alta en los pacientes que recibían simultáneamente clobazam (46% en pacientes tratados con EPIDIOLEX que tomaban clobazam en comparación con el 16% de los pacientes tratados con EPIDIOLEX que no recibían 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 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 una 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 27,863 pacientes tratados con MAE fue del 0.43%, en comparación con el 0.24% entre 16,029 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 se 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 el 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. Un sujeto participante en los ensayos clínicos de EPIDIOLEX presentó prurito, eritema y angioedema que requirieron tratamiento con 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 la sección Descripción (11)].

5.5 Síndrome de abstinencia de los medicamentos antiepilépticos (MAE)

Como ocurre 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 la sección Dosis y administración (2.4) 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 prospecto:

- Lesión hepatocelular [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.1)]
- Somnolencia y sedación [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.2)]
- Comportamientos e ideas suicidas [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.3)]
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.4)]
- Retirada de medicamentos antiepilépticos [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.5)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy diversas, 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 posiblemente, no reflejen las tasas observadas 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 un programa de acceso ampliado y otros programas de uso compasivo, 161 pacientes con SD y SLG recibieron tratamiento con EPIDIOLEX, incluidos 109 pacientes tratados durante más de 6 meses, 91 pacientes tratados durante más de 1 año y 50 pacientes tratados durante más de 2 años.

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. 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 (intervalo de 2 a 48 años). Todos los pacientes estaban recibiendo otros MAE.

En ensayos clínicos controlados, 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 recibían 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX, del 5.9% en los pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX y del 0.4% en los pacientes que recibieron placebo. La somnolencia, sedación y letargo provocaron la interrupción del medicamento en el 3% de los pacientes que recibían 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX en comparación con el 0% en los pacientes que recibían 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX o placebo.

Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en los pacientes tratados con EPIDIOLEX (incidencia mínima del 10% o más en comparación con el placebo) fueron: 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.

La tabla 3 enumera las reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados con placebo sobre el SLG y el SD comunicadas por $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con EPIDIOLEX y con una tasa más alta que en los pacientes tratados con placebo

Tabla 3: Reacciones adversas en ensayos controlados en pacientes tratados con EPIDIOLEX

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 de peso	3	5	1
Gastroenteritis	0	4	1
Malestar, dolor abdominal	3	3	1
Trastornos del sistema nervioso			
Somnolencia	23	25	8
Sedación	3	6	1
Letargo	4	8	2

(continuado)

Tabla 3: Reacciones adversas en ensayos controlados en pacientes tratados con EPIDIOLEX

Reacciones adversas	EPIDIOLEX		Placebo
	10 mg/kg/día	20 mg/kg/día	
	N=75 %	N=238 %	N=227 %
Trastornos del sistema nervioso			
Fatiga, malestar general, astenia	11	12	4
Insomnio, trastorno del sueño, sueño de mala calidad	11	5	4
Irritabilidad, agitación	9	5	2
Agresión, ira	3	5	<1
Babeo, hipersecreción de saliva	1	4	<1
Alteración de la marcha	3	2	<1
Infecciones			
Infección, todas	41	40	31
Infección, vírica	7	11	6
Neumonía	8	5	1
Infección, fúngica	1	3	0
Infección, otra	25	21	24
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.

Disminución de peso

EPIDIOLEX puede causar disminución de peso. En los ensayos controlados realizados con pacientes con SLD o SD, basado en los pesos medidos, el 16% de los pacientes tratados con EPIDIOLEX presentaron una disminución de peso $\geq 5\%$ 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 $\geq 5\%$ en comparación con el 9% en los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de EPIDIOLEX. En algunos casos, la disminución de peso se informó como un acontecimiento adverso (vea la Tabla 3).

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 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. No hubo ningún efecto en los índices de glóbulos rojos. El treinta por ciento (30%) de los pacientes 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 que recibieron placebo.

Aumentos de los niveles de creatinina

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

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre EPIDIOLEX

Inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 o CYP2C19

CYP3A4 y CYP2C19 metabolizan EPIDIOLEX. Por tanto, la administración simultánea con un inhibidor moderado o potente de CYP3A4 o CYP2C19 aumentará las concentraciones plasmáticas de canabidiol, lo que podría aumentar el riesgo de reacciones adversas [consulte la sección *Farmacología clínica (12.3)*]. Considere reducir la dosis de EPIDIOLEX cuando lo administre conjuntamente con un inhibidor potente o moderado de CYP3A4 o CYP2C19.

