

# Kanbis®

## Cannabidiol 100 mg/ml

### Solución oral (gotas)

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

**FÓRMULA**

Cada ml de solución oral (gotas) de **Kanbis®** contiene: Cannabidiol 100 mg.

Excipientes: sacarosa, sabor naranja, sabor frutilla, alcohol absoluto, butilhidroxitolueno, aceite de sésamo, nitrógeno.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

Envasado en atmósfera de nitrógeno.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiepiléptico.

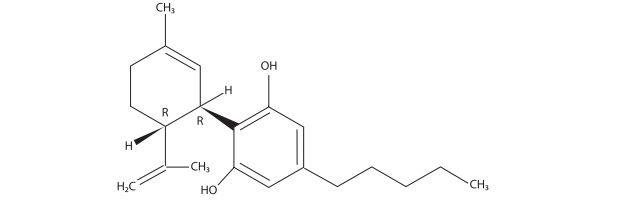
Código ATC: N03AX24

**INDICACIONES**

**Kanbis®** está indicado en el marco del tratamiento de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) para pacientes desde los dos años.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

El nombre químico de Cannabidiol es 2 – [(1R, 6R) -3-metil-6-prop-1-en-2-ylciclohex-2-en-1-il]-5-pentilbencono-1,3-diol. La fórmula empírica es C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> y su peso molecular es de 314.46. Su estructura química es:



Cannabidiol es el principio activo de **Kanbis®**, es un cannabinoide que se obtiene naturalmente de la planta *Cannabis Sativa* L.

**Farmacodinamia**

**Mecanismo de acción**

Se desconocen los mecanismos precisos por los que el Cannabidiol ejerce sus efectos anticonvulsivos en humanos. El Cannabidiol no ejerce su efecto anticonvulsivo mediante la interacción con los receptores cannabinoideos. El Cannabidiol reduce la hiperexcitabilidad neuronal mediante una modulación del calcio intracelular a través del receptor acoplado a proteínas G S5 (GPR55) y los canales del receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1), además de la modulación de las señales mediadas por adenosinas mediante la inhibición de la recaptación celular de adenosina a través del transportador equilibrador de nucleósidos 1 (ENT-1).

**Farmacocinética**

**Absorción**

El Cannabidiol aparece de forma rápida en el plasma con un tiempo de concentración plasmática máxima de 2,5-5 horas en estado estacionario.

Las concentraciones en plasma en estado estacionario se alcanzan en un periodo de 2 a 4 días con una dosificación diaria, dos veces al día, basado en las concentraciones pre-dosificación. Llegar a una concentración estable está relacionado con el perfil de eliminación multifásica del medicamento, donde la eliminación terminal solo representa una pequeña fracción de la depuración del medicamento.

**Efecto de la comida**

La administración de forma conjunta de Cannabidiol con una comida rica en grasas/hipercalórica aumentó cinco veces la concentración máxima, cuatro veces el ABC y redujo la variabilidad total de la exposición en comparación con el estado en ayunas de los voluntarios sanos. Para reducir la variabilidad de la biodisponibilidad del Cannabidiol en un paciente, deberá estandarizarse la administración de Cannabidiol en relación con la ingesta de alimentos, incluida la dieta cetogénica (alta en contenido graso).

**Distribución**

El volumen aparente de la distribución en voluntarios sanos fue de 20,963 L a 42,849 L, y superior al nivel total de agua corporal, lo que sugiere una amplia distribución del Cannabidiol. La unión a proteínas plasmáticas del Cannabidiol y sus metabolitos fue >94% *in vitro*, con preferencia para la unión de albúmina de suero humano.

**Biotransformación y eliminación**

La semivida del Cannabidiol en plasma fue de entre 56 y 61 horas tras la administración dos veces al día durante 7 días en voluntarios sanos. La C<sub>max</sub> y ABC de Cannabidiol están en proporción a la dosis en el rango terapéutico. Luego de una única dosis, la exposición en el rango de 750-6000 mg incrementa en menor medida que en proporción a la dosis, indicando que la absorción de Cannabidiol puede ser saturable.

**Metabolismo**

Cannabidiol se metaboliza extensamente en el hígado mediante las enzimas CYP450 y las enzimas UGT. Las principales isoformas CYP450 responsable del metabolismo en fase 1 del Cannabidiol son CYP2C19 y CYP3A4. Las isoformas UGT responsables de la conjugación en fase 2 del Cannabidiol son UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7.

En los estudios en sujetos sanos no produjeron diferencias notables en cuanto a la exposición plasmática al Cannabidiol en metabolizadores CYP2C19 intermedios y ultrarapidos, en comparación con metabolizadores rápidos.

Los metabolitos en fase 1 identificados en los ensayos *in vitro* estándares fueron 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD y 6-OH-CBD (un metabolito menor en circulación).

Luego de múltiples dosis de Cannabidiol, el metabolito 7-OH-CBD (activo en el modelo predinico de convulsiones) circula en el plasma humano en concentraciones más bajas que la droga madre Cannabidiol (~40% de la exposición al CBD) según el ABC.

**Eliminación**

La depuración de Cannabidiol del plasma luego de una dosis única de 1.500 mg de Cannabidiol (1.1 veces la dosis diaria máxima recomendada) se establece en 1.111 L/h. Cannabidiol es principalmente eliminado en el hígado y el intestino y excretado por heces, siendo la depuración renal de la droga madre una vía menor.

Cannabidiol no interaccía con los principales transportadores renales y hepáticos, de forma que puedan resultar interacciones farmacológicas relevantes.

**Poblaciones especiales**

*Efecto de la edad, el peso, el sexo y la raza*

La población de análisis farmacocinético demostró que no se produjeron efectos clínicamente relevantes por la edad, el peso corporal, el sexo o la raza en la exposición al Cannabidiol.

*Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética del Cannabidiol no se ha estudiado en pacientes de más de 55 años de edad.

*Pacientes pediátricos*

La farmacocinética del Cannabidiol no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 2 años.

*Insuficiencia renal*

No se observaron efectos en la concentración máxima ni el ABC del Cannabidiol tras la administración de una dosis única de 200 mg de Cannabidiol en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o severa, en comparación con pacientes con una función renal normal. No se estudiaron pacientes con enfermedades renales en estadio terminal.

*Insuficiencia hepática*

No se observaron efectos en la exposición al Cannabidiol o a metabolitos tras la administración de una dosis única de 200 mg de Cannabidiol en sujetos con insuficiencia hepática leve.

Los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave mostraron concentraciones de Cannabidiol en plasma más altas (ABC aproximadamente entre 2,5 y 5,2 veces más alto) en comparación con sujetos sanos con una función hepática normal. Se recomienda emplear una dosis inicial más baja en pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada.

*Estudios de interacciones con medicamentos*

*Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas*

El Cannabidiol es un sustrato de CYP3A4, CYP2C19, UGT1A9 y UGT2B7.

Los datos *in vitro* sugieren que Cannabidiol es un inhibidor de la actividad de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 y UGT2B7 mediando actividad en concentraciones clínicas relevantes. El metabolito 7-carboxy-Cannabidiol (7-COOH-CBD) es un inhibidor de la actividad de UGT11A1, UGT1A4 y UGT1A6 *in vitro* en concentraciones clínicas relevantes.

No se puede descartar la inhibición de la salida del Cannabidiol por glucoproteínas (Pgp) en el intestino.

El Cannabidiol induce CYP1A2 y CYP2B6 a la expresión ARN mensajero a niveles clínicamente relevantes.

El Cannabidiol y el metabolito 7-OH-CBD no interactúan con los transportadores de captación renales o hepáticos y, por tanto, es poco probable que se produzcan interacciones entre medicamentos relevantes: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 y OATP1B3. Cannabidiol no es un sustrato ni un inhibidor para el flujo de salida de transportador P-gp/MDR1, BCRP o BSEP en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. El metabolito 7-COOH-CBD es un sustrato Pgp/MDR1 y tiene el potencial de inhibir BCRP, OATP1B3 y OAT3.

*Evaluación in vivo de interacciones de medicamentos*

*Estudios de interacciones con medicamentos antiepilépticos concomitantes:* las interacciones potenciales entre Cannabidiol (750 mg dos veces al día en voluntarios sanos y 20 mg/kg/día en pacientes) y otros medicamentos antiepilépticos concomitantes se investigaron en estudios de interacciones entre medicamentos realizados en voluntarios sanos y en pacientes en una población de análisis farmacocinético de concentración de droga plasmática de estudios controlados con placebo en el tratamiento de pacientes con SLG.

La combinación de Cannabidiol con clobazam provocó un aumento de la exposición al metabolito activo N-desmetil-clobazam. Aunque la exposición a Cannabidiol no se vio afectada de forma notable por el uso de clobazam, los niveles del metabolito activo 7-OH-CBD aumentaron por esta combinación. Por tanto, puede ser necesario realizar ajustes en la dosis de Cannabidiol o de clobazam. Las interacciones se resumen en la siguiente tabla.

**Interacciones de medicamentos entre Cannabidiol y drogas antiepilépticas concomitantes**

Droga antiepiléptica concomitantes	Influencia de drogas antiepilépticas en Cannabidiol	Influencia de Cannabidiol en drogas antiepilépticas
Clobazam	Sin efecto en los niveles de Cannabidiol. La interacción da lugar a un aumento en la exposición del metabolito activo 7-OH-CBD en estudios en voluntarios sanos. <sup>a</sup>	Sin efecto en los niveles de clobazam. La interacción da lugar a un aumento aproximadamente de tres veces de la exposición al metabolito N-desmetil-clobazam. <sup>b</sup>
Valproato	Sin efecto.	Sin efecto.
Estiripentol	Sin efecto en los niveles de Cannabidiol. La interacción da lugar a una reducción (aproximadamente del 30%) de la concentración máxima y el ABC del metabolito activo 7-OH-CBD en los ensayos en VS*.	La interacción da lugar a un aumento aproximadamente del 28% en la concentración máxima y de un 55% en el ABC.

*<sup>a</sup> Aumento medio del 47% en ABC y del 73% en la concentración máxima.*

*<sup>b</sup> Según la concentración máxima y el ABC.*

*<sup>\*VS</sup> = voluntarios sanos*

Efecto de Cannabidiol en Midazolam

La administración conjunta de Cannabidiol con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4) no dio lugar a cambios en las concentraciones plasmáticas de midazolam en comparación con el midazolam administrado solo.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con **Kanbis®** deberían iniciarlo y supervisarlo médicos con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

**Evaluaciones a realizar antes de iniciar el tratamiento con Kanbis®**

Debido al riesgo de daño hepatocelular, controlar las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con **Kanbis®**.

**Posología**

**Kanbis®** debe ser administrado por vía oral.

Los alimentos pueden aumentar los niveles de Cannabidiol y, por lo tanto, este medicamento debe administrarse de forma constante con o sin alimentos, incluida la dieta cetogénica.

La dosis inicial recomendada de **Kanbis®** es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis puede aumentarse a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día).

En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, cada dosis puede aumentarse en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día).

Para los pacientes en los que se justifica un incremento de dosis más rápido, de 10 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, la dosis puede aumentarse no más frecuentemente que cada dos días. Los aumentos de dosis superiores a los 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 20 mg/kg/día, debe realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que plantea a cada persona y de acuerdo con el programa de supervisión completo.

