

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 391 cod (N03AX24): DCI CANNABIDIOLUM

I. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

- tratament de adăugare în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG) sau cu sindromul Dravet (SD), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- **pacienti adulti si copii cu vârsta de 2 ani și peste cu crize epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG) sau cu sindromul Dravet (SD), rezistente la medicamente anticonvulsivante, în asociere cu clobazam,**

2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienții cu valori serice ale transaminazelor hepatice de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN) și cu bilirubinemie de 2 ori mai mare decât LSVN.
- pacienți cu tulburări cardiovasculare semnificative

III. Tratament

Condiționare: soluție orală 100 mg/ml

Doza terapeutică și mod de administrare

Tratamentul cu Epidyolex trebuie inițiat și supravegheat de către medicii cu experiență în tratarea epilepsiei.

Doze

Pentru SLG și SD

Doza inițială recomandată de canabidiol este de 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi), timp de o săptămână. După o săptămână, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 5 mg/kg, de două ori pe zi (10 mg/kg/zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de toleranță, fiecare doză poate fi crescută ulterior în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi), până la o doză maximă recomandată de 10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg/zi).

Orice creșteri ale dozelor de peste 10 mg/kg/zi, până la doza maximă recomandată de 20 mg/kg/zi, trebuie efectuate luându-se în considerare raportul individual beneficiu/risc și cu respectarea schemei complete de monitorizare (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Recomandările privind doza pentru SLG, SD sunt prezentate rezumativ în tabelul următor:

Tabelul 1: Recomandări privind doza

SLG și SD		
Doza inițială – săptămâna 1	2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi)	
A doua săptămână	Doză de întreținere 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi)	5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi)
Stabilire treptată ulterioară, după caz (creștere în trepte)	Creștere în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi)	
Doza maximă recomandată	10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg/zi)	12,5 mg/kg de două ori pe zi (25 mg/kg/zi)

Fiecare cutie de Epidyolex este furnizată împreună cu:

- Două seringi de 1 ml, cu gradații la fiecare 0,05 ml (fiecare gradație de 0,05 ml corespunde cu 5 mg canabidiol)
- Două seringi de 5 ml, cu gradații la fiecare 0,1 ml (fiecare gradație de 0,1 ml corespunde cu 10 mg canabidiol)

Dacă doza calculată este de 100 mg (1 ml) sau mai mică, trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mai mică, de 1 ml.

Dacă doza calculată este depășește 100 mg (1 ml), trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mai mare, de 5 ml.

Doza calculată trebuie rotunjită la cea mai apropiată valoare gradată.

Perioada de tratament

Ajustare doze

Pentru a gestiona posibilele interacțiuni cu alte medicamente și necesitatea ajustărilor specifice ale dozelor de canabidiol sau ale medicamentelor administrate concomitent, schema terapeutică trebuie evaluată de un medic cu experiență în tratarea pacienților care utilizează concomitent medicamente antiepileptice (MAE) (vezi secțiunile „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare” și „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”).

Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, dozele omise nu trebuie compensate. Administrarea trebuie reluată conform schemei de tratament existente. În cazul omiterii dozelor mai mult de 7 zile, trebuie efectuată stabilirea treptată a dozei până la doza terapeutică.

Precautii speciale pentru utilizare

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu canabidiol în tratamentul SLG, SD și CST nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta peste 55 ani pentru a se putea stabili dacă aceștia răspund sau nu în mod diferit față de pacienții mai tineri.

În general, alegerea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie efectuată cu prudență, începând de regulă cu cea mai mică valoare din intervalul de doze, ținând cont de frecvența mai mare a reducerii funcțiilor hepatice, renale sau cardiace, precum și de comorbidități sau de alte tratamente administrate concomitent.

Insuficiență renală

Canabidiolul poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, fără ajustarea dozei. Nu există experiență la pacienți cu boală renală în stadiu terminal. Nu se cunoaște în ce măsură canabidiol este dializabil.