Inductores potentes de CYP3A4 o CYP2C19

La administración simultánea con un inductor potente de CYP3A4 o CYP2C19 disminuirá las concentraciones plasmáticas de canabidiol, lo que podría reducir la eficacia de EPIDIOLEX [consulte la sección *Farmacología clínica (12.3)*]. Considere un aumento de la dosis de EPIDIOLEX (basado en la respuesta clínica y la tolerabilidad) cuando se administre conjuntamente con un inductor potente de CYP3A4 o CYP2C19.

7.2 Efecto de EPIDIOLEX sobre otros medicamentos

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

Los datos *in vitro* predicen interacciones medicamentosas con los sustratos de CYP1A2 (p. ej., teofilina, cafeína), sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropión, efavirenz), uridina 5' difosfo-glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9) (p. ej., diflunisal, propofol, fenofibrato) y UGT2B7 (p. ej., gemfibrozilo, lamotrigina, morfina, lorazepam) cuando se administran conjuntamente con EPIDIOLEX. Se prevé además que la administración conjunta de EPIDIOLEX cause interacciones clínicamente importantes con los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 (p. ej., feniatoína). Debido a la posible inhibición de la actividad enzimática, considere reducir la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, 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 CYP1A2 y CYP2B6, según sea apropiado clínicamente.

Sustratos sensibles de CYP2C19

Datos *in vivo* muestran que la administración conjunta 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 la sección *Farmacología clínica (12.3)*]. Considere reducir la dosis de los sustratos sensibles de CYP2C19, según sea apropiado clínicamente, cuando se administren 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) [consulte la sección *Farmacología clínica (12.3)*]. Esto podría aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con clobazam [consulte la sección *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 administra conjuntamente con EPIDIOLEX.

7.3 Uso concomitante de EPIDIOLEX y valproato

El uso concomitante de EPIDIOLEX y valproato aumenta la incidencia de aumento de los niveles de las enzimas hepáticas [consulte la sección *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Se debe considerar la interrupción o reducción de EPIDIOLEX y/o el uso concomitante de valproato. Se dispone 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 puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia [consulte la sección *Advertencias y precauciones (5.2)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición en embarazos

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los desenlaces de los embarazos en mujeres expuestas a medicamentos antiepilépticos (MAE) durante el embarazo, tal como EPIDIOLEX. Recomiende a las mujeres que reciban EPIDIOLEX durante el embarazo que se inscriban en el Registro norteamericano de embarazos durante el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (NAAED, por sus siglas en inglés) llamando al número de teléfono gratuito 1-888-233-2334 o visitando el sitio web <http://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 la sección *Datos en animales*]. En la población general de EE. UU., el riesgo subyacente previsto de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente. Se desconocen los riesgos subyacentes de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos en las poblaciones indicadas.

Datos

Datos en animales

La administración oral de canabidiol (0, 75, 150 o 250 mg/kg/día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis 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) de aproximadamente 16 veces la exposición en seres humanos con la dosis recomendada para humanos (DRH) de 20 mg/kg/día.

La administración oral de canabidiol (0, 50, 80 o 125 mg/kg/día) a conejas preñadas durante todo el período de organogénesis provocó una disminución en el peso corporal fetal y un aumento en las variaciones estructurales fetales con la dosis más alta estudiada, que también se asoció con toxicidad materna. Las exposiciones plasmáticas maternas a 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 de aproximadamente 9 veces la exposición en seres humanos con la DRH.

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 han establecido la seguridad y la eficacia de EPIDIOLEX para el tratamiento de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet en pacientes de 2 años de edad o más.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de EPIDIOLEX en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.

Datos en animales juveniles

La administración de canabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg/kg los días posnatales (DPN) 4-6 seguidas 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 aproximadamente 30 veces superiores a las exposiciones en seres humanos con la dosis recomendada de 20 mg/kg/día.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de EPIDIOLEX en el tratamiento del SLG y el SD no incluyeron 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, comenzando normalmente con el extremo inferior del intervalo de dosis, 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 las secciones Dosis y administración (2.5), 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 las secciones Dosis y administración (2.5), 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 está controlado en el Apéndice V de la Ley de sustancias controladas.