La administración de la dosis de 20 mg/kg/día produjo reducciones algo mayores en las tasas de convulsiones que la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg/kg/día, pero con un aumento de las reacciones adversas.

La solución oral (gotas) de **Kanbis®** contiene 100 mg de Cannabidiol cada 1 mililitro.

Dentro del envase se encuentra una tapa gotero que administra en 20 gotas 1 mililitro del principio activo.

Relación de la dosis calculada con mililitros y gotas:

<b>100 mg</b>	<b>1 mililitro</b>	<b>20 gotas</b>
---------------	--------------------	-----------------

Además, el envase contiene dos jeringas reutilizables para administración oral, una de 1 ml y otra de 5 ml. Se recomienda medir y administrar de manera exacta la dosis indicada. NO UTILIZAR una cuchara doméstica ya que NO ES un dispositivo de medición adecuado.

**Instrucciones para el uso por vía oral de Kanbis®**

El envase contiene los siguientes elementos:

- frasco de solución oral (gotas) de **Kanbis®**.

- una bolsa de plástico con una jeringa reutilizable de 1 ml para administración oral y un adaptador para el frasco.

- una bolsa de plástico con una jeringa reutilizable de 5 ml para administración oral.

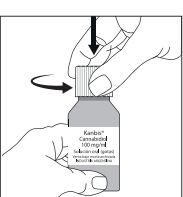
- una tapa gotero.



Si se pierde o daña una jeringa o no se pueden leer las marcas, se deberá utilizar una jeringa nueva de igual graduación.

**Preparación del frasco para utilizar Kanbis® por primera vez**

1) Retirar la tapa de seguridad a prueba de niños del frasco presionándola hacia abajo mientras lo gira hacia la izquierda (en contra de las agujas del reloj). El adaptador podría salirse si no se inserta por completo.

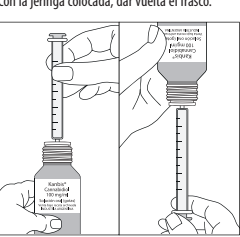


**Preparación de la dosis**

3) Utilizar la tabla para medir la dosis total de **Kanbis®** a administrar.

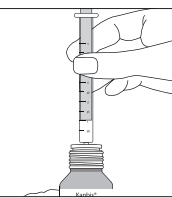
Dosis	Cómo medir
≤ 1 ml	Utilizar la jeringa para administración oral de 1 ml
1 ml - 5 ml	Use la jeringa para administración oral de 5 ml <b>1 vez</b>
> 5 ml	Use la jeringa para administración oral de 5 ml más de una vez

4) Empujar el émbolo hasta el tope e introducir la punta de la jeringa para administración oral por completo en el adaptador colocado en el frasco. Con la jeringa colocada, dar vuelta el frasco.



Si hubiera alguna burbuja de aire dentro de la jeringa para administración oral, mantener el frasco boca abajo y empujar el émbolo de forma que todo el líquido vuelva a entrar en el frasco. Repetir el paso 5 hasta que las burbujas de aire hayan desaparecido.

6) Luego de medir la dosis correcta de **Kanbis®**, dejar la jeringa para administración oral en el adaptador para el frasco y poner el frasco boca arriba.

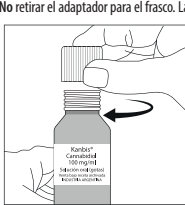


**Administración de Kanbis®**

8) Colocar la punta de la jeringa para administración oral contra la parte interna de la mejilla y presionar el émbolo con suavidad hasta que se haya administrado todo el medicamento de la jeringa. No empujar el émbolo con fuerza ni dirigir el medicamento hacia la parte posterior de la boca o la garganta.

Si la dosis indicada es superior a 5 ml, repetir los pasos comprendidos entre los números 4 y 8 hasta completar la dosis.

9) Volver a colocar la tapa de seguridad a prueba de niños en el frasco con firmeza girándolo hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj).
**No retirar el adaptador para el frasco. La tapa encajará sobre él.**



11) Retirar el émbolo del cilindro de la jeringa para administración oral y enjuagar ambas partes con agua corriente. No introducir la jeringa en el lavavajillas. Sacudir los restos de agua del cilindro de la jeringa y del émbolo y dejar que se sequen al aire hasta su próximo uso. Asegurar que la jeringa para administración oral esté completamente seca antes de su próximo uso.

Si la jeringa no está totalmente seca, se puede utilizar la jeringa de repuesto que se incluye en el envase. Si la jeringa tiene agua dentro, podría provocar que la solución del frasco adquiera un aspecto turbio.

Esto no cambia la seguridad y cómo funciona el medicamento. Se puede seguir utilizando el medicamento de la forma habitual. **No se debe desechar la jeringa para administración oral.**

**Discontinuación**

Si el tratamiento con **Kanbis®** debe interrumpirse, la dosis se debe reducir de forma gradual. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la interrupción abrupta cuando sea posible, para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de crisis y el estado epiléptico. En los ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento con Cannabidiol se consiguió reduciendo la dosis en aproximadamente un 10% al día durante 10 días. En función de las indicaciones médicas, puede requerirse realizar una disminución de la dosis más rápida o más lenta, a discreción del médico prescriptor.

**Dosis olvidadas**

En caso de que se olvide administrar una o más dosis, las dosis olvidadas NO deben compensarse. La administración de la dosis se deberá retomar en función del programa de tratamiento actual. En caso de que se olviden las dosis correspondientes a más de 7 días, deberá volver a ajustarse el tratamiento en función de la dosis terapéutica.

**Poblaciones especiales**

*Pacientes de edad avanzada (desde los 65 años)*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cannabidiol en pacientes con una edad igual o superior a los 65 años.

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe realizarse con cautela; generalmente se inicia con la dosis inferior indicada en la posología, ya que estos pacientes presentan una mayor frecuencia de disminución de la función cardíaca, renal o hepática, o de una enfermedad concomitante u otro tratamiento concurrente.

