

REF. N° RF1681313/21

REG. ISP N° F-26976/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Convupidiol Solución oral 100 mg/mL

Cannabidiol

Venta bajo receta médica retenida

Industria Argentina

Cada 1 mL de Solución oral contiene:

Cannabidiol* 100,00 mg

Excipientes: **Saborizante vainilla**, Aceite de semilla de sésamo c.s.p. 1,00 mL

***Purificado a partir de origen vegetal**

Código ATC: N03AX24

Clasificación terapéutica: Otros antiepilépticos

Indicaciones

Está indicado para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (**SLG**) o el síndrome de Dravet (**SD**) en pacientes de 2 años de edad y mayores.

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos precisos por los cuales Convupidiol ejerce su efecto anticonvulsivante en humanos. El cannabidiol no parece ejercer sus efectos anticonvulsivos a través de la interacción con los receptores de cannabinoides.

Farmacocinética

El cannabidiol demostró en pacientes un incremento en la exposición que fue menos que proporcional a la dosis en el rango de 5 a 20 mg/Kg/día.

Absorción

El cannabidiol tiene un tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{máx}) de 2,5 a 5 horas en estado estacionario.

Efecto de la comida

La administración conjunta de Cannabidiol con una comida rica en grasas/calorías aumentó la C_{máx} en 5 veces, el ABC en 4 veces y redujo la variabilidad total, en comparación con el estado de ayuno en voluntarios sanos (ver Dosificación y administración).

Distribución

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

Eliminación

La vida media del cannabidiol en plasma fue de 56 a 61 horas después de la administración dos veces al día durante 7 días en voluntarios sanos. El aclaramiento plasmático de cannabidiol después de una dosis única de Convupidiol 1500 mg (1,1 veces la dosis diaria máxima recomendada) es de 1111 L/h.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL****Metabolismo**

El cannabidiol se metaboliza en el hígado y el intestino (principalmente en el hígado) por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4, y las isoformas UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7.

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

Excreción

Cannabidiol se excreta en las heces, con un aclaramiento renal menor.

Poblaciones Específicas***Pacientes con insuficiencia hepática***

No se observaron efectos sobre las exposiciones de cannabidiol o de metabolitos después de la administración de una dosis única de cannabidiol de 200 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) tenían un ABC de aproximadamente 2,5 a 5,2 veces mayor, en comparación con los voluntarios sanos con función hepática normal. (ver Dosificación y administración, Advertencias y precauciones, Uso en poblaciones específicas)

Estudios de interacción farmacológica***Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas*****Enzimas metabolizadoras de fármacos**

El cannabidiol es un sustrato para las enzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo p450 (CYP). El cannabidiol tiene el potencial de inhibir CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 a concentraciones clínicamente relevantes. El cannabidiol puede inducir o inhibir CYP1A2 y CYP2B6 a concentraciones clínicamente relevantes. El cannabidiol inhibe las enzimas uridina 5'-difosfo- glucuronosiltransferasa (UGT) UGT1A9 y UGT2B7, pero no inhibe las isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 o UGT2B17. (ver Interacciones farmacológicas)

Transportadores

No se anticipa que el cannabidiol y el metabolito del cannabidiol, 7-OH-CBD, interactúen con BCRP, BSEP, MDR1 / P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 o OATP1B3.

El metabolito de cannabidiol, 7-COOH-CBD, no es un sustrato de BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u OCT1. Sin embargo, 7-COOH-CBD es un sustrato para P-gp. El 7-COOH-CBD es un inhibidor del transporte mediado por BCRP y BSEP a concentraciones clínicamente relevantes.

Evaluación in vivo de interacciones farmacológicas**Estudios de interacción farmacológica con FAE*****Clobazam y Valproato***

El potencial de interacción con otros **FAE** (drogas antiepilépticas) (clobazam y valproato) se evaluó en estudios clínicos específicos después de la administración conjunta de cannabidiol (750 mg dos veces al día en voluntarios sanos y 20 mg/Kg/día en pacientes). La administración conjunta con clobazam en voluntarios sanos aumentó el metabolito activo de cannabidiol 7-OH CBD $C_{máx}$ media en un 73% y ABC en un 47%; y aumentó el metabolito activo de clobazam, N- desmetilclobazam, $C_{máx}$ y ABC en aproximadamente 3 veces (ver Interacciones farmacológicas). Cuando cannabidiol se administró conjuntamente con valproato, no hubo ningún efecto sobre la exposición al valproato.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

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.

