VENTA BAJO RECETA
CÁPSULAS BLANDAS / VIA ORAL

ANTICONVULSIVANTE

Calmiben®

Cannabidiol

COMPOSICIÓN:
•Cada cápsula blanda de **Calmiben® 10** contiene: Cannabidiol 10 mg; Excipientes c.s.
•Cada cápsula blanda de **Calmiben® 25** contiene: Cannabidiol 25 mg; Excipientes c.s.
•Cada cápsula blanda de **Calmiben® 50** contiene: Cannabidiol 50 mg; Excipientes c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN: El cannabidiol (CBD), es una molécula extraída de la planta de cannabis. 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 del canabinoide. El cannabidiol reduce la hiperexcitabilidad neuronal mediante una modulación del calcio intracelular a través del receptor acoplado a proteínas G 55 (GPR55) y los canales del receptor de potencial transitorio vanilioide 1 (TRPV1), además de la modulación de las señales mediadas por adenosinas mediante la inhibición de la recaptación celular de adenosinas a través del transportador equilibrativo de nucleósidos 1 (ENT-1).
Efectos farmacodinámicos: Existe la posibilidad de que se produzca un efecto anticonvulsivo aditivo en los pacientes derivado de la interacción farmacocinética bidireccional producida entre el cannabidiol y el clobazam, lo que produce aumentos en los niveles circulatorios de sus respectivos metabolitos activos, 7-OH -CBD (aproximadamente 1,5 veces) y N-CLB (aproximadamente el triple).