*Insuficiencia renal*

Cannabidiol puede administrarse a pacientes con una insuficiencia renal leve, moderada o severa sin necesidad de ajustar la dosis. No se tienen datos en relación con pacientes con insuficiencia renal en estadio final. Se desconoce si Cannabidiol es dializable.

*Insuficiencia hepática*

Cannabidiol no requiere ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes que presenten una insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C). Puede ser necesario un incremento de dosis más lento en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave que en pacientes sin insuficiencia hepática. El ajuste posológico debe realizarse de acuerdo con lo indicado en la tabla que aparece a continuación.

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/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/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)*

*\* Podría llegar a considerarse una dosis mayor de Cannabidiol en pacientes con insuficiencia hepática grave, en los casos en los que los posibles beneficios sean mayores que los riesgos.*

*Población pediátrica*

El uso de Cannabidiol en niños con una edad inferior a los 6 meses no es apropiado.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Cannabidiol en niños de 6 meses a 2 años. No se dispone de datos.

*Ajustes de dosis de otros medicamentos utilizados en combinación con Kanbis®*

Un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes a los que se administren medicamentos antiepilépticos concomitantes debería evaluar la necesidad de realizar ajustes de la dosis de **Kanbis®** o del/ de los medicamento(s) concomitante(s) con el objetivo de manejar las posibles interacciones de medicamentos.

**CONTRAINDICACIONES**

**Kanbis®** está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Cannabidiol o a alguno de los componentes incluidos en su formulación.

Pacientes con elevación de las transaminasas mayor que 3 veces el límite superior normal (LSN) y aumentos de la bilirrubina mayor de 2 veces el límite superior normal.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

No existe evidencia actual concluyente en relación con la eficacia de Cannabidiol en ninguna otra enfermedad que no está incluida en las indicaciones.

**Lesión hepatocelular**

Cannabidiol provoca aumentos dosis dependiente de las transaminasas hepáticas (alanina-aminotransaminasa [ALT] y/o aspartato-aminotransaminasa [AST]). En los ensayos clínicos, las elevaciones de las transaminasas séricas generalmente ocurrieron en los dos primeros meses del inicio del tratamiento; sin embargo, se observaron casos hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, especialmente en pacientes con un tratamiento concomitante de valproato.

En los ensayos clínicos, la mayoría de los aumentos de ALT se produjeron en pacientes con un tratamiento concomitante de valproato. El uso concomitante de clobazam también incrementó la incidencia de aumentos de transaminasas, aunque en menor medida que valproato. El ajuste de la dosis o la interrupción de la dosis de valproato, o el ajuste de la dosis de clobazam deben considerarse si se producen aumentos de transaminasas.

Las elevaciones o aumentos de transaminasas se resolvieron con la interrupción o reducción del tratamiento de Cannabidiol o del tratamiento concomitante de valproato en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, las elevaciones de transaminasas se resolvieron durante un tratamiento continuado con Cannabidiol, sin necesidad de reducir la dosis.

Los pacientes que presentaban unos niveles de transaminasas basales que excedían el LSN manifestaron unas tasas mayores de aumentos de transaminasas durante el uso de Cannabidiol. En algunos pacientes, un efecto sinérgico del tratamiento concomitante con valproato tras presentar unos niveles de transaminasas basales elevados provocó un mayor riesgo de sufrir aumentos de transaminasas.

En un estudio no controlado realizado a pacientes con una indicación diferente a la epilepsia, dos pacientes de edad avanzada experimentaron aumentos de los niveles de fosfatasa alcalina superiores al doble del LSN en combinación con aumentos de transaminasas. Estos aumentos se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con Cannabidiol.

*Factores de riesgo para la elevación de transaminasas*

Valproato y clobazam concomitantes: la mayoría de las elevaciones de ALT ocurrieron en pacientes que tomaban valproato concomitante. El uso concomitante de clobazam también aumentó la incidencia de elevaciones de transaminasas, aunque en menor medida que el valproato. En pacientes tratados con Cannabidiol, la incidencia de elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN fue del 30% en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitantes, 21% en pacientes que tomaron valproato concomitante (sin clobazam), 4% en pacientes que tomaron clobazam concomitante (sin valproato) y 3% en pacientes que no tomaban ninguno de los medicamentos. Considerar suspender o ajustar la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de las enzimas hepáticas.

*Dosis*

Las elevaciones de transaminasas están relacionadas con la dosis. En general, se informaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN en el 17% de los pacientes que tomaron Cannabidiol 20 mg/kg/día en comparación con el 1% en los pacientes que tomaron Cannabidiol 10 mg/kg/día.

*Elevaciones basales de transaminasas*

Los pacientes con niveles basales de transaminas por encima del LSN tuvieron tasas más altas de elevaciones de transaminasas cuando tomaron Cannabidiol. En ensayos controlados en pacientes que tomaron Cannabidiol 20 mg/kg/día, la frecuencia de elevaciones de ALT emergentes del tratamiento, superiores a 3 veces el LSN fue del 30% cuando ALT estaba por encima del LSN al inicio del estudio, en comparación a 12% cuando ALT estaba dentro del rango normal al inicio del estudio. Ningún paciente que tomó Cannabidiol 10 mg/kg/día experimentó elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN cuando ALT estaba por encima del LSN al inicio del estudio, en comparación con el 2% de los pacientes en los que ALT estaba dentro del rango normal al inicio del estudio.

*Monitoreo*

En general, las elevaciones de transaminasas de más de 3 veces el LSN en presencia de bilirrubina elevada, sin una explicación alternativa, son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles elevados de transaminasas basales superiores a 3 veces el LSN, acompañados de elevaciones de bilirrubina superiores a 2 veces el LSN, deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con Cannabidiol.