Insuficiență hepatică

Canabidiolul nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh). Se recomandă administrarea unei doze inițiale mai reduse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Stabilirea treptată a dozei trebuie efectuată după cum se detaliază în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Insuficiență hepatică	Doza inițială Pentru SLG, SD	Doza de întreținere Pentru SLG și SD	Doza maximă recomandată Pentru SLG și SD
Moderată	1,25 mg/kg de două ori pe zi (2,5 mg/kg/zi)	2,5 mg/kg de două ori pe zi (5 mg/kg/zi)	5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi)
Severă	0,5 mg/kg de două ori pe zi (1 mg/kg/zi)	1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi)	2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg/zi)*

Copii și adolescenți cu SLG și SD

Canabidiolul nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 6 luni. Siguranța și eficacitatea canabidiol la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Administrare orală

Alimentele pot crește concentrațiile plasmatice de canabidiol și, prin urmare, acesta trebuie administrat cu consecvență cu sau fără alimente, inclusiv cu dieta ketogenă. Atunci când este administrat împreună cu alimente, trebuie avută în vedere o compoziție similară a alimentelor, dacă este posibil.

Se recomandă administrarea orală; cu toate acestea, dacă este necesar, sonda nazogastrică și gastrostoma pot reprezenta moduri acceptabile de administrare enterală.

Pot fi utilizate sonde nazogastrice fabricate din silicon cu lungimea de peste 50 cm, dar nu mai mare de 125 cm și cu diametrul de peste 5 FR, dar nu mai mare de 12 FR. Trebuie evitate sondele nazogastrice fabricate din silicon cu lungimea de 50 cm sau mai mică și cu diametrul de 5 FR sau mai mic. Pot fi utilizate sonde gastrice fabricate din silicon cu lungimea de 0,8-4 cm și cu diametrul de 12 FR-24 FR. Nu trebuie utilizate sonde fabricate din policlorură de vinil și poliuretan.

După administrare, sonda nazogastrică trebuie spălată cel puțin o dată cu apă la temperatura camerei. Dacă se administrează mai mult de un medicament, sonda trebuie spălată după fiecare medicament. Se recomandă ca volumul de spălare să fie de aproximativ 5 ori mai mare decât volumul de amorsare al sondei (cu minim 3 ml pentru sondele cele mai scurte/cele mai înguste și maxim 20 ml pentru sondele cele mai lungi/cele mai largi). Poate fi necesară modificarea volumului de spălare la pacienții cu restricție de lichide.

Sondele nazogastrice cu conexiuni ENFit® necesită utilizarea unor seringi compatibile ENFit și a unor adaptoare pentru flacoane. Pentru a maximiza precizia dozei, pentru dozele ≤ 1 ml trebuie utilizate seringi de 1 ml.

Afecțiune hepatocelulară

Canabidiolul poate determina creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice (alaninaminotransferază [ALT] și/sau aspartataminotransferază [AST]), dependente de doză. Creșterile survin de regulă în primele două luni de la inițierea tratamentului; cu toate acestea, au existat cazuri observate pe o perioadă de până la 18 luni după inițierea tratamentului, mai ales la pacienții care utilizau concomitent valproat.

În studiile clinice, majoritatea creșterilor valorilor serice ale ALT au survenit la pacienți care utilizau concomitent valproat. De asemenea, utilizarea concomitentă de clobazam a crescut incidența valorilor crescute ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice, deși într-o măsură mai mică decât în cazul utilizării concomitente cu valproat. Trebuie avută în vedere întreruperea

administrării sau ajustarea dozelor de valproat sau ajustarea dozelor de clobazam în cazul în care survin creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice.

Creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice s-au remis în aproximativ două treimi din cazuri la oprirea administrării canabidiol sau la reducerea dozei de canabidiol și/sau de valproat administrat concomitent. În aproximativ o treime din cazuri, creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice s-au remis în timpul continuării tratamentului cu canabidiol, fără reducerea dozei.

Pacienții cu valori serice inițiale ale transaminazelor hepatice peste LSVN au prezentat incidențe mai crescute ale creșterilor valorilor serice ale transaminazelor hepatice în timpul utilizării de canabidiol. La unii pacienți, un efect sinergic al tratamentului concomitent cu valproat asupra valorilor serice inițiale crescute ale transaminazelor hepatice a determinat un risc mai mare de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice.