9.2 Abuso

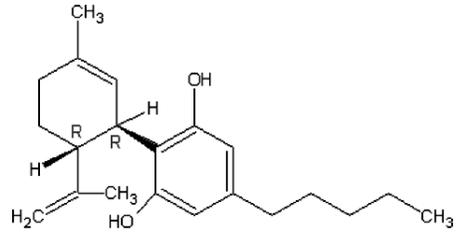
Estudios realizados en animales relacionados con el abuso muestran que el canabidiol no produce respuestas conductuales como los cannabinoides, incluida la generalización a delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de medicamentos. El canabidiol tampoco produce autoadministración 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 el gusto por el medicamento y volver a tomar el medicamento, que estaban dentro del intervalo 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 el 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-metiletienil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzenediol (IUPAC/CAS). Su fórmula empírica es C₂₁H₃₀O₂ y su peso molecular es de 314.46. La estructura química es:



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

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

La solución oral de EPIDIOLEX (canabidiol) es un líquido transparente, de incoloro a amarillo que contiene una concentración de canabidiol de 100 mg/ml. Los componentes inactivos incluyen alcohol deshidratado, aceite de semilla de sésamo, saborizante de fresa y sucralosa. EPIDIOLEX no contiene componentes de ningún 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 cannabinoides.

12.2 Farmacodinámica

No hay datos relevantes sobre los efectos farmacodinámicos del canabidiol.

12.3 Farmacocinética

El canabidiol demostró un aumento en la exposición que fue inferior a la proporcionalidad con la dosis en un intervalo de 5 a 20 mg/kg/día en pacientes.

Absorción

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

Efecto de los alimentos

La administración conjunta de EPIDIOLEX con una comida hipercalórica o con alto contenido en grasas aumentó la C_{máx} 5 veces, el ABC 4 veces y redujo la variabilidad total, en comparación con el estado en ayunas en voluntarios sanos [consulte la sección Dosis y administración (2.2)].

Distribución

El volumen aparente de distribución en voluntarios sanos fue de 20,963 l a 42,849 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 (1.1 veces la dosis diaria máxima recomendada) es de 1111 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 y UGT2B7.

Después de repetir la dosis, el metabolito activo del canabidiol, 7-OH-CBD, tiene un ABC un 38% más baja que el fármaco padre. El metabolito 7-OH-CBD se convierte en 7-COOH-CBD, que tiene aproximadamente un ABC 40 veces superior que el fármaco padre. 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 las 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 alta en comparación con voluntarios sanos que tenían una función hepática normal [consulte las secciones Dosis y administración (2.5), Advertencias y precauciones (5.1), Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Estudios sobre interacciones medicamentosas

Evaluación *in vitro* de las interacciones medicamentosas

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

El canabidiol es un sustrato de las enzimas del citocromo p450 (CYP) CYP3A4 y CYP2C19. El canabidiol tiene el potencial de inhibir CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 a concentraciones clínicamente relevantes.

El canabidiol puede inducir o inhibir CYP1A2 y CYP2B6 a concentraciones clínicamente relevantes.

El canabidiol inhibe la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT), UGT1A9 y 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, interactúe con BCRP, BSEP, MDR1/P-pg, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 u OATP1B3.

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 y 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 administración conjunta de EPIDIOLEX (750 mg dos veces al día en voluntarios sanos y 20 mg/kg/día en pacientes). La coadministración con clobazam en voluntarios sanos aumentó la $C_{\text{máx}}$ media del metabolito activo del canabidiol, 7-OH CBD, en un 73% y el ABC en un 47%, y aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el ABC del metabolito activo del clobazam, N-desmetilclobazam, en aproximadamente 3 veces [consulte la sección Interacciones medicamentosas (7.2)]. Cuando EPIDIOLEX se administró conjuntamente con valproato, no hubo ningún efecto sobre la exposición a valproato.

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.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia y mutagenia

Carcinogenia

No se han realizado estudios adecuados del potencial carcinógeno del canabidiol.

Mutagenia

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 aproximadamente 60 veces superiores a las de los seres humanos a la dosis máxima recomendada en seres humanos (20 mg/kg/día).

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.

