

Los pacientes (17 % en Cmax y 30 % en ABC). No se ha estudiado la importancia médica de estos resultados. El paciente deberá someterse a un seguimiento exhaustivo por eventuales reacciones adversas relacionadas.

**Fenitoína:** In vitro la fenitoína se metaboliza principalmente por CYP2C9, el cual es inhibido por el cannabidiol. No hay estudios clínicos al respecto. La fenitoína sérica podría aumentar cuando se administra con cannabidiol. Ya que la fenitoína cuenta con un índice terapéutico muy estrecho, la combinación con cannabidiol debe iniciarse con cautela y, si surge intolerancia, deberá considerarse una reducción de dosis de fenitoína.

**Lamotrigina:** La lamotrigina es un sustrato de enzimas UGT, incluida UGT2B7 que es inhibida por el cannabidiol in vitro. No hay estudios clínicos al respecto. Los niveles de lamotrigina pueden ser elevados cuando se administra con cannabidiol.

#### Alcohol y depresores del sistema nervioso central

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

#### Posibilidad que cannabidiol afecte a medicamentos

Sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, y UGT2B7. Los datos de ensayo in vivo de 1 dosis en equilibrio estacionario de cannabidiol (750 mg, 2 veces por día) administrado con 1 dosis de cafeína (200 mg), un sustrato sensible de CYP1A2, mostraron un aumento sérico de la cafeína (15 % para Cmax y 95 % para ABC) en comparación con la administración solitaria de cafeína, indicando que el cannabidiol es un inhibidor débil de CYP1A2. Similar comportamiento se observa con otros sustratos de CYP1A2 (por ej., teofilina, tizanidina) pero se desconoce la importancia clínica consecuente. Datos in vitro predijeron interacciones de cannabidiol con los sustratos de CYP2B6 (por ej., bupropión y efavirenz), UGT1A9 (diflunisal, propofol y fenofibrato), UGT2B7 (gemfibrozilo, morfina y lorazepam), CYP2C8 (repaglinida), CYP2C9 (warfarina) y CYP2C19 (clobazam y omeprazol). Se debería considerar una reducción de dosis para medicamentos concomitantes con un índice terapéutico estrecho que sean sustratos sensibles de CYP2C9, UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2B6, o en casos de reacciones adversas con un índice terapéutico estrecho. Datos in vitro sugieren que el cannabidiol es un inhibidor reversible de UGT1A9 y UGT2B7 con significancia clínica. El metabolito 7-OH-CBD es inhibidor de UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A6 in vitro. Puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos de UGT cuando cannabidiol se administre de forma concomitante.

#### Uso en poblaciones especiales:

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

**Embarazo:** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de cannabidiol durante el embarazo. Ensayos en animales mostraron toxicidad para la reproducción. Como precaución, evitar el uso de cannabidiol durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre supere de manera irrefutable el riesgo que supone para el feto.

**Lactancia:** No hay datos o éstos son limitados relativos a la excreción de cannabidiol o sus metabolitos en la leche humana, o sus efectos en lactantes o en la galactogénesis. Los estudios en animales muestran toxicidad en los lactantes cuya madre recibió cannabidiol. No existen estudios en humanos. Dado que el cannabidiol se une a las proteínas con alta afinidad, probablemente se transfiera del plasma a la leche. Por precaución se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cannabidiol.

**Fertilidad:** No hay datos clínicos sobre el efecto de cannabidiol en la fertilidad. No se observó ningún efecto en la función reproductora de ratas, hembra o macho, sometida a 1 dosis oral de hasta 150 mg/Kg/día de cannabidiol.

**Carcinogénesis:** No se han realizado estudios adecuados del potencial carcinógeno del cannabidiol.

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

#### Reacciones adversas

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones diversas, las tasas de reacciones adversas no se pueden comparar entre diferentes ensayos y posiblemente no reflejen la práctica asistencial. La causa más frecuente de interrupción del medicamento fue el aumento de las transaminasas, ocurrió a cualquier nivel de dosis de cannabidiol y fue dosis dependiente. Las otras reacciones adversas más comunes (incidencia mínima del 10% o más en comparación con placebo) fueron: somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fatiga, malestar general y astenia, erupción cutánea, insomnio/trastorno del sueño, e infecciones.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

**Disminución de peso:** Cannabidiol puede causar pérdida de peso. En ensayos controlados de pacientes con epilepsia, el 19% de los pacientes tratados con cannabidiol 20 mg/kg/día experimentaron una pérdida de peso de 25% de su peso inicial, en comparación con el 9% de los pacientes tratados con 10 mg/kg/día. La pérdida de peso pareció estar relacionada con la dosis de cannabidiol. En algunos casos, la disminución de peso se notificó como efecto adverso.