În cadrul unui studiu necontrolat, efectuat la pacienți pentru o indicație diferită, non-epilepsie, 2 pacienți vârstnici au prezentat creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline de peste 2 ori LSVN, în asocierie cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice. Creșterile s-au remis după oprirea administrării canabidiol.

IV. Monitorizarea tratamentului

Monitorizare

În general, creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 3 ori LSVN în prezența creșterii valorilor bilirubinemiei, fără o explicație alternativă, constituie un factor predictor important pentru afectare hepatică severă. Identificarea timpurie a valorilor serice crescute ale transaminazelor hepatice poate scădea riscul de evoluție gravă. Pacienții cu valori serice inițiale crescute ale transaminazelor hepatice, de peste 3 ori LSVN, sau cu creșteri ale valorilor bilirubinemiei de peste 2 ori LSVN, trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului cu canabidiol.

Înainte de inițierea tratamentului cu canabidiol este necesară determinarea valorilor serice ale transaminazelor hepatice (ALT și AST) și ale bilirubinemiei totale.

Monitorizare de rutină

Valorile serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale trebuie determinate la 1 lună, 3 luni și 6 luni după inițierea tratamentului cu canabidiol și ulterior periodic sau conform indicațiilor clinice.

După modificări ale dozelor de canabidiol cu peste 10 mg/kg și zi sau după modificări ale schemei terapeutice (modificări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent sau adăugări de

medicamente) despre care se cunoaște că afectează ficatul, acest program de monitorizare trebuie reinițiat.

Monitorizare intensificată

La pacienții cu valori serice inițiale crescute identificate ale ALT sau AST și la pacienții care utilizează concomitent valproat, valorile serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale trebuie determinate la 2 săptămâni, 1 lună, 2 luni, 3 luni și 6 luni după inițierea tratamentului cu canabidiol, iar ulterior periodic sau conform indicațiilor clinice. După modificări ale dozelor de canabidiol cu peste 10 mg/kg/zi sau după modificări ale schemei terapeutice (modificări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent sau adăugări de medicamente) despre care se cunoaște că afectează ficatul, acest program de monitorizare trebuie reinițiat.

Dacă un pacient prezintă semne sau simptome clinice care sugerează disfuncție hepatică, este necesară determinarea promptă a valorilor serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale, iar tratamentul cu canabidiol trebuie întrerupt sau oprit, după caz. Administrarea de canabidiol trebuie oprită la orice pacienți care prezintă creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 3 ori LSVN și ale valorilor bilirubinemiei de peste 2 ori LSVN. De asemenea, la pacienții cu creșteri susținute ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 5 ori LSVN tratamentul trebuie oprit. Pacienții cu creșteri prelungite ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice trebuie evaluați pentru depistarea altor cauze posibile. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei oricărui medicament administrat concomitent despre care se cunoaște că afectează funcția hepatică (de exemplu valproat și clobazam).

Somnolență și sedare

Canabidiolul poate determina somnolență și sedare, care survin mai frecvent la începutul tratamentului și se pot diminua odată cu continuarea tratamentului. Incidența a fost mai crescută la pacienții tratați concomitent cu clobazam. Alte substanțe cu efect de deprimare a SNC, inclusiv alcoolul etilic, pot potența efectul de somnolență și sedare.

Frecvență crescută a crizelor epileptice

La fel ca în cazul altor MAE, în timpul tratamentului cu canabidiol poate surveni o creștere relevantă clinic a frecvenței crizelor epileptice, care poate necesita ajustarea dozei de canabidiol și/sau de MAE administrate concomitent sau oprirea administrării canabidiol, în cazul în care raportul beneficiu-risc este negativ. În cadrul studiilor clinice de fază III care au investigat SLD, SD și CST, frecvența observată de status epileptic a fost similară între grupurile tratate cu canabidiol și grupurile la care s-a administrat placebo.