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 cetogénica. Ambos ensayos clínicos tenían un período inicial de 4 semanas, durante el cual era obligatorio que los pacientes presentaran al menos 8 convulsiones atónicas (≥ 2 convulsiones 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 convulsiones atónicas (convulsiones atónicas, tónicas o tónico-clónicas) durante un período de tratamiento de 14 semanas. Los criterios de valoración secundarios clave en ambos estudios incluyeron análisis del cambio en la frecuencia total de convulsiones y cambios respecto al inicio en la puntuación de Impresión del cambio global evaluada por el sujeto/cuidador (S/CGIC) en la última visita. Para la puntuación de S/CGIC, 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" (6); "Ha empeorado muchísimo" (7).

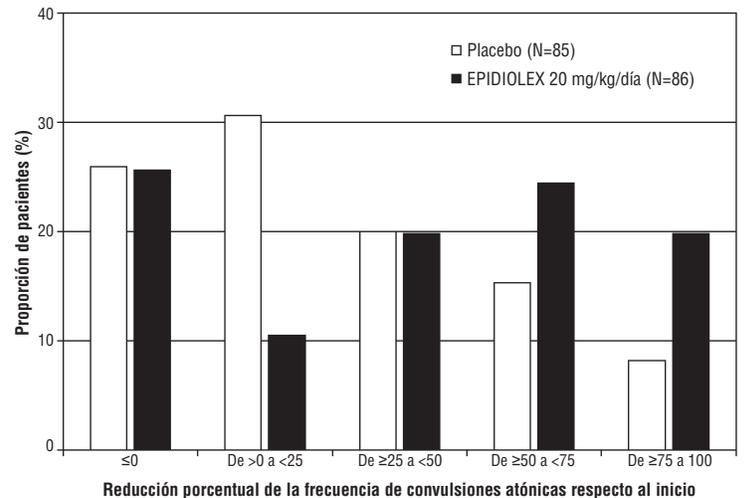
En los estudios 1 y 2, la mediana del cambio porcentual respecto al inicio (reducción) en la frecuencia de las convulsiones atónicas fue significativamente mayor en ambos grupos de dosis de EPIDIOLEX que para el placebo (Tabla 4). Se observó una reducción de las convulsiones atónicas en las 4 semanas 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 4: Cambio de la frecuencia de las convulsiones atónicas en el síndrome de Lennox-Gastaut durante el período de tratamiento (estudios 1 y 2)

Frecuencia de convulsiones atónicas (por 28 días)	Placebo	EPIDIOLEX 10 mg/kg/día	EPIDIOLEX 20 mg/kg/día
Estudio 1	N=85	N/A	N=86
Mediana en el período inicial	75	N/A	71
Mediana del cambio porcentual durante el tratamiento	-22	N/A	-44
Valor de <i>p</i> comparado con el placebo			0.01
Estudio 2	N=76	N=73	N=76
Mediana en el período inicial	80	87	86
Mediana del cambio porcentual durante el tratamiento	-17	-37	-42
Valor de <i>p</i> comparado con el placebo		<0.01	<0.01

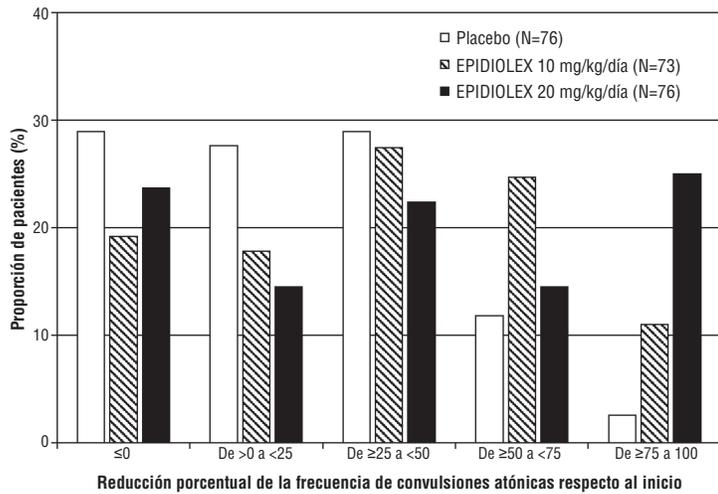
La figura 1 muestra el porcentaje de pacientes, por categoría de reducción de la frecuencia de convulsiones atónicas por 28 días respecto al inicio, durante el período de tratamiento en el estudio 1.

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 convulsiones 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 85 (4%) pacientes del grupo tratado con 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX informó convulsiones no 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%) pacientes del grupo tratado con placebo informaron convulsiones no atónicas durante el período de mantenimiento.

