

Cannabidiol
Solución Oral

30ml

Cada ml (20 gotas) de solución oral contiene:
Cannabidiol (CBD) 100 mg
Saborizante de limón 1 mg
Alcohol bencílico 0.003 mg
Aceite de sésamo refinado c.s.p. 1 ml
Cada gota de solución contiene: cannabidiol (CBD) 5 mg

Venta bajo receta médica archivada.

Acción terapéutica

Anticonvulsivante, antiepiléptico, antiinflamatorio, neuroprotector y ansiolítico.

Indicaciones

CANNAVA CBD10® está indicado para el tratamiento sintomático crónico, como monoterapia o en combinación con otros fármacos:

Para el control y la prevención de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y las convulsiones tónico-clónicas parciales complejas observadas en epilepsia refractaria del infante, incluido el Síndrome de Lennox-Gastaud y Síndrome de Dravet, y en epilepsia refractaria del adulto.

Para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) que cumplen todos los siguientes criterios: - Tratamiento estándar con al menos un inmunomodulador (azatioprina o mercaptopurina) durante al menos tres meses, y tratamiento con al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT) (adalimumab o infliximab) con una dosis de carga completa, es decir, cuando se han aplicado tres tratamientos, durante al menos tres meses, y han fallado.

- Desestimar la opción de tratamiento quirúrgico (resección parcial del intestino enfermo).

- Tratamiento de los síntomas presentes en los pacientes con tumores malignos sólidos en estadios avanzados con el objetivo de mejorar su calidad de vida a través del control sintomático y el consecuente confort asociado. Con evidencia robusta para tratar los síntomas de dolor crónico, de intensidad moderada y de tipo refractario, dolor neuropático crónico, trastornos del sueño y ansiedad reactiva.

Propiedades farmacológicas

Clasificación ATC: N03AX24. N02BG10.

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos precisos a través de los cuales cannabidiol ejerce su efecto anticonvulsivante en seres humanos, por su baja afinidad no parecen ser mediados por la interacción con los receptores de cannabinoides. El cannabidiol reduce la hiperexcitabilidad neuronal mediante una modulación del calcio intracelular a través de los receptores GPR55 y TRPV1, actúa como un modulador no alostérico, negativo y competitivo de CB1 y sobre otros sistemas relacionados con receptores celulares (5HT1A y adenosina A2A) y no relacionados con receptores biológicos (como sustrato enzimático). Existe la posibilidad de un efecto anticonvulsivante añadido por la interacción farmacocinética bidireccional producida entre el cannabidiol y el clobazam lo que determina un aumento de sus metabolitos activos (1.5 veces el 7-OH-CBD y 3 veces el N-CLB respectivamente).

Eficacia clínica

Tratamiento complementario en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaud
Se valoraron 2 estudios clínicos aleatorios, doble ciego, placebo-controlado, con grupos paralelos (GWPCARE3 y GWPCARE4). Cada estudio consta de un período inicial de 4 semanas, un período de ajuste posológico de 2 semanas y un período de mantenimiento de 12 semanas. Edad media de 15 años. El 94 % estaba tomando 2 o más antiepilépticos concomitantes durante el ensayo, los más comunes (> 25 % de los pacientes) en ambos ensayos fueron valproato, clobazam, lamotrigina, levitracetam 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 del porcentaje de los niveles iniciales en las crisis convulsivas cada 28 días tras el período del tratamiento para el grupo con cannabidiol en comparación con los pacientes con placebo. Las crisis convulsivas 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 referida por el sujeto o el cuidador en la última visita. Los análisis de los subgrupos se llevaron a cabo con base en varios factores, incluidos los 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 las variables primaria y secundaria, así como los resultados del análisis de subgrupos en pacientes con clobazam de forma concomitante.

Tabla 1. Variables primaria, secundario y análisis de subgrupos

		Global	N	Subgrupo con clobazam	N
Crisis cada 28 días					
Resumen del porcentaje basal					
GWPCARE3	placebo	17.5%	76	22.7%	37
	20mg/g/día	37.2%	75	45.6%	37
		41.8%	76	54.3%	38
GWPCARE4	placebo	21.8%	85	30.7%	42
	20mg/g/día	43.3%	88	62.4%	42
		49%	88	65.9%	42
Diferencia o reducción del porcentaje en comparación con placebo (0.95%)					
GWPCARE3	10mg/g/día	19.2%	76	29.8%	37
		(7.7, 31.2)		(2.4%, 49.2%)	
		p=0.0016		p=0.0355	
	20mg/g/día	21.1%	75	53.8%	37
		(6.7, 34.8)		(35.7%, 68.6%)	
		p=0.0047		p=0.0001	
	20mg/g/día	22.2%	76	56.7%	38
		(6.1, 30.3)		(27%, 59.8%)	
		p=0.0155		p=0.0001	
Reducción o mayor o igual al 50% de crisis (análisis en los responders)					
GWPCARE3	placebo	14.5%	76	21.8%	37
	10mg/g/día	30.6%	75	40.5%	37
		p=0.0035		p=0.0584	
	20mg/g/día	39.5%	76	55.8%	38
		p=0.0008		p=0.0021	
GWPCARE4	placebo	23.5%	85	28.8%	42
	20mg/g/día	46.2%	88	54.8%	42
		p=0.0043		p=0.0140	