FARMACOCINÉTICA:
Absorción: El cannabidiol aparece de forma rápida en el plasma con un tiempo de concentración de plasma máxima de 2,5-5 horas en equilibrio estacionario. Las concentraciones de plasma en equilibrio estacionario se alcanzan en un periodo de 2-4 días de dosis diaria doble según las concentraciones de la dosis previa (concentración mínima). La rápida consecución del equilibrio estacionario está relacionada con el perfil de eliminación multifásica del medicamento, donde la eliminación terminal solo representa una pequeña fracción de la depuración del medicamento. En estudios con voluntarios sanos, la administración de forma conjunta de cannabidiol (750 +/- 1.500 mg) con una comida con alto contenido en grasas/hipercalórica aumentó el intervalo y el alcance (aumento de cinco veces de la concentración máxima y aumento de cuatro veces del ABC) y redujo la variabilidad total de la exposición en comparación con el estado en ayunas de los voluntarios sanos. Aunque el efecto es ligeramente menor para una comida baja en grasas/hipocalórica, la elevación en la exposición sigue siendo notable (4 veces en Cmáx, 3 veces en ABC). Asimismo, la ingesta de cannabidiol con leche bovina mejoró la exposición aproximadamente 3 veces para Cmáx y 2,5 veces para ABC. La ingesta de cannabidiol con alcohol también aumentó la exposición al cannabidiol, con un ABC un 63 % mayor. En los ensayos controlados aleatorizados, no se restringió la cronología de las dosis de cannabidiol con respecto a los horarios de comida. En los pacientes, se demostró que una comida rica en grasas aumenta la biodisponibilidad del cannabidiol (3 veces). Este aumento del consumo de cannabidiol con o sin comida en el estado prandial, es decir, un aumento de 2,2 veces de la biodisponibilidad relativa. Para reducir la variabilidad de la biodisponibilidad del cannabidiol en un paciente, debería estandarizarse la administración de cannabidiol en relación con la ingesta de alimentos, incluida la dieta cetogénica (alimentos ricos en grasas), es decir, que el cannabidiol debería ingerirse de forma consistente con o sin alimentos. Si se ingiere con alimentos, debe tenerse en cuenta que la composición de dichos alimentos sea similar, si es posible.
Distribución: In vitro, > 94 % de cannabidiol y los metabolitos de fase 1 estaban unidos a la proteína plasmática con la unión preferente a la seroalbúmina humana. El volumen aparente de la distribución tras la administración por vía oral fue alto en los voluntarios sanos, entre 20,963 y 42,849 l, y superior al nivel total de agua corporal, lo que sugiere una distribución más amplia del cannabidiol.
Biotransformación y eliminación: La semivida del cannabidiol en plasma fue de entre 56 y 61 horas tras dos dosis diarias durante 7 días en voluntarios sanos.
-*Metabolismo:* Cannabidiol se metaboliza de forma extensiva en el hígado mediante las enzimas CYP450 y las enzimas UGT. La principal isoforma CYP450 responsable del metabolismo en fase 1 del cannabidiol son CYP2C19 y CYP3A4. La isoforma UGT responsable de la conjugación en fase 2 del cannabidiol son UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7.
En los estudios en sujetos sanos no se produjeron diferencias notables en cuanto a la exposición del plasma al cannabidiol en metabolizadores CYP2C19 intermedios y ultrarápidos, 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). Tras una dosis múltiple de cannabidiol, el metabolito 7-OH-CBD (activo en el modelo clínico previo de crisis) circula en el plasma humano en concentraciones más bajas que el cannabidiol del medicamento original (~40 % de la exposición al CBD) según el ABC.
-*Eliminación:* La depuración plasmática del cannabidiol tras una dosis única de 1.500 mg de cannabidiol se establece en 1.111 l/h. El cannabidiol se elimina predominantemente por metabolismo hepático e intestinal y se excreta en las heces, siendo la eliminación renal del fármaco una vía menor. El cannabidiol no interactúa con los principales transportadores renales y hepáticos, de forma que, probablemente, produzca interacciones entre medicamentos.
Linealidad: La Cmáx y el ABC del cannabidiol son casi proporcionales a la dosis en el rango de dosis terapéutica (10-25 mg/día). Tras una dosis única, la exposición en el intervalo de 750-6.000 mg aumenta de una forma menor que la dosis proporcional, lo que indica que la absorción de cannabidiol puede ser saturable. Las dosis múltiples en pacientes con CET también mostraron que la absorción es saturable en dosis superiores a 25 mg/día.
Farmacocinética en grupos de pacientes especiales
-*Efecto de la edad, el peso, el sexo y la raza:* Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que no se produjeron efectos clínicamente relevantes por la edad, el peso corporal, el sexo o la raza en la exposición al cannabidiol.
-*Edad:* aunque los farmacocinéticos del cannabidiol no se ha estudiado en sujetos de más de 17 años de edad.
-*Pacientes pediátricos:* La farmacocinética del cannabidiol no se ha estudiado en pacientes pediátricos de menos de 2 años de edad. Se expuso a cannabidiol a un pequeño número de pacientes de menos de 2 años de edad con epilepsia resistente al tratamiento (incluidos la CET, el SLG y el SD) en ensayos clínicos y en un programa de acceso expandido.
-*Insuficiencia renal:* No se observaron efectos en la concentración plasmática 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 fase terminal.
-*Insuficiencia hepática:* No se observaron efectos en la concentración plasmática del cannabidiol o el metabolito 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). Cannabidiol debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada. Se recomienda emplear una dosis inicial inferior en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada.
Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)
-*En LGS:* En pacientes con LGS, la modelización farmacocinética y farmacodinámica de la población (PK/PD) indicó la presencia de una relación exposición-eficacia para la probabilidad de lograr una reducción de ≥ 50 % en la frecuencia de las crisis en el rango de dosis de cannabidiol probado (0 [placebo], 10 y 20 mg/kg/día). Existió una correlación significativamente positiva entre el ABC derivado de cannabidiol y la probabilidad de una respuesta de ≥ 50 %. El análisis de los respondedores también mostró una correlación en la relación entre exposición y respuesta relativa al metabolito activo del cannabidiol (7-OH-CBD). El análisis farmacocinético y farmacodinámico también demostró que las exposiciones sistémicas al cannabidiol estaban correlacionadas con algunos efectos adversos, como anorexia, fatiga, AST y AST, diarrea, fatiga, GGT, pérdida de apetito, erupciones y somnolencia. El clobazam (análisis independiente) representó una covariable significativa que causó que existiese la posibilidad de que aumentaran la somnolencia y GGT, y que se redujera la pérdida de apetito.
-*En CET:* En pacientes con CET, no existe una relación exposición-respuesta basada en las variables de eficacia, ya que las dosis evaluadas se encuentran en el punto más alto de la relación de eficacia a la exposición. Sin embargo, se determinó una relación de eficacia a la exposición para el metabolito 7-OH-CBD en relación con el aumento de AST. No se identificaron otras relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas con las variables de seguridad para CBD o sus metabolitos.
Datos preclínicos sobre seguridad
-Mutagénesis.
Mutagénesis y carcinogénesis: En un estudio de carcinogénesis en ratones, la administración por vía oral de enzalutamida (0 [agua], 0 [vehículo], 30, 100, y 300 mg/kg/día) durante dos años ha aumentado la incidencia de adenomas hepatocelulares benignos en ratones macho en todas las dosis testadas, y en ratones hembra en la dosis más elevada testada. En la dosis más alta analizada, las exposiciones al plasma (ABC) en ratones fueron siete veces superiores a la exposición anticipada en humanos con una dosis de 25 mg/día/kg. No se ha realizado el estudio sobre el potencial carcinogenético de cannabidiol en ratas. En los estudios de genotoxicidad no se ha detectado actividad mutagénica o clastógena.
-Toxicidad para la reproducción: No se observaron reacciones adversas para la fertilidad masculina o femenina, o la capacidad de reproducción de ratas testadas a dosis de hasta 250 mg/kg/día (aproximadamente 34 veces superiores a la dosis humana máxima recomendada de 25 mg/kg/día). El estudio de desarrollo embrionario realizado en conejos evaluaba dosis de 50, 80 o 125 mg/kg/día. El nivel de dosis de 125 mg/kg/día generó una disminución del peso corporal de los fetos y aumentó las variaciones estructurales de los fetos en relación con la toxicidad materna. Las exposiciones al cannabidiol en plasma materno a la concentración máxima sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la toxicidad del desarrollo embrionario fetal de los conejos fueron inferiores a las de los humanos tratados con una dosis de 25 mg/kg/día. En ratas, el estudio de desarrollo embrionario fetal evaluaba dosis de 75, 150 o 250 mg/kg/día. Se observó mortalidad embrionario fetal en la dosis más alta, sin efectos relacionados con el tratamiento en pérdidas de implantación con las dosis bajas y medias. La NOAEL se asoció con las exposiciones al plasma materno (ABC) aproximadamente 9 veces más que la exposición anticipada en humanos con una dosis de 25 mg/kg/día. Se realizó un estudio del desarrollo prenatal y posnatal en ratas con dosis de 75, 150 o 250 mg/kg/día. Se observaron disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios de comportamiento (deterioro de la actividad), y efectos adversos en el desarrollo del órgano reproductor masculino (testículos pequeños en la descendencia adulta) y la fertilidad en la descendencia con dosis ≥ 150 mg/kg/día. La NOAEL se asoció a niveles de exposición de cannabidiol en plasma materno aproximadamente 5 veces superiores que en humanos con una dosis de tratamiento de 25 mg/kg/día.
-Toxicidad en crías: En crías de ratas, la administración de cannabidiol durante 10 semanas (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg/kg en 4-6 días de edad posnatal segundas de dosis orales de 0, 100, 150 o 250 mg/kg en 7-77 días de edad posnatal) dio como resultado un aumento del peso corporal, un retraso de la maduración sexual masculina, efectos neuronales y de comportamiento, aumento de la densidad mineral ósea y vascularización de hepatocitos. No se estableció ninguna dosis sin efecto observado. La dosis inferior que provocó toxicidad de desarrollo en crías de ratas (15 mg/kg mediante uso subcutáneo - 100 mg/kg por vía oral) se asoció con exposiciones al cannabidiol (ABC) aproximadamente 8 veces superiores a la de humanos, tratados con 25 mg/kg/día. En otro estudio, el cannabidiol se disolvió para crías de rata a partir del día de edad posnatal 4 -21 (como inyección subcutánea) y a partir de la edad posnatal 22-50 (como inyección intravenosa). Se estableció una NOAEL de 15 mg/kg/día.
-Uso indebido: Los estudios sobre uso indebido realizados en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides de comportamiento canabinoides, incluida la generalización a tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce autoadministración en animales, lo que sugiere que no produce efectos adictivos.