**Anomalías hematológicas:** Cannabidiol puede provocar disminuciones en los niveles de hemoglobina y hematocrito. En ensayos controlados realizados en pacientes con LGS y DS, la disminución media de hemoglobina desde el nivel inicial hasta el final del tratamiento fue de -0,42 g/dl en pacientes tratados con Cannabidiol. También, se observó una disminución correspondiente en el hematocrito, con un cambio medio de -1,5% en pacientes tratados con cannabidiol. El 30% de los pacientes tratados con cannabidiol desarrollaron anemia (definida como una concentración inicial normal de hemoglobina y un valor informado menor al límite normal en un momento posterior), frente a un 13% de pacientes con placebo.

**Somnolencia y sedación:** Se han observado eventos de somnolencia y sedación en estudios controlados con cannabidiol en paciente con SLG y LD. La frecuencia en pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de cannabidiol fue del 32%, en comparación con un 11% de pacientes que recibieron placebo y tuvo relación la dosis. El evento de somnolencia y sedación fue mayor en pacientes que recibieron cannabidiol 10mg/kg/día junto con clobazam en un 46%, en comparación con un 16% que no consumían clobazam.

**Conductas agresivas:** Resultados de los ensayos clínicos demostraron que más pacientes que recibieron cannabidiol experimentaron comportamientos agresivos en comparación con los que recibieron placebo. Los eventos de agresividad fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada. Se han registrado informes individuales aislados de agresión que sugieren que estos eventos podrían generar resultados importantes. Ya existe el riesgo de que pacientes con SLG o SD puedan tener problemas de comportamiento como la agresión. Por tales motivos, la agresión es clasificada como un riesgo potencial importante.

**Aumento de creatinina:** Cannabidiol puede provocar elevaciones en la creatinina sérica. En estudios controlados en adultos sanos y en pacientes con epilepsia, se observó un aumento de la creatinina sérica de aproximadamente el 10% dentro de las 2 semanas posteriores a iniciar con Cannabidiol. El aumento fue reversible en adultos sanos.

**Retención urinaria:** El resultado de ensayos clínicos ha demostrado que más pacientes que recibieron CBD-Solución Oral experimentaron retención urinaria, en comparación con aquellos pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los eventos de retención urinaria tuvieron un nivel de intensidad leve a moderada. La mayoría de los reportes de eventos adversos se vieron en el grupo de 20mg/kg/día y fueron no-serios. No se identificó un período "en riesgo".

**Sobredosificación:** Es limitada la experiencia con dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada. Se han reportado diarrea y somnolencia de leve a moderada en adultos sanos tratados con una dosis de 6000 mg; esto equivale a una dosis de 85mg/kg para un adulto de 70 kg. Estas reacciones adversas se resolvieron al finalizar el estudio. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Asistencial más cercano o a la sala de emergencias del Hospital Guillermo Rawson, Dirección Av. Rawson 494 Sur – Capital, San Juan – República Argentina C.P.: J5400. Conmutador Central: +54 – 0264 – 4222272.

Email: hospitalrawson@sanjuan.gov.ar o al Hospital Dr. Marcial V. Quiroga, Dirección Av. Libertador Gral. San Martín 5401 (oeste) – Rivadavia, Teléfono: 0264 4330880, Fax: 0264 4330137, Servicio de Emergencias de San Juan, Tel. 107.

**Presentación:** El aceite de cannabis CanMe® es una solución límpida amarillá clara, que se presenta en un frasco de vidrio de color ámbar que contiene 10 ml de solución oral.

Cada caja de aceite de cannabis CanMe® incluye: un frasco de vidrio color ámbar con su correspondiente gotero y toda la información necesaria en el prospecto papel y digital.

**Conservación y almacenamiento:** Mantener el producto a temperaturas entre 15°C a 30°C, en el frasco original en posición vertical, con la tapa hacia arriba, dentro del estuche, hasta la fecha de vencimiento indicada en el estuche y rótulo del envase

-No guardar en heladera, ni en el congelador o freezer. No congelar

-La tapa gotero debe mantenerse bien cerrada, ajustándola después de cada apertura.

-Una vez abierto, el contenido del envase debe utilizarse dentro de los quince (15) días de abierto el frasco por primera vez. Luego de este periodo, la porción remanente no utilizada debe descartarse.