Antes de comenzar el tratamiento con Cannabidiol, controlar las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las concentraciones séricas de transaminasas y de bilirrubina total deben obtenerse a 1 mes, 3 meses y 6 meses después del inicio del tratamiento con Cannabidiol, y periódicamente a partir de entonces o según esté clínicamente indicado.

Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también se deben obtener dentro de 1 mes después de los cambios en la dosis de Cannabidiol por arriba de 10 mg/kg/día y la adición o cambios en medicamentos que se sabe que afectan el hígado. Considere una monitorización más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del tratamiento. Pacientes con un nivel inicial de ALT o AST elevado y pacientes que estén tomando valproato deben monitorear su nivel de transaminasas en suero a las 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses luego del inicio del tratamiento con Cannabidiol y periódicamente luego o según sea clínicamente indicado. Con cambios de la dosificación de Cannabidiol por arriba de 10 mg/kg/día o cambios en los medicamentos concomitantes (cambio de dosis o agregado) que se conozca impacten en el hígado, se debe volver a comenzar este esquema de monitoreo.

con elevaciones sostenidas de transaminasas de más de 5 veces el LSN también se les debería interrumpir el tratamiento. Los pacientes con aumentos prolongados de las transaminasas séricas deberían ser evaluados por otras posibles causas. Debe considerarse la posibilidad de realizar ajustes de la dosis de los medicamentos administrados de forma conjunta de los que se sepa que afectan al hígado (por ej., valproato y dlobazam).

Como con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, **Kanbis®** generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de las crisis y del estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerarse la interrupción rápida.

**Somnolencia y sedación**

Cannabidiol puede causar somnolencia y sedación. En estudios controlados para SLG y SD, la incidencia de somnolencia y sedación (incluido el letargo) fue del 32% en pacientes tratados con Cannabidiol, en comparación con el 11% en pacientes tratados con placebo y estuvo relacionada con la dosis (34% de los pacientes que tomaron Cannabidiol 20 mg/kg/día, en comparación con el 27% en pacientes que toman Cannabidiol 10 mg/kg/día).

La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (46% en pacientes tratados con Cannabidiol que tomaron clobazam en comparación con 16% en pacientes tratados con Cannabidiol que no recibieron clobazam). En general, estos efectos fueron más comunes al inicio del tratamiento y pueden disminuir con el tratamiento continuo. Otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol, podrían potenciar el efecto de somnolencia y sedación de Cannabidiol.

Los médicos, deben controlar a los pacientes en busca de somnolencia y sedación, y deben aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con Cannabidiol para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria.

**Letargo**

Cannabidiol puede causar letargo. Los médicos deben controlar en los pacientes este posible efecto y aconsejar a sus pacientes de no manejar ni operar maquinaria, al menos hasta que se pueda evaluar si el medicamento afecta su capacidad para hacerlo.

**Neumonía**

Entre las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con Cannabidiol (incidencia al menos 10% y mayor que placebo) se encuentran las infecciones, y entre ellas: neumonía.

**Aumento de la frecuencia de convulsiones**

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, podría producirse un aumento de la frecuencia de convulsiones con relevancia clínica durante el tratamiento con Cannabidiol, lo que podría requerir que se ajustase la dosis de Cannabidiol y/o del medicamento antiepiléptico concomitante, o que se interrumpa el tratamiento con Cannabidiol en caso de que la relación beneficio/riesgo sea negativa. En los ensayos clínicos de fase 3, la frecuencia observada de estado epiléptico fue similar en los grupos tratados con placebo y con Cannabidiol.

**Comportamiento e ideación suicida**

Las drogas antiepilépticas (DAE), incluido Cannabidiol, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con una DAE por cualquier indicación deben ser monitoreados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas, o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Un meta-análisis de ensayos randomizados controlados con placebo con DAE ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de comportamiento e ideación suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo aumentado para Cannabidiol.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y complementaria) de 11 DAE diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a una de las DAE tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8, IC 95%: 1,2, 2,7) de suicidio, pensamiento o comportamiento en comparación con pacientes asignados al azar a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta o ideación suicida entre 27863 pacientes tratados con DAE fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con drogas en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir una conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con DAE se observó tan pronto como 1 semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con DAE y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente consistente entre las drogas en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con las DAE de diferentes mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todas las DAE utilizadas para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La tabla debajo muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todas las DAE evaluadas.

Indicación	Pacientes con placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes con drogas con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con drogas/incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: pacientes con drogas adicionales con eventos 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
<b>Total</b>	<b>2,4</b>	<b>4,3</b>	<b>1,8</b>	<b>1,9</b>

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con afecciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquier médico que esté considerando recetar Cannabidiol o cualquier otra DAE debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se recetan las DAE están asociadas con morbilidad y mortalidad y con un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Si surgen pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente dado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes deben ser monitoreados por signos de comportamiento e ideación suicida y en tal caso se debe considerar el tratamiento apropiado.

Los pacientes y cuidadores de pacientes deben buscar asistencia médica en casos de aparición de signos de ideación y comportamiento suicida.

**Reacciones de hipersensibilidad**

Cannabidiol puede causar reacciones de hipersensibilidad. Un sujeto en los ensayos clínicos de Cannabidiol tenía prurito, eritema y angioedema que requirieron tratamiento con antihistaminicos. Los pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los componentes de Cannabidiol fueron excluidos de los ensayos clínicos. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con Cannabidiol, se debe suspender el medicamento. **Kanbis®** está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al Cannabidiol o cualquiera de los componentes inducidos en su formulación, que incluye el aceite de semillas de sésamo.

**Interrupción del tratamiento de medicamentos antiepilépticos**

Como con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, Cannabidiol generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de las crisis y del estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar la interrupción rápida.