Eficacia clínica**Tratamiento complementario en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)**

La eficacia de cannabidiol para el tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) se evaluó en dos estudios aleatorios, doble ciego, placebo-controlado y con grupos paralelos (GWPCARE3 y GWPCARE4). Cada estudio consta de un periodo inicial de 4 semanas, un periodo de ajuste posológico de 2 semanas y un periodo de mantenimiento de 12 semanas. La edad media de la población del estudio era de 15 años y el 94% estaba tomando 2 o más medicamentos antiepilépticos concomitantes durante el ensayo. Los medicamentos antiepilépticos concomitantes más comunes (> 25% de los pacientes) en ambos ensayos fueron valproato, clobazam, lamotrigina, levetiracetam y rufinamida. Aproximadamente el 50% de los pacientes recibía clobazam de forma concomitante. De los pacientes que no recibían clobazam, la mayoría lo había tomado anteriormente y había interrumpido su tratamiento.

La variable primaria fue el cambio de porcentaje de los niveles iniciales en las crisis de caída cada 28 días tras el periodo del tratamiento para el grupo tratado con cannabidiol en comparación con los pacientes tratados con placebo. Para el propósito de este estudio, las crisis de caída se definieron como crisis atónicas, tónicas o tónico-clónicas, y provocaron o podrían haber provocado caídas o lesiones.

Las variables secundarias eran la proporción de pacientes con una reducción mínima del 50% en la frecuencia de crisis atónicas, el cambio de porcentaje de los valores basales en la frecuencia total de crisis y la impresión clínica global de cambio del sujeto/cuidador en la última visita.

Los análisis de los subgrupos se llevaron a cabo con base en varios factores, incluidos los medicamentos antiepilépticos concomitantes. Los resultados del análisis de subgrupos de pacientes tratados con clobazam, en comparación con los pacientes tratados sin clobazam, indicaron que, existe una falta de certeza estadística residual en relación con el efecto del tratamiento con cannabidiol en pacientes que no tomen clobazam. En esta población no se ha determinado la eficacia.

En la Tabla 1 se resumen la variable primaria de la reducción del porcentaje basal en crisis de caída y la variable secundaria del porcentaje de pacientes con, al menos, una reducción del 50% en la frecuencia de crisis atónicas, así como los resultados del análisis de subgrupos para estas mediciones de resultados en pacientes tratados con clobazam de forma concomitante.

Tabla 1: Resultados de la variable primaria, $\geq 50\%$ respondedores, y análisis de subgrupos en estudios de SLG

		Global	N	Subgrupo con clobazam	N
CRISIS DE CAÍDA CADA 28 DÍAS					
Reducción del porcentaje basal ^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/Kg/día	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/Kg/día	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/Kg/día	43,9%	86	62,4%	42
Diferencia o reducción del porcentaje en comparación con el placebo (IC del 95%), valor p ^b					
GWPCARE3	10 mg/Kg/día	19,2%		29,6%	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

		(7,7 - 31,2) p = 0,0016 21,6%		(2,4 - 49,2) p = 0,0355 ^c 53,8%	
	20 mg/Kg/día	(6,7 - 34,8) p = 0,0047		(35,7 - 66,8) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/Kg/día	17,2% (4,1 - 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0 - 59,6) p < 0,0001 ^c	
REDUCCIÓN DE ≥ 50% EN CRISIS DE CAÍDA (ANÁLISIS DE RESPONDEDORES)					
Porcentaje de ≥ 50% de respondedores, valor p ^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/Kg/día	35,6%	73	40,5%	37
	20 mg/Kg/día	39,5%	76	55,6%	36
		p = 0,0030		p = 0,0584 ^c	
		p = 0,0006		p = 0,0021 ^c	
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/Kg/día	44,2%	86	54,8%	42
		p = 0,0043		p = 0,0140 ^c	

IC = intervalo de confianza del 95%.

(a) Los datos de la población global se presentan como la mediana de la reducción del porcentaje al inicio. Los datos del subgrupo con clobazam se presentan como la reducción del porcentaje al inicio calculada a partir de un análisis de regresión binomial negativa.

(b) Los datos de la población global se presentan como valor p y la mediana de la diferencia estimada calculados con una prueba de Wilcoxon para datos independientes. Los datos para subgrupo con clobazam se calculan a partir de un análisis de regresión binomial negativa.

(c) Valor p nominal.

(d) El valor p global se basa en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel; los valores p nominales para el subgrupo con clobazam se basan en un análisis de regresión logística.