INDICACIONES: Cannabidiol está indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los dos años de edad.
Cannabidiol está indicado como tratamiento complementario para las crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad.

POSOLOGÍA: El tratamiento con Cannabidiol debería iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.
Para SLG y SD: La dosis inicial recomendada de cannabidiol es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis debe 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 más 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). 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.
Para CET: La dosis inicial recomendada de cannabidiol es de 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis debe aumentarse a una dosis de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) y, se debe evaluar la tolerabilidad y la respuesta clínica. En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, la dosis puede seguir aumentándose en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día).
Los aumentos de dosis superiores a los 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 25 mg/kg/día, deben realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que plantea a cada persona y de acuerdo con el programa de supervisión completo. Las dosis recomendadas para SLG, SD y CET aparecen indicadas en la siguiente tabla:

Dosis recomendadas		
	SLG y SD	CET
Dosis inicial (primera semana)	2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día)	
Segunda semana	Dosis de mantenimiento 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)
Escalado adicional si fuera necesario (medidas graduales)	incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día)	
Dosis máxima recomendada	10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día)	12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día)

Discontinuación: Si el tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse, la dosis se debe reducir de forma gradual. En los ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento con cannabidiol se consiguió reduciendo la dosis en aproximadamente un 10 % al día durante 10 días. Puede ser necesario realizar una disminución de la dosis más rápida o más lenta, según esté clínicamente indicado, a discreción del médico prescriptor.
Dosis olvidadas: En caso de que se olvide administrar una o más dosis, las dosis olvidadas no deben compensarse. El tratamiento debe reanudarse con la pauta de dosificación habitual. 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:* Los ensayos clínicos de cannabidiol en el tratamiento de SLG, SD y CET no contaban con un número suficiente de pacientes mayores de 55 años como para determinar si estos responden de forma diferente en comparación con los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe realizarse con cautela; normalmente se inicia con la dosis inferior indicada en la posología, ya que estos pacientes presentan con mayor frecuencia disminución de la función cardíaca, renal o hepática, o enfermedad concomitante u otro tratamiento concurrente.
-*Insuficiencia renal:* Cannabidiol puede administrarse a pacientes con una insuficiencia renal leve, moderada o grave sin necesidad de ajustar la dosis. No se tienen datos en relación con pacientes con insuficiencia renal terminal. Se desconoce si cannabidiol es dializable. -*Insuficiencia hepática:* Cannabidiol no requiere ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Debe tenerse cautela con los pacientes que presenten una insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) o moderada (Child-Pugh B). Se recomienda emplear una dosis inicial inferior en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada. El ajuste posológico debe realizarse de acuerdo con lo indicado en la tabla que aparece a continuación:

Ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada				
Insuficiencia hepática	Dosis inicial para SLG, SD y CET	Dosis de mantenimiento para SLG y SD	Segunda semana para CET	Dosis máxima recomendada para SLG y SD	Dosis máxima recomendada para CET
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)	6,25 mg/kg dos veces al día (12,5 mg/kg/día)
Grave	0,5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día)	1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día)	2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día)*	2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)*
Insuficiencia hepática con SLG y SD	Dosis inicial para SLG, SD y CET	Dosis de mantenimiento para SLG y SD	Segunda semana para CET	Dosis máxima recomendada para SLG y SD	Dosis máxima recomendada para CET
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)	6,25 mg/kg dos veces al día (12,5 mg/kg/día)
Grave	0,5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día)	1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día)	2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día)*	2,5 mg/kg dos veces al día (5 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:
-*Con SLG y SD:* 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.
-*Con CET:* El uso de cannabidiol en niños con una edad inferior a 1 mes no es apropiado. No se ha determinado todavía la seguridad y eficacia de cannabidiol en niños de 1 mes a 2 años de edad.
Ajustes de dosis de otros medicamentos utilizados en combinación con cannabidiol: Un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes a los que se administran medicamentos antiepilépticos concomitantes debería evaluar la necesidad de realizar ajustes de la dosis de cannabidiol o del/de los medicamentos(s) concomitante(s) con el objetivo de gestionar las posibles interacciones de medicamentos.

MODO DE USO: *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. Si se administra con alimentos, se recomienda que estos tengan una composición similar, cuando sea posible.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula. Pacientes con aumentos de las transaminasas superiores al triple del límite superior de la normalidad (LSN) y aumentos de bilirrubina superiores al doble del LSN.

REACCIONES ADVERSAS:
Resumen del perfil de seguridad: A continuación, se describen las reacciones adversas de cannabidiol detectadas en el rango de dosis recomendadas 10 y 25 mg/kg/día.
Las reacciones adversas más habituales son somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fiebre, cansancio y vómitos. El motivo más frecuente por el que se interrumpió el tratamiento fue el aumento de las transaminasas.
Tabla de reacciones adversas: 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:

Tabla de reacciones adversas		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas de los ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Neumonia[a], infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Irritabilidad, agresividad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia[a]
	Frecuentes	Letargo, convulsiones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos
	Frecuentes	Náusea
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de AST, aumento de ALT, aumento de GGT
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Fiebre, cansancio
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Bajada de peso