**Impacto en el desarrollo cognitivo**

No se ha identificado un factor o grupo de riesgo dado de impacto negativo sobre el desarrollo cognitivo.

Pacientes con un alto número de convulsiones o aquellos que sufran somnolencia o sedación pueden estar en mayor riesgo.

**Contenido de etanol**

Este medicamento contiene etanol (alcohol absoluto 7.9% p/v). Puede resultar perjudicial para las personas alcohólicas. Este contenido debe tenerse en cuenta en mujeres embarazadas, niños y grupos de riesgo elevado como lo son los pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes. Los efectos del alcohol en niños menores de 6 años pueden ocasionar somnolencia, cambios del comportamiento y problemas de concentración durante las actividades escolares.

No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

**Interacciones**

*Efecto de otras drogas con Cannabidiol*

*Inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 o CYP2C19:* Cannabidiol es metabolizado por CYP3A4 y CYP2C19. Por lo tanto, la administración conjunta con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 aumentará las concentraciones plasmá-

ticas de Cannabidiol, lo que puede generar un mayor riesgo de reacciones adversas. Considere una reducción en la dosis de Cannabidiol cuando se coadministra con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19.

*Inductores potentes de CYP3A4 o CYP2C19:* los inductores potentes de CYP3A4, como la carbamazepina, la enzalutamida, el mitotano y la hierba de San Juan, o los inductores potentes de CYP2C19, como la rifampicina, administrados de forma concomitante con Cannabidiol puede reducir las concentraciones en plasma de Cannabidiol, lo que puede disminuir la eficacia de Cannabidiol. Considere un aumento en la dosis de Cannabidiol (según la respuesta clínica y la tolerabilidad) cuando se coadministra con un inductor CYP3A4 o CYP2C19 fuerte.

*Efecto de Cannabidiol con otras drogas*

*Substratos UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19:* los datos *in vitro* predicen interacciones farmacológicas con sustratos de CYP1A2 (por ej., Teofilina, cafeína), sustratos de CYP2B6 (por ej., Bupropion, efavirenz), uridina 5´ difosfo- glicosiltransferasa 1A9 (UGT1A9) (por ej., Diflunisal, propofol, fenofibrato), y UGT2B7 (por ej., Gemfibrozilo, lamotrigina, morfina, lorazepam) cuando se coadministra con Cannabidiol. También se predice que la administración conjunta de Cannabidiol causa interacciones clínicamente significativas con sustratos CYP2C8 y CYP2C9 (por ejemplo, fenitoina). Debido a la posible inhibición de la actividad enzimática, considere una reducción en la dosis de sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 y CYP2C9, según sea clínicamente apropiado, si se experimentan reacciones adversas cuando se administra concomitantemente con Cannabidiol. Debido al potencial tanto para la inducción como para la inhibición de la actividad de la enzima, considerar ajustar la dosis de sustratos de CYP1A2 y CYP2B6, según sea clínicamente apropiado.

*Sustratos sensibles de CYP2C19:* los datos *in vivo* muestran que la administración conjunta de Cannabidiol aumenta las concentraciones plasmáticas de fármacos que son metabolizados por CYP2C19 (es decir sus sustratos de) (por ej., Diazepam) y pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas con estos sustratos. Considere una reducción en la dosis de sustratos CYP2C19 sensibles, según sea clínicamente apropiado, cuando se coadministra con Cannabidiol.

*Tratamientos con medicamentos antiepilépticos concomitantes*

Las características farmacocinéticas de Cannabidiol son complejas y podrían provocar interacciones con los tratamientos de medicamentos antiepilépticos concomitantes del paciente. Debido a esto, el tratamiento con Cannabidiol y/o un medicamento antiepiléptico concomitante deberá ajustarse durante una supervisión médica frecuente y se deberá someter al paciente a un seguimiento exhaustivo para observar si se producen reacciones adversas al medicamento. Además, deberá considerarse realizar un seguimiento de las concentraciones en plasma.

La posibilidad de que se produzcan interacciones entre medicamentos con otros medicamentos antiepilépticos concomitantes se ha evaluado en voluntarios sanos y pacientes con epilepsia en los casos del clobazam, el valproato y el estriptenol. Aunque no se han realizado estudios formales en relación con las interacciones entre medicamentos para otros medicamentos antiepilépticos, la fenitoina y la lamotrigina se tratan de acuerdo con los datos *in vitro*.

*Clobazam:* la administración conjunta de Cannabidiol produce un aumento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de N-desmetilclobazam, el metabolito activo de clobazam (un sustrato de CYP2C19) como así también un aumento de la exposición a 7-hidroxi-Cannabidiol (metabolito activo de Cannabidiol). Esto puede aumentar los efectos farmacológicos y la incidencia de reacciones adversas. El uso concomitante de Cannabidiol y clobazam aumenta la incidencia de somnolencia y sedación en comparación con el placebo. Se debe considerar una reducción de la dosis de clobazam si se experimentan reacciones adversas que se sabe que ocurren con clobazam cuando se administra conjuntamente con Cannabidiol.

*Valproato:* el uso concomitante de Cannabidiol y valproato incrementa la incidencia del aumento de transaminasas. Aún se desconoce el mecanismo que acciona esta interacción. Si se producen aumentos de las transaminasas con relevancia clínica, el tratamiento con Cannabidiol o con valproato concomitante deberá reducirse o interrumpirse en todos los pacientes hasta que se observe una recuperación del nivel de transaminasas. Los datos de los que disponemos para evaluar el riesgo de la administración concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos y Cannabidiol no son suficientes.

*Estriptenol:* cuando Cannabidiol se combinó con estriptenol se produjo un leve aumento en los niveles de estriptenol del 28% para *C*<sub>max</sub> y del 55% para ABC. La relevancia clínica de esto se desconoce, sin embargo, se sugiere monitorear de cerca a estos pacientes por posibles reacciones adversas.