Variables secundarias adicionales en el subgrupo de pacientes tratados con clobazam concomitante

Cannabidiol se ha relacionado con un aumento en el porcentaje de pacientes con una reducción igual o superior al 75 % en la frecuencia de las crisis atónicas durante el periodo de tratamiento en cada ensayo (del 11 % con 10 mg/K/día de cannabidiol, entre el 31-36 % con 20 mg/K/día de cannabidiol, o entre el 3-7 % 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 (53 % con 10 mg/K/día, 64-66 % con 20 mg/kg/día, o 25 % para cada grupo de placebo; 16 p = 0.0025 para 10 mg/K/día y p<0.0001 para cada grupo con 20 mg/K/día, en comparación con placebo). Los cuidadores y pacientes con ambas dosis de cannabidiol informaron mejoras en el estado global, por la escala global de cambio de la impresión clínica del sujeto/cuidador (76 % con 10 mg/K/día, 80 % para cada grupo con 20 mg/K/día, 31-46 % con placebo; p = 0.0005 para 10 mg/K/día y p<0.0001 y 0.0003 para 20 mg/K/día, en comparación con placebo). En comparación a placebo, cannabidiol se ha relacionado con un aumento del número de días sin sufrir crisis en cada ensayo, lo que equivale a 3.3 días (10 mg/K/día) y 5.5-7.6 días (20 mg/K/día) por cada 28 días.

Tratamiento complementario en pacientes con Síndrome de Dravet

Se estableció la eficacia terapéutica en un único ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 120 pacientes, de 2 a 18 años de edad y diagnóstico de Síndrome de Dravet resistente al tratamiento con al menos un antiepiléptico, con o sin estimulación del nervio vago y/o dieta cetogénica. El estudio fase III comparó 1 dosis de 20 mg/K/día de cannabidiol con placebo. Durante el periodo inicial de 4 semanas, era obligatorio que los pacientes tuvieran al menos 4 convulsiones mientras estaban en tratamiento estable con otros antiepilépticos. El periodo inicial estuvo seguido por un periodo de valoración de la dosis de 2 semanas y un periodo de mantenimiento de 12 semanas. La medida principal de la eficacia fue el cambio porcentual respecto al inicio en la frecuencia (por 28 días) de crisis epilépticas (convulsiones atónicas, tónicas, clónicas o tónico-clónicas) en un periodo de tratamiento de 14 semanas. Durante el ensayo clínico el 93% tomaba al menos 2 antiepilépticos de manera concomitante, los más usados (>25%) fueron: clobazam (65%), valproato (57%), stiripentol (43%), levitracetam (28%) y topiramato (26%). La mediana de la frecuencia de convulsiones al inicio fue de 13 por 28 días para los grupos combinados. La reducción en la frecuencia de convulsiones fue significativamente mayor en el grupo que recibió 20 mg/K/día que para el placebo. Se observó una reducción de las crisis epilépticas con convulsiones en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento con cannabidiol y el efecto se mantuvo constante a lo largo del periodo de tratamiento de 14 semanas. Cuatro de 60 (6.7%) pacientes del grupo tratado con 20 mg/K/día de cannabidiol informo crisis epilépticas sin convulsiones durante el periodo de mantenimiento, en comparación con 0 pacientes en el grupo placebo.

Tratamiento complementario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Un estudio clínico piloto, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en 21 pacientes con enfermedad de Crohn, reportó efectos beneficiosos con el tratamiento concurrente de cannabis. Los pacientes consumieron cigarrillos de cannabis (con 23% de THC y <0.5% de CBD), 2 veces por día, por 8 semanas seguidas de un período sin cannabis de 2 semanas. El objetivo principal fue la inducción de la remisión clínica, medida por una puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) de 150 o menos. Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta clínica definida como una reducción de 100 puntos del CDAI, una reducción de al menos 0.5mg/dl en los niveles de proteína C reactiva (PCR) y una mejora del test de calidad de vida (QLQ) de al menos 50 puntos medido por el test SF-36. Los criterios de inclusión incluyeron no tener experiencia previa con cannabis y la falla de al menos 1 tratamiento médico para la enfermedad, que incluye mesalamina, corticosteroides, tiopurinas, metotrexato o anti-FNT. Los pacientes tomaron concomitantemente otros tratamientos para su enfermedad intestinal (5-aminosalicilatoácido, 5-ASA-, corticoides, análogo de purina, metotrexato, opioides y anti-TNF). El 45% de los pacientes con terapia cannábica logró una remisión completa (puntuación CDAI ≤ 150) en comparación al 10% del grupo placebo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Se reportó una mejora estadísticamente significativa