#### MANTENER 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.

#### Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Provincia de San Juan, Registro N° MSSJ01.

#### Ca. Me. San Juan S.E Agustín Gnecco sur 360 San Juan.

Elaborado en: Laboratorio de extracción Ca. Me. San Juan S.E Calle Ignacio de la Roza 8000 oeste, Rivadavia, San Juan Director Técnico: Dr. Juan Gabriel Dolab MP: 932

#### INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

##### CanMe® CBD 10 solución oral

Lea esta guía del medicamento antes de empezar el tratamiento con Canme porque es posible que la información sea actualizada. Esta información no sustituye la consulta médica.

##### ¿QUÉ ES ACEITE MEDICINAL CanMe®100 MG/ML?

Aceite medicinal CanMe® 100 mg/ml es un medicamento prescripto, por distribución bajo receta médica archivada. Cada ml (20 gotas) de solución oral contiene:

-Cannabidiol (CBD) 100 mg

-Triglicéridos de cadena mediana (MCT) c.s.p. 1,00 ml

##### ¿QUIÉN NO DEBERÍA TOMAR ACEITE MEDICINAL CanMe®?

En caso de ser alérgico a CBD o algún componente de aceite medicinal. Consulte toda la lista del prospecto.

##### INFORMACIÓN MÁS RELEVANTE DE ACEITE MEDICINAL CanMe®

El medicamento podría causar efectos secundarios leves a graves, tales como:

Alteraciones hepáticas. Comenzón de la piel, ictericia, malestar en zona superior derecha del abdomen, falta de apetito, náuseas, vómitos, fiebre, sensación de malestar o cansancio inusual.

Somnolencia. La asociación con otros medicamentos (ej. Clobazam) o alcohol pueden aumentar la intensidad de somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos ni operar maquinaria en caso de identificar estos síntomas.

En casos pacientes, se identificó síntomas de ideación y

comportamiento suicida. Aparición de síntomas depresivos o empeoramiento de una depresión pre-diagnosticada, sensación agitación o nerviosismo, crisis de pánico, insomnio, estados de irritabilidad, comportamientos agresivos u otros cambios del estado de ánimo.

Por lo anterior mencionado, es posible que su médico le solicite análisis de laboratorio para controlar su función hepática al tomar cannabidiol. En caso de identificar signos o síntomas asociados a efectos adversos del medicamento debe notificar de inmediato al médico tratante e incluso puede ser necesario suspender el tratamiento, según criterio del especialista.

#### MONITOREO DE INICIO DE SINTOMAS DE CONDUCTA SUICIDA.

-Vigile con atención cambios en el comportamiento, estado de ánimo, pensamientos o sentimientos cotidianos. Ante cualquier duda, consulte a su médico tratante.

-No interrumpir el tratamiento de CANME® sin notificar a su médico. La suspensión directa en paciente con epilepsia puede intensificar las convulsiones.

ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO CON CANNABIDIOL, INFORME A SU MEDICO DE CUALQUIER AFECCION DE BASE QUE PADEZCA, TALES COMO:

-Síntomas de depresión, ideas o comportamiento suicidas, estados de ánimo inestable.

- Hepatopatías o antecedentes de problemas en hígado.

- Tratamiento con otros medicamentos (con receta, venta libre suplementos u otros productos derivados del cannabis), consumo de drogas ilícitas, alcohol.

- Período de embarazo o deseos de quedar embarazada. Informe a su médico si queda embarazada durante el tratamiento.

#### ¿CÓMO DEBO TOMAR EL ACEITE DE CANNABIS?

Lea la Información expresada en el prospecto del medicamento sobre la forma correcta de uso.

Respetar la toma según Indicación médica.

Medir la dosis con el gotero Incorporado a la tapa del frasco, administrando la dosis (o cantidad de gotas) y la frecuencia (el tiempo entre las dosis) indicada por el médico tratante.

Después de ingerir la dosis, deposite el remanente nuevamente en el frasco. No lavar el gotero con agua u otros productos. El lavado con agua o soluciones distintas al producto del frasco, pueden dar un aspecto turbio al aceite o afectar la estabilidad/eficacia del medicamento.

#### ¿QUÉ DEBO EVITAR MIENTRAS TOMO ESTE PRODUCTO?

El cannabidiol puede causar síntomas de somnolencia. No maneje vehículos, ni opere maquinaria peligrosa mientras esté con tratamiento de aceite de cannabis.