*Fenitoina:* la exposición a la fenitoina podría aumentar cuando se administra de forma conjunta con Cannabidiol, ya que la fenitoina es metabolizada en gran medida mediante CYP2C9, que queda inhibido por el Cannabidiol *in vitro*. No se ha realizado ningún estudio clínico en el que se investigue de manera formal esta interacción. La fenitoina cuenta con un índice terapéutico muy estrecho, por lo que la combinación de Cannabidiol con fenitoina debe iniciarse con cautela y, si surgen problemas de tolerabilidad, deberá considerarse realizar una reducción de la dosis de fenitoina.

*Lamotrigina:* lamotrigina es un sustrato de enzimas de UGT, incluida UGT2B7, que queda inhibida por Cannabidiol *in vitro*. No se ha realizado ningún estudio clínico en el que se investigue de manera formal esta interacción. Los niveles de lamotrigina pueden ser elevados cuando esta se administra de manera conjunta con Cannabidiol.

*Depresores del SNC y alcohol*

El uso concomitante de Cannabidiol con otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastomos de fertilidad**

*Carcinogénesis*

No se han realizado estudios adecuados para evaluar el potencial carcinogénico de Cannabidiol.

*Mutagénesis*

En los estudios de genotoxicidad no se ha detectado actividad mutógena o dastógena.

*Fertilidad*

No hay datos de humanos sobre el efecto de Cannabidiol en relación con la fertilidad.

No se observó ningún efecto en la función reproductora de las ratas hembra o macho sometidas a un tratamiento de dosis oral de hasta 150 mg/kg/día de Cannabidiol.

**Embarazo**

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Cannabidiol en mujeres embarazadas. La administración de Cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embrifotal en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el sistema reproductivo en crías de ratas) en exposiciones a plasma materno similares a (conejo), o mayores que (rata), que en humanos a dosis terapéuticas. Se desconocen los riesgos de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cannabidiol durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre supere de manera irrefutable el posible riesgo que supone para el feto.

**Lactancia**

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de Cannabidiol o sus metabolitos en la leche humana, a los efectos que puede causar en los niños lactantes o a los efectos en la galactogénesis.

Los estudios realizados en animales muestran cambios toxicológicos en los animales lactantes cuya madre recibió un tratamiento con Cannabidiol.

No existen estudios en humanos sobre la excreción de Cannabidiol en leche materna. Dado que el Cannabidiol se une a las proteínas de forma leve y probablemente se transferirá sin inconvenientes del plasma a la leche, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento como medida de precaución.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Cannabidiol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, ya que puede causar somnolencia y sedación. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas hasta que hayan adquirido un nivel de experiencia suficiente para estimar si afecta de forma adversa a sus capacidades.

**Dependencia**

En un estudio de dependencia física humana, la administración de Cannabidiol 1500 mg/día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos o síntomas de abstinencia durante un periodo de 6 semanas después de la interrupción del medicamento. Esto sugiere que Cannabidiol no produce dependencia física.

**Abuso**

Estudios de abuso en animales mostraron que Cannabidiol no produce respuestas de comportamiento relacionadas a Cannabidiol incluyendo la generalización a 9-tetrahidrocannabinol (THC) en un ensayo de discriminación de drogas. Cannabidiol tampoco produce autoadministración en animales, sugiriendo que no produce efecto recompensa.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más frecuentes son somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fiebre, fatiga y vómitos.

El motivo más frecuente por el que se interrumpió el tratamiento fue el aumento de las transaminasas.

Las reacciones adversas notificadas con Cannabidiol en los estudios clínicos controlados por placebo se incluyen en la tabla que aparece a continuación, que está clasificada por el sistema de clasificación de órganos y por la frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100). Dentro de cada rango de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendente.

**Tabla de reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas de los ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Neumonía <sup>a</sup> , bronquitis, nasofarintis, infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Irritabilidad, insomnio, agresividad, comportamiento anormal, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia <sup>a</sup>
	Frecuentes	Letargo, babeo, temblor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Aumento de AST, aumento de ALT, aumento de GGT, anomalías en las pruebas funcionales hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Fiebre, fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Disminución del peso corporal

<sup>a</sup>*Términos agrupados: **neumonía:** neumonía, **neumonía por VRS,** **mycoplasma pneumoniae, neumonía adenoviral, neumonía vírica, neumonía por aspiración; somnolencia:** somnolencia, sedación.*

*Lesión hepatocelular*

Cannabidiol provoca elevaciones de ALT y AST relacionadas con la dosis.

En estudios controlados para SLG y SD, la incidencia de aumentos de ALT superiores al triple del LSN fue del 13% en los pacientes sometidos a un tratamiento con Cannabidiol, en comparación del 1% en los pacientes a los que se les administró placebo. Menos del 1% de los pacientes sometidos a un tratamiento con Cannabidiol mostraron niveles de ALT o AST 20 veces superiores al LSN. Se dieron casos de aumentos de transaminasas asociados con la hospitalización de pacientes tratados con Cannabidiol.

*Factores de riesgo de lesión hepatocelular:*

- *Tratamientos concomitantes con valproato o clobazam:* en los pacientes sometidos a un tratamiento con Cannabidiol, la incidencia de aumentos de ALT superiores al triple del LSN fue del 23% en pacientes tratados de forma concomitante con valproato y clobazam, del 17% en pacientes tratados de forma concomitante con valproato (sin clobazam), del 3% en pacientes tratados de forma concomitante con clobazam (sin valproato), y del 2% en pacientes que no recibieron tratamiento con ninguno de estos dos medicamentos.