En los pacientes con SLG, EPIDIOLEX se asoció con reducciones importantes en la frecuencia total de las convulsiones (convulsiones 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 del 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/CGIC 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/CGIC 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 las 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. 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 convulsiones 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 epilépticas con convulsiones (todas las convulsiones atónicas, tónicas, clónicas 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 (>25%) en el estudio 3 fueron: clobazam (65%), valproato (57%), stiripentol (43%), levetiracetam (28%) y topiramato (26%). La mediana de la frecuencia de convulsiones al inicio fue de 13 por 28 días para los grupos combinados.

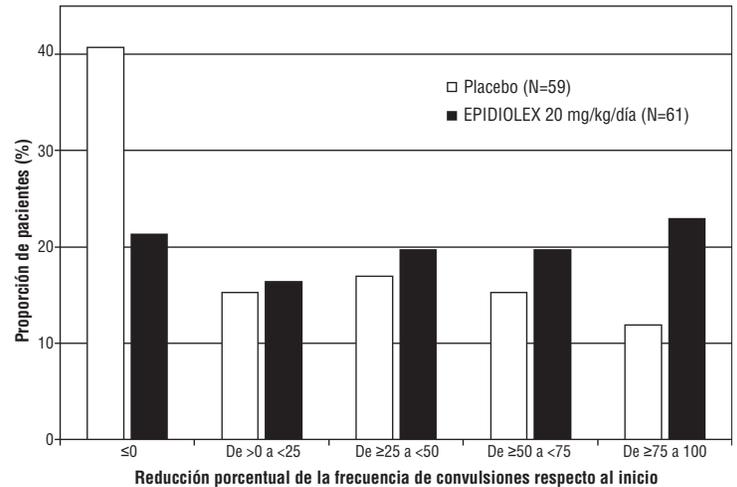
El cambio porcentual respecto al inicio (reducción) en la frecuencia de crisis epilépticas con convulsiones fue significativamente mayor en el grupo que recibió 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX que para el placebo (Tabla 5). Se observó una reducción de las crisis epilépticas con convulsiones en las 4 semanas 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 las convulsiones en el síndrome de Dravet durante el período de tratamiento (estudio 3)

Frecuencia total de las convulsiones (por 28 días)	Placebo	EPIDIOLEX 20 mg/kg/día
Estudio 3	N=59	N=61
Mediana en el periodo inicial	15	12
Mediana del cambio porcentual durante el tratamiento	-13	-39
Valor de p comparado con el placebo		0.01

La figura 3 muestra el porcentaje de pacientes, por categoría de reducción de la frecuencia de las convulsiones (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 (6.7%) pacientes del grupo tratado con 20 mg/kg/día de EPIDIOLEX informó crisis epilépticas sin convulsiones 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 transparente, de incolora a amarillo pálido, con sabor a fresa que se presenta en un frasco de vidrio de color ámbar de 105 ml con un cierre a prueba de niños que contiene 100 ml de solución oral (NDC 70127-100-01). Cada ml contiene 100 mg de canabidiol. EPIDIOLEX se envasa en una caja con 2 jeringas calibradas de 5 ml para administración oral de la dosis y un adaptador para el frasco (NDC 70127-100-10). La farmacia proporcionará jeringas calibradas de 1 ml para administración oral de la dosis cuando se requieran dosis inferiores a 1 ml.

16.2 Almacenamiento y manipulación

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

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Aconseje al cuidador o al paciente que lea el prospecto del 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 las secciones *Dosis y administración (2.3)* y las *Instrucciones de uso*].

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 la sección *Dosis y administración (2.3)*].

Lesión hepatocelular

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 laboratorio 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 la sección *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, 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 tengan la certeza razonable de que EPIDIOLEX no les afecta negativamente (p. ej., no les afecta su criterio, pensamientos o destrezas motoras) [consulte la sección *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 alerta 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 la sección *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 aumente la frecuencia de las convulsiones y provoque un estado epiléptico [consulte las secciones *Dosis y administración* (2.4), *Advertencias y precauciones* (5.4)].

Registro de embarazos

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 medicamentos antiepilépticos (NAAED) si quedan embarazadas. Este registro está recopilando información sobre la seguridad de los medicamentos antiepilépticos durante el embarazo [consulte la sección *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Análisis de detección de drogas

Informe a los pacientes de la posibilidad de que se obtenga un resultado positivo si les hacen un análisis de detección de la droga cannabis.