[a]Términos agrupados: neumonía: neumonía, neumonía por VRS, neumonía por microplasma, neumonía adenovíral, neumonía vírica, neumonía por aspiración; somnolencia: somnolencia, sedación.
Descripción de reacciones adversas seleccionadas
-*Lesión hepatocelular:* Cannabidiol puede provocar elevaciones de ALT y AST relacionadas con la dosis. En estudios controlados para SLG, SD1 (10 o 20 mg/kg/día) y CET (25 mg/kg/día), la incidencia de aumentos de ALT superiores al triple del LSN fue del 12 % 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 han notificado 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, dosis de cannabidiol y aumentos de los niveles de transaminasas iniciales.*
Tratamientos concomitantes con valproato o clobazam: En los pacientes sometidos a un tratamiento con cannabidiol que reciben dosis de 10, 20 y 25 mg/kg/día, 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 19 % en pacientes tratados de forma concomitante con valproato (sin clobazam), del 3 % en pacientes tratados de forma concomitante con clobazam (sin valproato), y del 3 % 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 15 % de los pacientes tratados con 20 o 25 mg/kg/día de cannabidiol, en comparación con el 3 % en los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de cannabidiol. El riesgo del aumento de los niveles de ALT era más alto en el caso de las dosis superiores a los 25 mg/kg/día en el estudio controlado en CET.
Aumentos de los niveles de transaminasas iniciales: En los ensayos controlados, realizados a pacientes tratados con 20 o 25 mg/kg/día de cannabidiol, la frecuencia de los aumentos de ALT relacionados con el tratamiento superiores al triple del LSN fue del 29 % (el 80 % 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. Un total del 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 (incluido letargo) en ensayos controlados con cannabidiol (CBD) y CET incluidos en 20 % y 6 % de los pacientes tratados con cannabidiol (30 % de los pacientes que toman 20 o 25 mg/kg/día de cannabidiol y 27 % de los pacientes que toman 10 mg/kg/día de cannabidiol). La incidencia de estas reacciones adversas era mayor en los pacientes con dosis por encima de los 25 mg/kg/día en el ensayo controlado en CET.
El porcentaje de somnolencia y sedación (incluido letargo) era más alto en pacientes tratados con clobazam (43 % en pacientes tratados con cannabidiol a la que se les administró clobazam, en comparación con el 14 % de los pacientes tratados con cannabidiol que no toman clobazam).
-*Convulsiones:* En el ensayo controlado de pacientes con CET, se ha observado un aumento de la frecuencia de efectos adversos asociados con el empeoramiento de las crisis en el caso de las dosis superiores a 25 mg/kg/día. Si bien no se ha establecido un patrón específico, los episodios adversos representan un aumento de la frecuencia e intensidad de las crisis o nuevos tipos de crisis. La frecuencia de los efectos adversos asociados con el empeoramiento de las crisis era del 11% en los pacientes que tomaban 25 mg/kg/día de cannabidiol y del 18 % en pacientes que tomaban dosis de cannabidiol superiores a 25 mg/kg/día, en comparación con el 9 % de los pacientes a los que se les administraba un placebo.
-*Disminución de peso:* Cannabidiol puede causar pérdida de peso o una reducción en el aumento de peso. En pacientes con SLG, SD y CET, la pérdida de peso pareció estar relacionada con la dosis; el 21% de los pacientes tratados con 20 o 25 mg/kg/día de cannabidiol experimentaron una pérdida de peso de ≥ 5%, en comparación con el 7 % de los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de cannabidiol. En algunos casos, la pérdida de peso se notificó como efecto adverso (ver la tabla 3 que aparece anteriormente). La disminución del apetito y la pérdida de peso pueden provocar que se reduzca ligeramente el crecimiento.
-*Diarrea:* El cannabidiol puede provocar diarrea relacionada con la dosis. En estudios controlados en SLG y SD, la frecuencia de la diarrea era del 13 % en pacientes a los que se les administraban 10 mg/kg/día de cannabidiol y del 21 % en pacientes que recibían 20 mg/kg/día de cannabidiol, en comparación con el 10 % de los pacientes a los que se les administraba un placebo. En un ensayo controlado en CET, la frecuencia de la diarrea era del 31 % en pacientes que recibían 25 mg/kg/día de cannabidiol y del 56 % en pacientes a los que se les administraban dosis superiores a 25 mg/kg/día de cannabidiol, en comparación con el 25 % de los pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos, los primeros casos de diarrea solían producirse en las primeras 6 semanas de tratamiento con cannabidiol. La duración media de la diarrea fue de 8 días. Este síntoma provocó una reducción de la dosis en el 10 % de los pacientes, la interrupción temporal de la dosis en el 1 % de los pacientes y la interrupción permanente del tratamiento en el 2 % de los pacientes.
-*Alteraciones hematológicas:* Cannabidiol puede provocar disminuciones en los niveles de hemoglobinas y hematocritos. En pacientes con SLG, SD y CET, la disminución media de hemoglobinas desde los niveles iniciales hasta el final del tratamiento fue de -0,36 g/dl en pacientes tratados con cannabidiol que recibían dosis de 10, 20 o 25 mg/kg/día. También se observó una disminución correspondiente de hematocritos con un cambio medio de -1,34 % en pacientes tratados con cannabidiol. El 27 % de los pacientes tratados con cannabidiol con 20 mg/kg/día y el 38 % de los pacientes tratados con cannabidiol (25 mg/kg/día) con CET desarrollaron una anemia, en comparación con la 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 en suero. No se ha establecido el mecanismo todavía. En estudios controlados realizados a adultos sanos y pacientes con SLG, SD y CET, 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 pacientes de SLG, SD y CET.
Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: https://www.msp.bs.gov.py Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos".Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: farmacovigilancia.dnvs@msp.bs.gov.py