Variables secundarias adicionales en el subgrupo de pacientes tratados con clobazam concomitante Cannabidiol se ha relacionado con un aumento en el porcentaje de sujetos que experimentan una reducción igual o superior al 75% en la frecuencia de las crisis atónicas durante el periodo de tratamiento en cada ensayo. (el 11% con 10 mg/Kg/día de cannabidiol, entre el 31% y el 36% con 20 mg/Kg/día de cannabidiol, o entre el 3% y el 7% con placebo).

En cada ensayo, los pacientes que recibían cannabidiol experimentaron una reducción de la mediana del porcentaje mayor en el total de las crisis, en comparación con el placebo (el 53% con 10 mg/Kg/día, entre el 64% y el 66% con 20 mg/Kg/día, o el 25% para cada grupo de placebo; p = 0,0025 para 10 mg/Kg/día y p < 0,0001 para cada grupo con 20 mg/Kg/día, en comparación con el placebo).

Los cuidadores y pacientes con ambas dosis de cannabidiol informaron de mayores mejoras en el estado global, de acuerdo con lo evaluado por la clasificación de la escala global de cambio de la impresión clínica del sujeto/cuidador en la última (76% con 10 mg/Kg/día, 80% para cada grupo con 20 mg/Kg/día, entre 31% y 46% con placebo; p = 0,0005 para 10 mg/Kg/día y p < 0,0001 y 0,0003 para 20 mg/Kg/día, en comparación con el placebo).

En comparación con el placebo, cannabidiol se ha relacionado con un aumento del número de días sin sufrir crisis durante el periodo de tratamiento en cada ensayo, lo que equivale a 3,3 días por cada 28 días (10 mg/Kg/día) y a entre 5,5 y 7,6 días por cada 28 días (20 mg/Kg/día).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Tratamiento complementario en pacientes con síndrome de Dravet

La eficacia de cannabidiol para el tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Dravet (SD) se evaluó en dos estudios aleatorios, doble ciego, controlado por placebo y con grupos paralelos (GWPCARE2 y GWPCARE1). Cada estudio consta de un periodo inicial de 4 semanas, un periodo de ajuste posológico de 2 semanas y un periodo de mantenimiento de 12 semanas. La edad media de la población del estudio era de 9 años y el 94% estaba tomando 2 o más medicamentos antiepilépticos concomitantes durante el ensayo. Los medicamentos antiepilépticos concomitantes más comunes (> 25% de los pacientes) en ambos ensayos fueron valproato, clobazam, estiripentol y levetiracetam. Aproximadamente el 65% de los pacientes tomaban clobazam concomitante. De los pacientes que no tomaban clobazam, la mayoría lo había tomado anteriormente y había interrumpido su tratamiento.

El variable primaria era el cambio en la frecuencia de las crisis convulsivas durante el periodo del tratamiento (desde el día 1 hasta el final del periodo evaluable) en comparación con los niveles iniciales (GWPCARE2), y el cambio en el porcentaje basal en crisis convulsivas durante 28 días tras el periodo del tratamiento (GWPCARE1) de los grupos de cannabidiol frente al grupo de placebo. Las crisis convulsivas se definieron como crisis atónicas, tónicas, clónicas y tónico-clónicas. Las variables secundarias para el GWPCARE2 eran la proporción de pacientes con una reducción mínima del 50% en la frecuencia de crisis convulsivas, el cambio en la frecuencia total de crisis y la impresión clínica global de cambio del cuidador en la última visita. La variable secundaria para el GWPCARE1 era la proporción de pacientes con una reducción mínima del 50% en la frecuencia de crisis convulsivas.

Los análisis de los subgrupos se llevaron a cabo basándose en varios factores, incluidos los medicamentos antiepilépticos concomitantes. Los resultados del análisis de subgrupos de pacientes tratados con clobazam, en comparación con los pacientes tratados sin clobazam, indicaron que existe una falta de certeza estadística residual en relación con el efecto del tratamiento con cannabidiol en pacientes que no tomen clobazam. En esta población no se ha determinado la eficacia.

En la Tabla 2 se resumen la variable primaria de la reducción del porcentaje inicial en crisis convulsivas y la variable secundaria del porcentaje de pacientes con, al menos, una reducción del 50% en la frecuencia de crisis convulsivas, así como los resultados del análisis de subgrupos para estas variables en pacientes tratados con clobazam de forma concomitante.