Comercializado por Greenwich Biosciences, Inc., Carlsbad, CA 92008 EE. UU.
© 2018 Greenwich Biosciences, Inc. Todos los derechos reservados.

GUÍA DEL MEDICAMENTO EPIDIOLEX® (E-pe-DAI-o-lex) (canabidiol) solución oral, CV

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, incluidos:

1. EPIDIOLEX puede causar problemas hepáticos. Su proveedor de atención médica posiblemente le haga 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 blanco de los ojos (ictericia)
 - Comezón
 - Oscurecimiento inusual de la orina
 - Malestar o dolor en la zona superior derecha del estómago
2. EPIDIOLEX puede causar somnolencia, que puede mejorar con el tiempo. Otros medicamentos (p. ej., clobazam) o el alcohol pueden 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:

- Ideas sobre suicidio o la muerte
- Intento de cometer suicidio
- Aparición de depresión o empeoramiento de la existente
- Aparición de ansiedad o empeoramiento de la existente
- Sensación de agitación o nerviosismo
- Ataques de pánico
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Aparición de irritabilidad o empeoramiento de la existente
- Comportamiento agresivo, ira o violencia
- Actuar siguiendo impulsos peligrosos
- 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 acciones o ideas suicidas?

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

4. No deje de tomar EPIDIOLEX sin consultarlo primero con su proveedor de atención médica. Interrumpir un medicamento anticonvulsivo, tal como EPIDIOLEX, de manera repentina puede causar 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 o el síndrome de Dravet en pacientes de 2 años de edad o más.
- EPIDIOLEX está controlado en el Apéndice V de la Ley de sustancias controladas. Mantenga el medicamento EPIDIOLEX en un lugar seguro para evitar el abuso o uso incorrecto del mismo.
- La ley prohíbe vender o regalar EPIDIOLEX.
- Se desconoce si EPIDIOLEX es seguro y eficaz en niños menores de 2 años.

¿Quién no debe tomar EPIDIOLEX?

No tome EPIDIOLEX si es alérgico al canabidiol o a cualquiera de los componentes de EPIDIOLEX. Vea al final de esta Guía del medicamento toda la lista 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 generado dependencia de medicamentos de venta con receta, drogas ilegales o 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 respecto a su inscripción en el Registro norteamericano de embarazos durante el tratamiento con medicamentos antiepilépticos. Puede inscribirse en este registro llamando al 1-888-233-2334. El objetivo de este registro es recopilar información sobre la seguridad de los medicamentos antiepilépticos durante el embarazo.

- Está amamantando o tiene planeado amamantar un bebé. 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 el 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 para el frasco y las jeringas de 5 ml para administración de la dosis que se incluyen con EPIDIOLEX. Si su dosis de EPIDIOLEX es inferior a 1 ml, 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 debe evitar mientras toma 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, incluidos:

- 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 las enzimas hepáticas
- Sensación de mucho cansancio y debilidad
- Erupción cutánea
- Problemas de sueño
- 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 Greenwich Biosciences llamando al 1-833-424-6724 (1-833-GBIOSCI).

¿Cómo debo conservar EPIDIOLEX?

- Conserve EPIDIOLEX a temperatura ambiente entre 68°F y 77°F (de 20°C a 25°C).
- Conserve siempre EPIDIOLEX en posición vertical.
- **No** congelar.
- 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 otros 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. Podría dañarlos.

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).

Comercializado por Greenwich Biosciences, Inc., Carlsbad, CA 92008 EE. UU.

Para obtener más información, visite www.EPIDIOLEX.com o llame al 1-833-424-6724 (1-833-GBIOSCI).

© 2018 Greenwich Biosciences, Inc. Todos los derechos reservados.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Publicada: 12/2018

INSTRUCCIONES DE USO EPIDIOLEX® (E-pe-DAI-o-lex) (canabidiol) solución oral, CV 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 resistente a prueba de niños



Adaptador para el frasco



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

Parte anterior

Parte posterior



Tenga en cuenta la fecha de caducidad

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

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



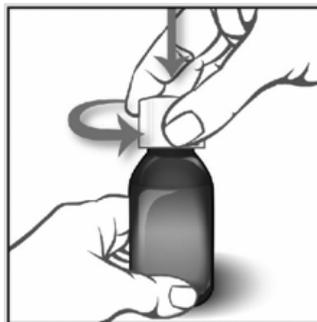
Suministros no incluidos en el envase:

- Si su dosis de EPIDIOLEX es inferior a 1 ml, su farmacéutico le proporcionará jeringas de 1 ml para tomar el medicamento.
- Llame de inmediato a su farmacéutico si su dosis de EPIDIOLEX es inferior a 1 ml y no recibe jeringas de 1 ml con el medicamento.