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
Lesión hepatocelular: Cannabidiol puede provocar aumentos dosis dependiente de las transaminasas hepáticas (alanina aminotransaminasa [ALT] o aspartato aminotransaminasa [AST]). Estos aumentos suelen producirse durante 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 con valproato. En los ensayos clínicos, los aumentos de transaminasas (ALT) se produjeron en pacientes en tratamiento concomitante con 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.
Los aumentos de transaminasas se resolvieron con la interrupción o reducción del tratamiento de cannabidiol o del tratamiento concomitante con valproato en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, los aumentos de transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuado con cannabidiol, sin necesidad de reducir la dosis. Los pacientes que presentaron aumentos de transaminasas iniciales que excedían el LSN mantuvieron 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 iniciales 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, los 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.
Seguimiento: En general, los aumentos de transaminasas superiores al triple del LSN en presencia de bilirrubina aumentada y sin una explicación alternativa, son un factor pronóstico importante de una lesión hepática grave. Se recomienda la detección temprana de los niveles de transaminasas aumentados puede reducir el riesgo de sufrir un efecto adverso grave. Los pacientes con unos niveles de transaminasas iniciales aumentados que excedan el triple del LSN, o aumentos en los niveles de bilirrubina superiores al doble del LSN, deberían someterse a un evaluación antes de iniciar el tratamiento con cannabidiol. Antes de comenzar el tratamiento con cannabidiol, se deben analizar las transaminasas en suero (ALT y AST) y los niveles de bilirrubina total.
Seguimiento rutinario: Las transaminasas en suero y los niveles de bilirrubina total deben analizarse al transcurso de 1 mes, 3 meses y 6 meses tras el inicio del tratamiento con cannabidiol y de forma periódica en adelante o según lo que indique el médico tratante. Tras los cambios de dosis de cannabidiol superiores a 10 mg/kg/día o los cambios de medicamentos (adiciones o cambios de la dosis) de los que se sepa que ejercen un impacto en el hígado, este programa deberá reiniciarse.
Seguimiento intensificado: Atos pacientes a los que se les han detectado aumentos iniciales de ALT o AST, y a los pacientes que tomen valproato se les debe realizar los niveles de bilirrubina total y las transaminasas en suero cuando transcurran 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses desde el inicio del tratamiento con cannabidiol, y, tras esto, de manera periódica o de acuerdo con las indicaciones médicas. Tras los cambios de dosis de cannabidiol superiores a 10 mg/kg/día o los cambios de medicamentos (adiciones o cambios de la dosis) de los que se sepa que ejercen un impacto en el hígado, este programa deberá reiniciarse.
Si un paciente desarrolla signos y síntomas que sugieran que sufre una disfunción hepática, debe realizarse una medición inmediata de las transaminasas en suero y de los niveles de bilirrubina total y debe interrumpirse el tratamiento con cannabidiol, según se considere oportuno. El tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse en los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas superiores al triple del LSN y de los niveles de bilirrubina superiores al doble del LSN. A los pacientes con aumentos continuados de transaminasas superiores al quíntuple del LSN también se les debería interrumpir el tratamiento. Los pacientes con aumentos prolongados de las transaminasas se les debería someter a una evaluación para descartar los 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 (p. ej., valproato y clobazam).
Somnolencia y sedación: Cannabidiol puede causar somnolencia y sedación, lo que suele ocurrir con mayor frecuencia de forma temprana durante el tratamiento y puede disminuir con la continuación del tratamiento. La frecuencia fue mayor para los pacientes sometidos a un tratamiento concomitante con clobazam. Otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol, pueden aumentar el efecto de somnolencia y sedación.
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 relativos a SLG, SD y CET, la frecuencia observada de estatus epiléptico fue similar en los grupos tratados con placebo y con cannabidiol.
Ideas y comportamiento de carácter suicida: Se ha informado de ideas y comportamiento de carácter suicida en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en varias indicaciones. En un metaanálisis de ensayos aleatorios controlados por placebo se muestra un pequeño aumento del riesgo de mostrar ideas y comportamiento de carácter suicida. Se desconoce el mecanismo que acciona este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que exista un aumento del riesgo a causa de cannabidiol.
Se debe supervisar a los pacientes en busca de signos de ideas y comportamiento de carácter suicida; se debe plantear un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a pacientes y cuidadores de pacientes que realicen una consulta a un médico en caso de que aparezcan signos de ideas y comportamiento de carácter suicida.
Disminución de peso: Cannabidiol puede causar pérdida de peso o una disminución en el aumento de peso. En pacientes con SLG, SD y CET, la pérdida de peso pareció estar relacionada con la dosis. 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. Deberá comprobarse periódicamente si existe una pérdida de peso continuada o la ausencia de ganancia de peso para evaluar si el tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse.
Excipientes: Este producto contiene *colorante azul FDC Nº 1 y colorante amarillo FDC Nº 5*, que a grandes dosis pueden producir reacciones alérgicas, incluyendo cuadros de asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Además, pueden producir hiperactividad en niños.
Poblaciones no estudiadas: El programa de desarrollo clínico de CET no incluía pacientes con problemas cardiovasculares graves.
Fertilidad, embarazo y lactancia
-*Embarazo:* No hay datos o estos son limitados relativos al uso de cannabidiol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. 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 del plasma a la leche, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento como medida de precaución.
-*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.
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 pueden 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.

RESTRICCIONES DE USO: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, anemia, cuadros diarreicos, bajo peso, ideas suicidas.