Tabla 2: Resultados de la variable primaria, $\geq 50\%$ de respondedores análisis de subgrupos en estudios de SD

		Global	N	Subgrupo con clobazam	N
CRISIS CONVULSIVAS CADA 28 DÍAS					
Reducción del porcentaje basal ^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/Kg/día	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/Kg/día	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/Kg/día	38,9%	61	53,6%	40
Diferencia o reducción del porcentaje en comparación con el placebo (IC del 95%), valor p ^b					
GWPCARE2	10 mg/Kg/día	29,8% (8,4 - 46,2) p = 0,0095		37,4% (13,9 - 54,5) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/Kg/día	25,7% (2,9 - 43,2) p = 0,0299		30,8% (3,6 - 50,4) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/Kg/día	22,8% (5,4 - 41,1)		42,8% (17,4 - 60,4)	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

		p = 0,0123		p = 0,0032 ^c	
REDUCCIÓN DE ≥ 50% EN CRISIS CONVULSIVAS (ANÁLISIS DE RESPONDEDORES)					
Porcentaje de ≥ 50% de respondedores, valor p ^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/Kg/día	43,9%	66	55,6%	45
	20 mg/Kg/día	49,3%	67	62,5%	40
		p = 0,0332		p = 0,0623 ^c	
		p = 0,0069		p = 0,0130 ^c	
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/Kg/día	42,6%	61	47,5%	40
		p = 0,0784		p = 0,0382 ^c	

IC = intervalo de confianza del 95%.

(a) Para el estudio GWPCARE1, los datos de la población global se presentan como la mediana de la reducción del porcentaje desde el inicio. Los datos para el estudio GWPCARE2 y el subgrupo con clobazam se presentan como la reducción del porcentaje desde el inicio calculada a partir de un análisis de regresión binomial negativa.

(b) Para el estudio GWPCARE1, los datos de la población global se presentan como valor p y la mediana de la diferencia estimada calculada con una prueba de Wilcoxon para datos independientes. Los datos para el estudio GWPCARE2 y los subgrupos con clobazam se calculan a partir de un análisis de regresión binomial negativa.

(c) Valor p nominal.

(d) El valor p global se basa en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel; los valores p nominales para los subgrupos con clobazam se basan en un análisis de regresión logística.

Variables secundarias adicionales en el subgrupo de pacientes tratados con clobazam concomitante Cannabidiol se ha relacionado con un aumento en el porcentaje de sujetos que experimentan una reducción igual o superior al 75% en la frecuencia de las crisis convulsivas durante el periodo de tratamiento en cada ensayo (el 36% con 10 mg/Kg/día de cannabidiol, entre el 25% con 20 mg/Kg/día de cannabidiol grupo, o entre el 10% y el 13% con placebo).

En cada ensayo, los pacientes que recibían cannabidiol experimentaron una reducción del porcentaje mayor en el total de las crisis, en comparación con el placebo (el 66% con 10 mg/Kg/día, entre el 54% y el 58% con 20 mg/Kg/día, o entre el 27% y el 41% para el placebo; p = 0,0003 para 10 mg/Kg/día y p = 0,0341 y 0,0211 con 20 mg/Kg/día, en comparación con el placebo).

Los cuidadores y pacientes con ambas dosis de cannabidiol informaron de mayores mejoras en el estado global, de acuerdo con lo evaluado por la clasificación de la escala global de cambio de la impresión clínica del sujeto/cuidador en la última visita (73% con 10 mg/Kg/día, entre 62% y 77% para 20 mg/Kg/día, entre 30% y 41% con placebo; p = 0,0009 para 10 mg/Kg/día y p = 0,0018 y 0,0136 para 20 mg/Kg/día, en comparación con el placebo).

En comparación con el placebo, cannabidiol se ha relacionado con un aumento del número de días sin sufrir crisis convulsivas durante el periodo de tratamiento en cada ensayo, lo que equivale a 2,7 días por cada 28 días (10 mg/Kg/día) y a entre 1,3 y 2,2 días por cada 28 días (20 mg/Kg/día).

Población adulta

La población con SD de los estudios GWPCARE2 y GWPCARE1 estaba compuesta predominantemente de pacientes pediátricos, con tan solo 5 pacientes adultos que tenían 18 años (1,6%), por lo que se obtuvieron datos de eficacia y de seguridad limitados sobre la población con SD adulta.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL****Respuesta a la dosis**

Dado que no se produjo una respuesta a la dosis consistente entre 10 mg/Kg/día y 20 mg/Kg/día en los estudios de SLG y SD, la dosis de cannabidiol debería ajustarse inicialmente a la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg/Kg/día. En los pacientes individuales, debería considerarse realizar ajustes de hasta la dosis máxima de 20 mg/Kg/día en función de la relación beneficio-riesgo.