en comparación a placebo en los objetivos de tasa de respuesta (reducción de CDAI-100 puntos en 90% de los pacientes), calidad de vida y control de síntomas (reducción del dolor, aumento del apetito, y satisfacción del paciente). Durante el período sin cannabis, la puntuación CDAI volvió a los niveles de referencia previos al estudio, lo que sugiere que los efectos beneficiosos del cannabis no se mantuvieron en ausencia de tratamiento. Los pacientes con corticoides u opioides asignados al grupo de cannabis pudieron abandonar estos medicamentos durante el tratamiento con cannabis. No hubo cambios significativos para los niveles de la PCR, función hepática o renal y recuento sanguíneo. Las mejoras informadas parecieron ser sintomáticas, sin evidencia objetiva aparente de la actividad inflamatoria. Los autores informaron la ausencia de efectos secundarios asociados con tratamiento de cannabis.

Un ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en 60 pacientes con colitis ulcerosa y terapia con 5ASA, evaluó el tratamiento concomitante con cannabis (96% de CBD y 4% de THC) por 10 semanas e incorporó la evaluación endoscópica (con la puntuación de Mayo) y la medición de PCR y calprotectina fecal como medidas objetivas de inflamación, junto con la puntuación clínica. Los pacientes con cannabis no mostraron el objetivo principal de la remisión clínica, pero se reportó una reducción en la puntuación de Mayo y una mejora de la calidad de vida. Sólo el 59% de los pacientes completaron el tratamiento con cannabis, debido a los efectos adversos mediados principalmente por THC, por ello los autores consideran valorar el uso de cannabis con bajo contenido de THC.

Tratamiento complementario en pacientes con cáncer avanzado

Estudios observacionales

Un estudio observacional analizó los patrones de consumo de cannabis medicinal en adultos con cáncer avanzado en una institución de salud israelí. De aproximadamente 17.000 pacientes 279 tuvieron prescripción de cannabis, con una edad media de 60 años (19-93), diagnóstico de cáncer de pulmón (18%), ovario (12%), mama (10%), colon (9%) y páncreas (7.5%), 77% con tratamiento oncológico (71% con criterio paliativo, 6% con intención curativa), y 13% con paliación sintomática. La vía de administración más común fue la inhalatoria (más del 90% de los pacientes). En la mayoría de los pacientes el cannabis se prescribió para múltiples indicaciones concomitantes, las más comunes fueron dolor (76%), anorexia (56%), debilidad generalizada (52%) y náuseas (41%). Los pacientes informaron mejoría del dolor y el bienestar general (70%), del apetito (60%), de náuseas y vómitos (50%), y de la ansiedad (44%). La mayoría de los pacientes calificaron la eficacia general del cannabis como alta (83%) y no informaron efectos adversos (62%). Los efectos adversos más reportados fueron fatiga (20.3%), mareos (18.8%), delirios (6%) y cambios de humor (4.4%).

Resultados comparables se hallaron en el reporte de consumo de cannabis de Minnesota en 1.120 pacientes para el alivio de 8 síntomas asociados al cáncer (ansiedad, anorexia, depresión, trastornos del sueño, fatiga, náuseas, vómitos y dolor).

Ensayos clínicos

Un ensayo clínico, prospectivo, mono institucional, en 397 pacientes de Nueva Zelanda con prescripción de cannabidiol para tratar diversas dolencias crónicas, entre ellas cáncer, halló un beneficio estadísticamente significativo respecto a la situación basal en el reporte de calidad de vida, dolor y ansiedad.

Farmacocinética

Absorción:

El cannabidiol muestra un tiempo de concentración plasmática máxima en equilibrio estacionario de 2.5 a 5 horas, alcanzadas en un periodo de 2 a 4 días de dosificación 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 de cannabidiol, donde la eliminación terminal solo representa una pequeña fracción de la depuración del medicamento. En estudios con voluntarios sanos, la administración concurrente de cannabidiol (750 o 1.500 mg) con una comida rica en grasas/hipercalórica aumentó 5 veces la Cmax (concentración máxima) y 4 veces el ABC (área bajo la curva) y redujo la variabilidad total de la exposición, en comparación con el estado de ayuno. Aunque el efecto es ligeramente menor para una comida baja en grasas/hipocalórica, sigue siendo notable (aumenta 4 veces la Cmax y 3 veces el ABC). De igual manera ocurrió con la ingesta junto a leche bovina (3 veces para Cmax y 2.5 veces para ABC) y con alcohol (ABC un 63 % mayor). En ensayos controlados aleatorizados, no se restringió la cronología de la dosificación 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 fue moderado (2.2 veces) cuando no se conocía por completo el estado prandial del paciente. Para reducir la variabilidad de la biodisponibilidad del cannabidiol en un paciente, deberá estandarizarse la administración de cannabidiol en relación con la ingesta de alimentos, incluida la dieta cetogénica (alimentos ricos en grasas), es decir, cannabidiol debería ingerirse de forma consistente y definida con o sin alimentos. Si se ingiere con alimentos, debería tenerse en cuenta que la composición de dichos alimentos sea similar, en lo posible.