INTERACCIONES:
Inductores de CYP3A4 o CYP2C19: La rifampicina, inductor potente de CYP3A4/2C19, (600 mg administrados una vez al día) redujo las concentraciones en plasma de cannabidiol y de 7-hidroxi-cannabidiol (7-OH-CBD: un metabolito activo de cannabidiol) aproximadamente en un 30 % y un 60 % respectivamente. Otros inductores potentes de CYP3A4/CYP2C19, como la carbamazepina, la encalutamida, el mitotano y la hierba de San Juan, administrados de forma concomitante con cannabidiol, también pueden reducir las concentraciones en plasma de cannabidiol y de 7-OH-CBD en una cantidad similar. Estos cambios pueden derivar en una reducción de la eficacia de cannabidiol. Es posible que sea necesario el ajuste de la dosis.
Inhibidores de la glucuronosiltransferasa (UGT): Cannabidiol es un sustrato de UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7. No se han realizado estudios de interacciones entre medicamentos con cannabidiol en combinación con inhibidores de la UGT. Por ello, se debe actuar con cautela cuando se administren medicamentos de forma conjunta de los que se sepa que son inhibidores de estas UGT.
Puede ser necesario reducir las dosis de cannabidiol o del inhibidor cuando se administran de forma concomitante.
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 de 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, el estiripentol y el everólimus. Aunque no se han realizado estudios formales en relación con las interacciones entre medicamentos para otros medicamentos antiepilépticos, la fenitoína y la lamotrigina se tratan de acuerdo con los datos *in vitro*.
-*Clobazam:* Cuando cannabidiol y clobazam se administran de forma conjunta, se producen interacciones farmacocinéticas bidireccionales. En base a un estudio con voluntarios sanos, pueden producirse niveles elevados (triple o cuádruple) de N-desmetil-clobazam (un metabolito activo de clobazam) cuando se combina con cannabidiol, probablemente a través de la mediación de la inhibición de CYP2C19, lo que tiene efectos nulos en los niveles de clobazam. Además, también se observó un aumento de la exposición a 7-OH-CBD; para lo que el área bajo la curva de concentración plasmática (ABC) aumentó en un 47 %. El aumento de los niveles sistémicos de estas sustancias activas podría provocar un aumento de los efectos farmacológicos y de las reacciones adversas al medicamento. El uso concomitante de cannabidiol y clobazam aumenta la incidencia de los efectos de somnolencia y sedación en comparación con el placebo. Se debe considerar una reducción de la dosis de clobazam si se experimentan efectos de somnolencia o sedación cuando clobazam se administra de forma conjunta con cannabidiol.
-*Valproato:* El uso concomitante de cannabidiol y valproato incrementa la incidencia de aumentos de las enzimas de transaminasas. Aún se desconoce el mecanismo que activa 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 de los aumentos de transaminasas. Los datos de los que dispondremos para evaluar el riesgo de la administración concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos y cannabidiol no son suficientes. El uso concomitante de cannabidiol y valproato incrementa la incidencia de diarreas o disminución del apetito. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.
-*Estiripentol:* Cuando cannabidiol se combinó con estiripentol en un ensayo con voluntarios sanos, se produjo un aumento en los niveles de estiripentol del 28 % para la concentración en plasma máxima media (Cmáx) y del 55 % para ABC. No obstante, en los pacientes el efecto fue menor, con un aumento en los niveles de estiripentol del 17 % en Cmáx y del 30 % en ABC. La importancia médica de estos resultados no se ha estudiado. El paciente deberá someterse a un seguimiento exhaustivo en relación con las reacciones adversas al medicamento.
-*Fenitoína:* La exposición a la fenitoína podría aumentar cuando se administra de forma conjunta con cannabidiol, ya que la fenitoína se queda 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 fenitoína cuenta con un índice terapéutico muy estrecho, por lo que la combinación de cannabidiol con fenitoína debe iniciarse con cautela y, si surgen problemas de tolerabilidad, deberá considerarse realizar una reducción de la dosis de fenitoína.
-*Lamotrigina:* La lamotrigina es un sustrato de enzimas de UGT, incluida UGT2B7, que queda inhibida por el 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.
-*Everólimus:* La administración de forma conjunta con cannabidiol (12,5 mg/kg dos veces al día) con el sustrato de CYP3A4 y Pgp everólimus (5 mg) en un estudio con voluntarios sanos demostró una exposición a everólimus aproximadamente 2,5 veces mayor para Cmáx y ABC. Se cree que el mecanismo de esta interacción es la inhibición de la salida de Pgp intestinal, lo que genera un aumento de la biodisponibilidad de everólimus, ya que el cannabidiol no afectó a la exposición del midazolam en otro estudio de interacción. La semivida de everólimus no se vio afectada. Es que confirma la falta de efectos inhibidores de cannabidiol en la actividad de Pgp y CYP3A4. Al iniciar el tratamiento con cannabidiol en pacientes tratados con everólimus, deberán monitorizarse los niveles de fármacos de everólimus y ajustar la dosis en consecuencia. Al iniciar el tratamiento con everólimus en pacientes que reciben una dosis estable de cannabidiol, se recomienda la administración de una dosis inicial inferior de everólimus y la monitorización de fármacos.
Posibilidad de que cannabidiol afecte a otros medicamentos: *Sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, y UGT2B7.* Los datos *in vivo* de una dosis en equilibrio estacionario de cannabidiol (750 mg dos veces al día) administrado de forma conjunta con una única dosis de cafeína (200 mg), un sustrato sensible de CYP1A2, demostraron un aumento de la exposición de la cafeína del 15 % para Cmáx y del 95 % para ABC en comparación con la administración única de cafeína. Estos datos indican que el cannabidiol es un inhibidor débil de CYP1A2. Se pueden observar aumentos moderados similares en la exposición con otros sustratos sensibles de CYP1A2 (p. ej., teofilina o tizanidina). La importancia clínica de estos resultados no se ha estudiado. El paciente deberá someterse a un seguimiento exhaustivo en relación con las reacciones adversas al medicamento. Los datos *in vitro* predijeron interacciones entre medicamentos con los sustratos CYP2B6 (p. ej., bupropión y efavirenz), uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa UGT1A9 (UGT1A9) (p. ej., diflunisal, propofol y fenofibrato), y UGT2B7 (p. ej., gemfibrozilo, morfina y lorazepam) cuando se administra de forma conjunta con cannabidiol. También se prevé que la administración de forma conjunta con cannabidiol causa interacciones significativas desde el punto de vista clínico con los sustratos de CYP2C8 (repaglinida) y CYP2C9 (p. ej., warfarina). Los datos in vitro han demostrado que el cannabidiol inhibe CYP2C19, lo que puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por esta isoenzima, como clobazam y omeprazol. Se debería considerar una reducción de la dosis para medicamentos concomitantes que sean sustratos sensibles de CYP2C19 o que cuenten con un índice terapéutico estrecho.
Debido a la posible inhibición de la actividad de las enzimas, debe considerarle reducir la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 y CYP2C9, según se considere apropiado desde el punto de vista clínico, en caso de que se experimenten reacciones adversas cuando se administre de forma concomitante con cannabidiol.
Debido a la posibilidad de que se produzca una inducción o una inhibición de la actividad de las enzimas, debe considerarse reducir la dosis de los sustratos de CYP1A2 y CYP2B6, según se considere apropiado desde el punto de vista clínico.
Evaluación in vitro de la interacción con enzimas de UGT: Los datos *in vitro* sugieren que el cannabidiol es un inhibidor reversible de la actividad de UGT1A9 y UGT2B7 en concentraciones con significancia clínica. El metabolito 7-hidroxi -cannabidiol (7-OH -CBD) también es un inhibidor de la actividad de UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A6 in vitro. Puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos cuando cannabidiol se administre de forma concomitante con sustratos de estas UGT.
Sustratos de Pgp sensibles administrados por vía oral: La administración de forma conjunta de cannabidiol con everólimus administrado por vía oral (un sustrato de CYP3A4 y Pgp) ha aumentado la biodisponibilidad de everólimus, probablemente debido a la inhibición de la salida de Pgp intestinal por parte de everólimus. Se pueden producir aumentos en la exposición de otros sustratos de Pgp sensibles administrados de forma oral (p. ej., sirolimus, tacrólimus, digoxina) cuando se administren de forma conjunta con cannabidiol. Deberán considerarse la monitorización de fármacos y la reducción de la dosis de otros sustratos de Pgp cuando se administren por vía oral y de forma conjunta con cannabidiol.