Datos de estudio abierto

En ambos estudios aleatorizados de SLG, el 99,5% (n= 366) de los pacientes que completó los estudios comenzó a participar en el estudio de prolongación abierto a largo plazo (GWPCARE5). En el subgrupo de pacientes con SLG tratados con clobazam concomitante durante entre 37 y 48 semanas (n= 168), la reducción del porcentaje medio de inicio en la frecuencia de crisis atónicas fue del 71% durante las semanas 1-12 (n= 168), lo que se mantuvo hasta las semanas 37-48 con una mediana de la reducción del porcentaje inicial en la frecuencia de crisis atónicas del 62%.

En ambos estudios aleatorizados de SD, el 97,7% (n= 315) de los pacientes que completó los estudios comenzó a participar en el GWPCARE5. En el subgrupo de pacientes con SD tratados con clobazam concomitante durante entre 37 y 48 semanas (n= 148), la mediana de la reducción del porcentaje inicial en la frecuencia de crisis convulsivas fue del 64% durante las semanas 1-12 (n= 148), lo que se mantuvo hasta las semanas 37-48 con la mediana de la reducción del porcentaje inicial en la frecuencia de crisis convulsivas del 58%.

Posología/Dosificación – Modo de administraciónEvaluaciones a realizar antes de iniciar el tratamiento con Convupidiol

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 Convupidiol (ver Advertencias y precauciones).

Dosificación

Convupidiol debe administrarse por vía oral.

La dosis inicial es de 2,5 mg/Kg dos veces al día (5 mg/Kg/día).

Después de una semana, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de 5 mg/Kg dos veces al día (10 mg/Kg/día).

Los pacientes que toleran cannabidiol a 5 mg/Kg dos veces al día y requieren una mayor reducción de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis máxima de mantenimiento recomendada de 10 mg/Kg dos veces al día (20 mg/Kg/día), semanalmente incrementos de 2,5 mg/Kg dos veces al día (5 mg/Kg/día), según la tolerancia.

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.

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.

Instrucciones de administración

Los alimentos pueden afectar los niveles de cannabidiol.

Se proporcionará un dispositivo de medición calibrado (jeringa de uso oral, cuya capacidad es **X** ~~1,0~~ mL, graduada con una precisión de 0,1 mL). Se recomienda medir y administrar la dosis prescrita con precisión (ver Instrucciones de uso)

NO UTILIZAR una cuchara doméstica ya que NO ES un dispositivo de medición adecuado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Discontinuación de Convupidiol

Al suspender Convupidiol, la dosis debe disminuirse gradualmente. 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 las crisis y el estado epiléptico (ver Advertencias y precauciones).

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver Advertencias y precauciones, Uso en poblaciones específicas). Puede ser necesario un incremento de dosis más lenta en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave que en pacientes sin insuficiencia hepática (ver Tabla 3).

Convupidiol no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A)

Tabla 3: Ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

<u>Insuficiencia hepática</u>	<u>Dosis inicial</u>	<u>Dosis de mantenimiento</u>	<u>Dosis máxima recomendada</u>
Leve	2,5 mg/Kg dos veces al día (5 mg/Kg/día)	5 mg/Kg dos veces al día (10 mg/Kg/día)	10 mg/Kg dos veces al día (20 mg/Kg/día)
Moderada	1,25 mg/Kg dos veces al día (2,5 mg/Kg/ día)	2,5 mg/Kg dos veces al día (5 mg/Kg/día)	5 mg/Kg dos veces al día (10 mg/Kg/día)
Severa	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)

Contraindicaciones

Convupidiol está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes del producto (ver Advertencias y precauciones).

Advertencias y Precauciones**Lesión hepatocelular**

Cannabidiol provoca elevaciones de las transaminasas hepáticas relacionadas con la dosis (alanina aminotransferasa [ALT] y/o aspartato aminotransferasa [AST]). En estudios controlados para **SLG** y **SD**, la incidencia de elevaciones de ALT por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (**LSN**) fue del 13% en pacientes tratados con Cannabidiol en comparación con el 1% en pacientes con placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con Cannabidiol tenían niveles de ALT o AST superiores a 20 veces el **LSN**. Hubo casos de elevaciones de transaminasas asociadas con la hospitalización en pacientes **tratados con** Cannabidiol. En ensayos clínicos, las elevaciones de las transaminasas séricas generalmente ocurrieron en los primeros dos meses de inicio del tratamiento; sin embargo, hubo algunos casos observados hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, particularmente en pacientes que tomaban valproato concomitante. La resolución de las elevaciones de transaminasas se produjo con la interrupción de Cannabidiol o la reducción de Cannabidiol y/o valproato concomitante en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, las elevaciones de transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuo con Cannabidiol, sin reducción de la dosis.