Comportament suicidar și ideatie suicidară

La pacienții tratați cu MAE pentru mai multe indicații au fost raportate comportament suicidar și ideatie suicidară. O meta-analiză a studiilor randomizate, controlate cu placebo, efectuate cu MAE, a relevat un risc ușor crescut de comportament suicidar și ideatie suicidară. Mecanismul acestui

risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut în cazul canabidiol.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de comportament suicidar și ideă de suicid și trebuie avută în vedere instituirea unui tratament adecvat. Pacienților și persoanelor care au grijă de pacienți trebuie să li se recomande să solicite un consult medical în cazul apariției oricăror semne de comportament suicidar și ideă de suicid.

Scădere ponderală

Canabidiolul poate determina scădere ponderală sau diminuare a creșterii în greutate. La pacienții cu SLG, SD și CST, acest aspect a părut să fie asociat cu doza. În unele cazuri, scăderea ponderală a fost raportată ca eveniment advers. Scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală pot duce la o ușoară diminuare a creșterii în înălțime. Scăderea ponderală continuă/absența creșterii în greutate trebuie verificate periodic, pentru a evalua dacă tratamentul cu canabidiol trebuie continuat.

Excipienți cu efect cunoscut

Ulei de susan

Acest medicament conține ulei de susan rafinat care, rar, poate provoca reacții alergice severe.

Alcool benzilic

Acest medicament conține alcool benzilic 0,0003 mg/ml, echivalent cu 0,0026 mg per fiecare doză maximă de Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg per fiecare doză (CST) pentru un adult cu greutatea de 70 kg). Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Etanol

Fiecare ml de Epidyolex conține etanol 79 mg, echivalent cu 10% v/v etanol anhidru, adică până la 691,3 mg etanol per fiecare doză unitară maximă de Epidyolex (12,5 mg/kg) pentru un adult cu greutatea de 70 kg (9,9 mg etanol/kg). Pentru un adult cu greutatea de 70 kg, această cantitate este echivalentă cu 17 ml bere sau 7 ml vin per fiecare doză.

Grupe de pacienți la care nu s-au efectuat studii

Pacienții cu tulburări cardiovasculare semnificative clinic nu au fost incluși în programul de dezvoltare clinică pentru indicația de CST.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune - pot fi consultate în RCP produs

Fertilitatea, sarcina și alăptarea – explicații în extenso pot fi consultate în RCP produs

Sarcina

Ca măsură de precauție, canabidiolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Deoarece canabidiolul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatică și este probabil să treacă liber din plasmă în lapte, ca măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje .

Reacții adverse - pot fi consultate în RCP produs în detaliu

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse din studiile clinice
Infecții și infestări	Frecvente	Pneumonie ^a
		Infecție la nivelul tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Scădere a valorii hemoglobinei
		Scădere a hematocritului
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Iritabilitate
		Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Somnolență ^a
	Frecvente	Letargie
		Crize epileptice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
		Vărsături
	Frecvente	Greață
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale AST
		Creștere a valorilor serice ale ALT
		Creștere a valorilor serice ale GGT
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Creștere a creatininemiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie
		Oboseală
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere ponderală

^a Termeni grupați: **Pneumonie:** pneumonie, pneumonie cu virus sincițial respirator (VSR), pneumonie cu mycoplasme, pneumonie adenovirală, pneumonie virală, pneumonie de aspirație; **Somnolență:** somnolență, sedare.

Criterii de apreciere a eficacitatii tratamentului

Scaderea numarului de crize

Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator

La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic al cannabidiolului.

V. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Dacă administrarea cannabidiol trebuie oprită, doza trebuie scăzută treptat. În studiile clinice, oprirea administrării cannabidiol s-a efectuat prin reducerea dozei cu aproximativ 10% pe zi, timp de 10 zile. Poate fi necesară o reducere mai lentă sau mai rapidă a dozei, conform indicațiilor clinice, la recomandarea medicului prescriptor.

VI. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicii în specialitatea neurologie și neurologie pediatrică și poate fi continuat și de medicii de familie în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medicul curant care a inițiat includerea în tratament la fiecare 6 luni.”