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 resistente a prueba de niños presionándola hacia abajo al tiempo que gira la tapa hacia la izquierda (en contra de las agujas del reloj).



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

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



Prepare la dosis

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

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

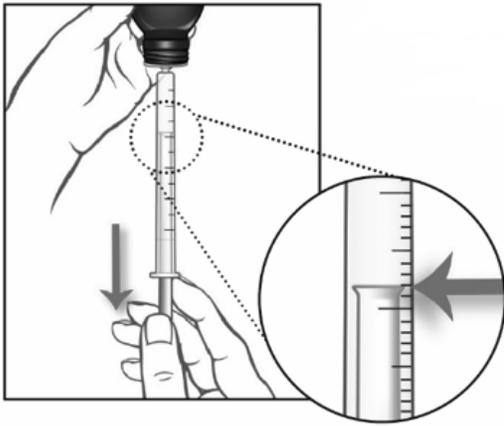
Dosis	Cómo medir
5 ml o menos	Use la jeringa para administración oral de la dosis 1 vez
Más de 5 ml	Use la jeringa para administración oral de la dosis más de 1 vez

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



5. Tire lentamente del émbolo de la jeringa para administración oral para extraer la dosis necesaria de EPIDIOLEX. Vea 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 para administración 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.

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



7. Retire con cuidado la jeringa del adaptador para el frasco.



Administre EPIDIOLEX

8. Coloque la punta de la jeringa para administración 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 de nuevo en el adaptador del frasco y extraiga 3 ml de medicamento. Administre el medicamento para recibir una dosis total de 8 ml.

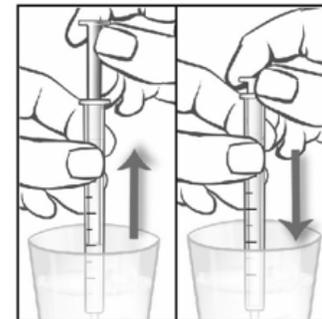
Limpieza

9. Vuelva a enroscar herméticamente la tapa resistente 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 para el frasco. La tapa encajará sobre él.

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

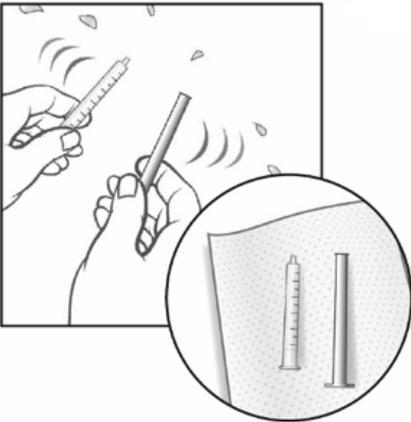


11. Retire el émbolo del cilindro de la jeringa para administración oral y lave ambas partes con agua corriente.



No lave la jeringa para administración oral en el lavaplatos.

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



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

No deseche la jeringa para administración oral.

¿Cómo debo conservar EPIDIOLEX?

- Conserve EPIDIOLEX a temperatura ambiente entre 68° F y 77° F (de 20° C a 25° C).
- Conserve siempre EPIDIOLEX en posición vertical.
- **No** congelar.
- 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 1-833-426-4243 (1-833-GBNGAGE).

Horario:

De lunes a viernes

de 08:00 a.m. a 8:00 p.m. (horario de la costa este de EE. UU.)

Preguntas frecuentes

P: ¿Qué ocurre si la jeringa para administración 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 y cómo funciona el medicamento. Siga usando el líquido turbio según le haya recetado su proveedor de atención médica.

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

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

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

Comercializado por Greenwich Biosciences, Inc., Carlsbad, CA 92008 EE. UU.

© 2018 Greenwich Biosciences, Inc. Todos los derechos reservados.

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

Revisado: 12/2018