Factores de riesgo para la elevación de transaminasas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**Valproato y clobazam concomitantes

La mayoría de las elevaciones de ALT ocurrieron en pacientes que tomaban valproato concomitante (ver Interacciones farmacológicas). El uso concomitante de clobazam también aumentó la incidencia de elevaciones de transaminasas, aunque en menor medida que el valproato (ver Interacciones farmacológicas). 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 toman 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 transaminasas 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 el 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 el ALT estaba por encima del **LSN** al inicio del estudio, en comparación con el 2% de los pacientes en los que el 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 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 estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura) determinar rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpir o suspender el tratamiento con Cannabidiol, según corresponda. Suspender Convupidiol en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas mayores de 3 veces el **LSN** y niveles de bilirrubina mayores de 2 veces el **LSN**. Los pacientes con elevaciones sostenidas de transaminasas de más de 5 veces el **LSN** también deben interrumpir el tratamiento. Los pacientes con elevaciones prolongadas de las transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas. Considerar el ajuste de la dosis de cualquier medicamento administrado conjuntamente que se sabe que afecta el hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL****Somnolencia y sedación**

Convupidiol 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 **tomaron** 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 SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar el efecto de somnolencia y sedación de Convupidiol. 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.

Comportamiento e ideación suicida

Los fármacos antiepilépticos (**FAE**), incluido Cannabidiol, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con un **FAE** 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. Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y complementaria) de 11 **FAE** diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los **FAE** tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8 IC 95%: 1,2; 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida 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 **FAE** 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 **FAE** se observó tan pronto como 1 semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con **FAE** 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 los **FAE** de diferentes mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los **FAE** utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad. (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 4 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los **FAE** evaluados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Tabla 4: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado

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
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

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.

El médico tratante que esté considerando recetar Cannabidiol o cualquier otro **FAE** 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 los **FAE** están asociadas con la morbilidad y la 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.

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 antihistamínicos. Los pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los ingredientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con Convupidiol, se debe suspender el medicamento. Convupidiol está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes del producto, que incluye el aceite de semillas de sésamo.

Interrupción del tratamiento de medicamentos antiepilépticos

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

Interacciones farmacológicas

Efecto de otras drogas con Convupidiol

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 plasmáticas 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL****Inductores fuertes de CYP3A4 o CYP2C19**

La administración conjunta con un inductor fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 disminuirá las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede disminuir la eficacia de Convupidiol. Considere un aumento en la dosis de **Convupidiol** (según la respuesta clínica y la tolerabilidad) cuando se coadministra con un inductor CYP3A4 o CYP2C19 fuerte.

Efecto de Cannabidiol con otras drogas**Sustratos UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19**

Los datos *in vitro* predicen interacciones farmacológicas con sustratos de CYP1A2 (p. Ej., teofilina, cafeína), sustratos de CYP2B6 (p. Ej., bupropión, efavirenz), uridina 5 'difosfo- glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9) (p. Ej., diflunisal, propofol, fenofibrato), y UGT2B7 (p. Ej., gemfibrozilo, lamotrigina, morfina, lorazepam) cuando se coadministra con Cannabidiol. También se predice que la administración conjunta de Cannabidiol causa interacciones clínicamente significativas con sustratos CYP2C8 y CYP2C9 (por ejemplo, fenitoína). 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 CYP2C19 sensibles

Los datos "*in vivo*" muestran que la administración conjunta de Cannabidiol aumenta las concentraciones plasmáticas de fármacos que son metabolizados por CYP2C19 (es decir son sustratos de) (p. Ej., diazepam) y pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas con estos sustratos. Considerar una reducción en la dosis de sustratos CYP2C19 sensibles, según sea clínicamente apropiado, cuando se coadministra con Cannabidiol.

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). Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con clobazam (ver Advertencias y precauciones). Considerar una reducción en la dosis de clobazam si se experimentan reacciones adversas que se sabe que ocurren con clobazam cuando se administra conjuntamente con Cannabidiol.

Uso concomitante de Cannabidiol y valproato

El uso concomitante de Cannabidiol y valproato aumenta la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas (ver Advertencias y precauciones). Se debe considerar la suspensión o reducción de Cannabidiol y/o valproato concomitante. No hay suficientes datos disponibles para evaluar el riesgo de administración concomitante de otros fármacos hepatotóxicos y Cannabidiol.