#### ¿CÓMO DEBO CONSERVAR EL ACEITE DE CANNABIS?

Conservar a temperatura ambiente entre de 15°C a 30°C en un lugar seco y oscuro. No exponer a la luz del sol. Conservar en posición vertical. No congelar.

Una vez abierto por primera vez, el contenido del envase debe utilizarse dentro de los quince (15) días. Luego de este periodo, la porción remanente no utilizada debe descartarse.

#### MANTENGA CanMe® FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilice este producto para enfermedades o afecciones que no le haya indicado su médico. No recomiende el uso de este producto a otras personas, inclusive si tienen los mismos síntomas que usted.

#### INSTRUCCIONES DE USO


Cannabidiol solución oral 100 mg/ml

Lea con detenimiento la información expresada en el prospecto del medicamento sobre la forma correcta de uso.

- Siga las indicaciones de su médico respecto a la dosis que debe tomar.

- Si posee dudas de la forma de toma diaria correspondiente, consulte a su médico o farmacéutico.

- Use siempre la cánula para la administración oral y poder asegurarse de medir la cantidad correcta según lo indicado por el médico.

Venta bajo receta archivada

CanMe®
Cannabidiol
CBD 10 %
Solución oral
Cannabidiol 100 mg/ml
Cada ml de Solución oral contiene:
Cannabidiol 100,00 mg
Triglicéridos de cadena mediana (MCT) c.s.p. 1,00 ml
<b>Acción Terapéutica:</b>
Anticonvulsivante, antiépileptico

**Indicaciones:** La solución oral CanMe® está indicada como tratamiento monoterápico o adyuvante con otros fármacos para sintomatología tónico crónica; asociado en regular y prevenir convulsiones tónico-clónicas desarrolladas en pacientes infantiles con diagnóstico de epilepsia refractaria, como en el Síndrome de Lennox-Gastaud (LGS) o el Síndrome de Dravet (DS) y en epilepsias refractarias en pacientes adultos.

#### Acción Farmacológica

**Mecanismo de acción:** Se desconocen los mecanismos precisos por los cuales el cannabidiol ejerce su efecto anticonvulsivante en seres humanos, debido a su baja afinidad para interactuar con los receptores de cannabinoides en el organismo. El cannabidiol reduce la hiperexcitabilidad neuronal a través de una modulación del calcio intracelular mediante receptores de proteína G PR55 y de TRPV1, actuando como un modulador de señales no alostéricas, negativas y competitivas de CB1, como también, sobre otros sistemas de receptores celulares como 5HT1A y de adenosina A2A.

#### Farmacocinética

**Absorción:** El cannabidiol presenta un tiempo de concentración plasmática máxima (Tmax) en equilibrio estacionario de 2,5 a 5 horas, obteniéndose en un período de 2 a 4 días de dosificación diaria doble según las concentraciones de la dosis previa. El alcanzar un equilibrio estacionario está relacionada con el perfil de eliminación multifásico de cannabidiol, donde la eliminación terminal solo representa una pequeña fracción del aclaramiento del medicamento.

La administración conjunta de cannabidiol (750 o 1.500 mg) con una comida rica en grasas/calorías aumentó la Cmax 5 veces (concentración máxima) y 4 veces el ABC (área bajo la curva) y redujo la variabilidad total, en comparación con el estado de ayuno en voluntarios sanos (ver Dosificación y administración). De igual manera, ocurrió con la ingesta asociada a bebidas alcohólicas (ABC un 63% mayor). Para disminuir la variabilidad de la biodisponibilidad del cannabidiol en pacientes individuales, debe estandarizarse la administración del medicamento en relación con la ingesta de alimentos, incluidas las dietas cetogénicas (alimentos ricos en grasas); es decir, cannabidiol debería ingerirse de forma consistente y definida con o sin alimentos. Si se ingiere con alimentos, debería tenerse en cuenta que la composición de dichos alimentos sea similar, en lo posible.

**Distribución:** El volumen de distribución en voluntarios sanos fue de 20,963 a 42,849 Litros, y superior al nivel de agua total corporal, lo que sugiere una amplia distribución del cannabidiol. In vitro, la unión a proteínas plasmáticas del cannabidiol y sus metabolitos fue más del 94%, con una preferencia a la seroalbúmina humana.

**Biotransformación y Eliminación:** En voluntarios sanos, la administración del cannabidiol tuvo una vida media en plasma de 56 a 61 horas, dos veces al día durante 7 días.