- *Dosis:* se informó de aumentos de los niveles de ALT superiores al triple del LSN en el 16% de los pacientes tratados con 20 mg/kg/día de Cannabidiol, en comparación con el 3% en los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de Cannabidiol.

- *Niveles iniciales elevados de transaminasas:* en los ensayos controlados realizados a pacientes tratados con 20 mg/kg/día de Cannabidiol, la frecuencia de los aumentos de ALT relacionados con el tratamiento superiores al triple del LSN fue del 31% (el 84% de estos tomaban valproato) en los casos en los que ALT era superior al LSN de forma inicial, en comparación con el 12% (el 89% de estos tomaban valproato) en los casos en los que ALT entraba dentro del intervalo normal en la fase inicial. El 5% (todos tomaban valproato) de los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de Cannabidiol experimentaron aumentos de ALT superiores al triple del LSN en los casos en los que ALT era superior al LSN de forma inicial, en comparación con el 3% de los pacientes (todos tomaban valproato) en los casos en los que ALT entraba dentro del intervalo normal en la fase inicial.

*Somnolencia y sedación*

Se han observado casos de somnolencia y sedación en ensayos controlados con Cannabidiol en SLG y SD. La frecuencia dada en los pacientes que recibían 10 mg/kg/día de Cannabidiol era de un 32%, en comparación con el 11% de los pacientes que recibían placebo y tuvo relación con la dosis (34% de los pacientes que recibían Cannabidiol 20 mg/kg/día, en comparación con 27% de los que recibían Cannabidiol 10 mg/kg/día). La frecuencia fue más elevada en los pacientes que recibían concomitantemente clobazam (46% en pacientes que recibían Cannabidiol y clobazam concomitantemente, en comparación con el 16% de los pacientes en tratamiento con Cannabidiol que no tomaban clobazam).

*Disminución de peso*

Cannabidiol puede causar pérdida de peso. En pacientes con SLG y SD, la pérdida de peso pareció estar relacionada con la dosis; el 18% de los pacientes tratados con 20 mg/kg/día de Cannabidiol experimentaron una pérdida de peso de ≥ 5%, en comparación con el 9% de los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de Cannabidiol. En algunos casos, la pérdida de peso se notificó como efecto adverso. La disminución del apetito y la pérdida de peso pueden provocar que se reduzca ligeramente el crecimiento en altura. Una pérdida de peso continuada o la ausencia de ganancia de peso deben revisarse de manera periódica para evaluar si el tratamiento con Cannabidiol debe interrumpirse.

*Alteraciones hematológicas*

Cannabidiol puede provocar disminuciones en los niveles de hemoglobinas y hematócritos. En pacientes con SLG y SD, la disminución media de hemoglobinas desde los niveles iniciales hasta el final del tratamiento fue de –0,42 g/dl en pacientes tratados con Cannabidiol. También se observó una disminución correspondiente de hematócritos con un cambio medio de –1,5% en pacientes tratados con Cannabidiol.

El 30% de los pacientes tratados con Cannabidiol desarrolló una nueva anemia observada en laboratorio durante el transcurso del estudio (definida como una concentración inicial normal de hemoglobinas y un valor informado inferior al límite normal en un momento posterior).

*Aumentos de la creatinina*

Cannabidiol puede provocar aumentos en la creatinina sérica. No se ha establecido el mecanismo. En estudios controlados realizados a adultos sanos y pacientes con SLG y SD, se observó un aumento de la creatinina en suero de aproximadamente el 10% en un periodo de tiempo de 2 semanas desde el inicio del tratamiento con Cannabidiol. Este aumento resultó reversible en los adultos sanos. La reversibilidad no se evaluó en los casos de SLG y SD.

*Conductas agresivas*

Resultados de los ensayos clínicos demostraron que más pacientes que recibieron CBD experimentaron agresión en comparación con los que recibieron placebo. La mayoría de los eventos de agresión fueron de intensidad leve o moderada. Ha habido informes individuales aislados de agresión que sugieren que los eventos de tipo agresión podrían generar resultados importantes. Ya existe el riesgo de que los pacientes con epilepsia, como SD y SLG, tengan problemas de comportamiento como la agresión. Por estas razones, la agresión es un riesgo potencial importante.

*Retención urinaria*

El resultado de estudios clínicos ha demostrado que más pacientes que recibieron CBD-solución oral experimentaron retención urinaria, en comparación con aquellos que recibieron placebo. La mayoría de los eventos de retención urinaria fueron de intensidad leve o moderada. La mayoría de los reportes de eventos adversos se vieron en el grupo de 20 mg/kg/día y fueron no-serios. No se identificó un periodo "en riesgo".

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

La experiencia con dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada es limitada. Se han notificado somnolencia y diarrea de leve a moderada en sujetos adultos sanos tratados con una única dosis de 6000 mg; esto equivale a una dosis de más de 85 mg/kg para un adulto de 70 kg. Estas reacciones adversas se resolvieron tras la finalización del estudio.

En el evento de una sobredosis, se debe observar al paciente y se le debe administrar un tratamiento sintomático correspondiente, incluyendo el monitoreo de signos vitales.

"Aún no se han reportado casos en donde haya habido sobredosis no tratada".

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

- Hospital Prof. Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532**.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conserve a temperatura ambiente hasta 25°C.

Conservar siempre en su envase original. No exponer en forma directa a la luz. Utilizar **Kanbis®** dentro de los 90 días de abierto el frasco por primera vez. Eliminar (desechar) la solución sin utilizar después de los 90 días.

**PRESENTACIONES**

**Kanbis®** 100 mg/ml: frascos conteniendo 30 ml y 100 ml.

El envase contiene dos jeringas reutilizables para administración oral (una de 1 ml y otra de 5 ml), un adaptador para el frasco y una tapa gotero.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco.

La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.483.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532** **elea.com**

*"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no*