Depresores del SNC y alcohol

El uso concomitante de Cannabidiol con otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia (ver Advertencias y precauciones).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de Cannabidiol (CBD) en mujeres embarazadas.

La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal 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 (en conejos) o mayores que (en rata) en humanos a dosis terapéuticas (ver Datos en animales).

Se desconocen los riesgos de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario.

Datos en animales

La administración oral de cannabidiol (0,75; 150 o 250 mg/Kg/día) a ratas preñadas durante el período de organogénesis resultó en mortalidad embriofetal con la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados. La dosis más alta sin efecto de toxicidad embriofetal en ratas se asoció con exposiciones de cannabidiol en plasma materno (ABC) aproximadamente 16 veces más que en humanos a la dosis humana recomendada (DHR) de 20 mg/Kg/día.

La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg/Kg/día) a conejas preñadas durante la organogénesis dio como resultado una disminución del peso corporal fetal y un aumento en las variaciones estructurales fetales con la dosis más alta probada, lo que también se asoció con toxicidad materna. Las exposiciones de cannabidiol en plasma materno en el nivel sin efecto para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos fueron menores que en humanos en la DHR.

Cuando se administró cannabidiol (75, 150 o 250 mg/Kg/día) por vía oral a ratas durante el embarazo y la lactancia, se observó disminución del crecimiento, retraso en la maduración sexual, cambios neuroconductuales (disminución de la actividad) y se observaron efectos adversos en el desarrollo de los órganos reproductivos masculinos (testículos pequeños en la descendencia adulta) y la fertilidad en la descendencia con la dosis media y alta. Estos efectos ocurrieron sin toxicidad materna. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo pre y posnatal en ratas se asoció con exposiciones de cannabidiol en plasma materno aproximadamente 9 veces mayor que en humanos en la DHR.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tomar Cannabidiol y cualquier efecto adverso potencial en el lactante de Cannabidiol o de la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Cannabidiol para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet se han establecido en pacientes de 2 años de edad y mayores.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cannabidiol en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de Cannabidiol en el tratamiento de **SLG** y **SD** no incluyeron pacientes de más de 55 años para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico (ver Dosis y Administración, Advertencias y precauciones)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL****Insuficiencia hepática**

Los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, debido a un aumento en la exposición a Cannabidiol, (ver Dosificación y administración, Advertencias y precauciones y Acción Farmacológica). Cannabidiol no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

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 período de 6 semanas después de la interrupción del medicamento. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen en otra parte:

- Lesión hepatocelular (Advertencias y precauciones)
- Somnolencia y sedación (Advertencias y precauciones)
- Comportamiento e **ideación** suicida (Advertencias y precauciones)
- Reacciones de hipersensibilidad (Advertencias y precauciones)
- **Interrupción del tratamiento** de medicamentos antiepilépticos (Advertencias y precauciones)

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con **SLG** y **SD**, 689 pacientes fueron tratados con Cannabidiol, incluidos 533 pacientes tratados durante más de 6 meses y 391 pacientes tratados durante más de 1 año. En un programa de acceso ampliado y otros programas de uso compasivo, 161 pacientes con **SD** y **SLG** fueron tratados con Cannabidiol, incluidos 109 pacientes tratados durante más de 6 meses, 91 pacientes tratados durante más de 1 año y 50 pacientes tratados durante más de 2 años.

En ensayos controlados con placebo de pacientes con **SLG** o **SD**, 323 pacientes recibieron Cannabidiol. Las reacciones adversas se presentan a continuación; la duración del tratamiento en estos ensayos fue de hasta 14 semanas. Aproximadamente el 46% de los pacientes eran mujeres, el 83% eran caucásicos y la edad media **fue** de 14 años (rango de 2 a 48 años). Todos los pacientes estaban tomando otros **FAE**.

En ensayos controlados, la tasa de interrupción como resultado de cualquier reacción adversa fue de 2,7% para los pacientes que tomaron Cannabidiol 10 mg/Kg/día, 11,8% para los pacientes que tomaron Cannabidiol 20 mg/Kg/día, y 1,3% para los pacientes que recibieron placebo. La causa más frecuente de interrupciones fue la elevación de transaminasas. La interrupción por elevación de transaminasas se produjo con una incidencia del 1,3% en pacientes que tomaron Cannabidiol 10 mg/Kg/día, 5,9% en pacientes que tomaron Cannabidiol 20 mg/Kg/día y 0,4% en pacientes que recibieron placebo. La somnolencia, la sedación y el letargo llevaron a la interrupción en el 3% de los pacientes que tomaron Cannabidiol 20 mg/Kg/día en comparación con el 0% de los pacientes que tomaron Cannabidiol 10 mg/Kg/día o con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con Cannabidiol (incidencia al menos 10% y mayor que placebo) fueron somnolencia; disminución del apetito; diarrea; elevaciones de transaminasas; fatiga, malestar y astenia; erupción; insomnio, trastorno del sueño y sueño de baja calidad; e infecciones.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