SOBREDOSIS:
Síntomas: La experiencia con dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada es reducida. Se han notificado somnolencia y diarrea leves en adultos a dosis de una dosis de 6000 mg; sin embargo, es posible que la dosis de 85 mg/kg para un adulto de 70 kg. Estas reacciones adversas se resolvieron tras la finalización del estudio.
Gestión de sobredosis: En caso de sufrir una sobredosis, se debe vigilar al paciente y se le debe administrar un tratamiento sintomático adecuado, incluida la monitorización de las funciones vitales.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos, Asunción - Paraguay. Tel.: (595-21) 220 418.

PRESENTACIONES: Cajas conteniendo 30 cápsulas blandas.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C). MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este producto no reemplaza el uso de medicamentos registrados. El uso del producto de cannabis está permitido cuando hay una condición clínica definida en las que otras opciones de tratamiento se han agotado y que los datos científicos sugieren que el cannabis puede ser eficaz".

ETICOS®

317666-000

Elaborado por **Swiss Pharma Group S.A.** Zapadores del Chaco
al Abraham Lincoln y Lope de Vega - San Lorenzo, Paraguay.
Comercializado y Distribuido por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.** Atilio Galfre N° 151 y Calle 1.
San lorenzo, Paraguay - Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
D.T.: Q.F. Rosario Paredes - Reg. N° 4.584.
Autorizado en Paraguay por la DINAVISA.