La Tabla 5 enumera las reacciones adversas que se informaron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con Cannabidiol, y a una tasa mayor que las de placebo en los ensayos controlados con placebo en SLG y SD.

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con Cannabidiol en ensayos controlados

Reacciones Adversas	Cannabidiol		Placebo
	10 mg/Kg/día	20 mg/Kg/día	
	N=75 %	N=238 %	N=227 %
Trastornos Hepáticos			
Transaminasas elevadas	8	16	3
Trastornos Gastrointestinales			
Disminución del apetito	16	22	5
Diarrea	9	20	9
Disminución del peso	3	5	1
Gastroenteritis	0	4	1
Dolor abdominal, molestias	3	3	1
Trastornos del sistema nervioso			
Somnolencia	23	25	8
Sedación	3	6	1
Letargo	4	8	2
Fatiga, malestar, astenia	11	12	4
Insomnio, trastorno del sueño, sueño de baja calidad	11	5	4
Irritabilidad, agitación	9	5	2
Agresión, ira	3	5	<1
Babeo, hipersecreción salival	1	4	<1
Trastorno de la marcha	3	2	<1
Infecciones			
Infección general	41	40	31
Infección viral	7	11	6
Neumonía	8	5	1
Infección por hongos	1	3	0
Otras Infecciones	25	21	24
Otras			
Erupción	7	13	3
Hipoxia, insuficiencia respiratoria	3	3	1

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

Disminución de peso

Cannabidiol puede causar pérdida de peso. En los ensayos controlados de pacientes con SLG o SD, basados en pesos medidos, el 16% de los pacientes tratados con Cannabidiol tuvieron una disminución de peso $\geq 5\%$ de su peso inicial, en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron placebo. La disminución de peso parecía estar relacionada con la dosis, con un 18% de pacientes con Cannabidiol 20 mg/Kg/día experimentando una disminución de peso $\geq 5\%$, en comparación con el 9% en pacientes con Cannabidiol 10 mg/Kg/día. En algunos casos, la disminución de peso se informó como un evento adverso (ver Tabla 5).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONVUPIDIOL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL****Alteración de pruebas de laboratorio**

Cannabidiol puede causar disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito. En ensayos controlados de pacientes con **SLG** o **SD**, la disminución media de la hemoglobina desde el inicio hasta el final del tratamiento fue de -0,42 g/dL en pacientes tratados con Cannabidiol y -0,03 g/dL en pacientes con placebo. También se observó una disminución correspondiente en el hematocrito, con un cambio medio de -1,5% en pacientes tratados con Cannabidiol y -0,4% en pacientes con placebo. No hubo efecto sobre los índices de glóbulos rojos. El treinta por ciento (30%) de los pacientes tratados con Cannabidiol desarrollaron una nueva anemia definida por el laboratorio durante el curso del estudio (definida como una concentración de hemoglobina normal al inicio del estudio, con un valor informado menor que el límite inferior normal en un momento posterior), frente al 13% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatinina

Cannabidiol puede causar elevaciones en la creatinina sérica. El mecanismo no ha sido determinado. En estudios controlados en adultos sanos y en pacientes con **SLG** y **SD**, se observó un aumento de la creatinina sérica de aproximadamente el 10% dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de Cannabidiol. El aumento fue reversible en adultos sanos. La reversibilidad no se evaluó en estudios en **SLG** y **SD**.

Sobredosificación

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología

Presentación:

- Frasco de vidrio con Tapa, conteniendo **X** mL de Solución Oral.
- Jeringa dosificadora de **X** ~~1,0~~ mL para uso oral, graduada con escala impresa entre 0 y 1,0 mL, con una precisión de 0,1 mL
- Adaptador para colocar en el frasco y permitir perfecto ajuste de la jeringa,

- 1 **Folleto de** Información para el Paciente

Conservación:

Mantener en su envase original, a temperatura ambiente a no más de 25 °C

Una vez abierto, el contenido del envase debe utilizarse dentro de los 60 días de abierto el frasco por primera vez y 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