Distribución:

En vitro más del 94% de cannabidiol y sus metabolitos de fase 1 están unidos a las proteínas plasmáticas, preferentemente a la seroalbúmina humana. Tras la administración oral, el volumen de distribución fue alto en 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.

Metabolismo:

En voluntarios sanos la vida media plasmática del cannabidiol fue de 56 a 61 horas tras 2 dosis diarias durante 7 días. Cannabidiol se metaboliza en el hígado mediante las enzimas CIP450 y UGT. Las principales isoformas CIP450 responsables del metabolismo en fase 1 son CIP2C19 y CIP3A4. Las isoformas UGT responsables de la conjugación en fase 2 del cannabidiol son UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7. Estudios en sujetos sanos no reportaron diferencias notables respecto a la exposición plasmática de cannabidiol en metabolizadores CIP2C19 intermedios y ultrarrápidos, en comparación con metabolizadores rápidos. En vitro los metabolitos de cannabidiol en fase 1 fueron 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD y 6-OH-CBD. Tras una dosis múltiple de cannabidiol, el metabolito 7-OH-CBD circula en plasma humano en concentraciones más bajas que el cannabidiol del medicamento original (~40% de la exposición al CBD) según el ABC.

Eliminación:

Después de una dosis única de 1.500 mg de cannabidiol su eliminación plasmática 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 una vía menor. Cannabidiol no interactúa con los principales transportadores renales y hepáticos de forma que, probablemente produzca interacciones entre medicamentos.

Linealidad:

La Cmax y el ABC del cannabidiol son casi proporcionales a la dosis terapéutica de 10 a 25 mg/K/día. Tras una dosis única, la exposición en el intervalo de 750 a 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 diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa también mostraron que la absorción es saturable en dosis superiores a 25 mg/K/día.

FARMACOCINÉTICA EN GRUPOS DE PACIENTES ESPECIALES:

Influencia de la edad, peso, género y etnia. No se produjeron efectos clínicamente relevantes en análisis farmacocinéticos poblacionales en relación a estas características.

Edad avanzada. No se ha estudiado la farmacocinética del cannabidiol en mayores de 74 años.

Pacientes pediátricos. No se ha estudiado la farmacocinética del cannabidiol en menores de 2 años. Se reportaron escasos datos en un ensayo clínico y un programa de acceso expandido con un pequeño número de pacientes menores de 2 años con epilepsia resistente al tratamiento (que incluye Complejo de Esclerosis Tuberosa, Síndrome de Lennox-Gastaud y Síndrome de Dravet).

Insuficiencia renal. No se observaron efectos en la Cmax ni el ABC tras la administración de una dosis única de 200mg de cannabidiol en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o severa, en comparación con pacientes con una función renal normal. No hay datos publicados en pacientes con enfermedades renales en fase terminal.

Insuficiencia hepática. No se observaron efectos en la Cmax ni el ABC tras la administración de una dosis única de 200mg de cannabidiol en sujetos con insuficiencia hepática leve. Los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave mostraron concentraciones plasmáticas más altas de cannabidiol (2.5 a 5.2 veces) en comparación con sujetos sanos y función hepática normal. Cannabidiol debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada, y emplear una dosis inicial inferior a la estándar.

Relaciones farmacocinéticas farmacodinámicas

En pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaud tratados con un rango de dosis de cannabidiol de 10 a 20 mg/K/día, se reportó una correlación significativamente positiva entre el ABC de cannabidiol y la respuesta terapéutica (una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis convulsivas). También se reportaron una correlación exposición-respuesta relativa con el metabolito activo del cannabidiol (7-OH-CBD) y una correlación exposición-efectos adversos (aumentos de GPT o GOT o GGT, diarrea, fatiga, hiporexia, erupciones y somnolencia). En un análisis independiente de la administración de elobrazam resultó ser una variable significativa de efectos adversos (aumento de GOT e hiporexia).

En el Complejo de Esclerosis Tuberosa con dosis de cannabidiol en el punto más alto, no se halló una relación exposición-respuesta. Para el metabolito 7-OH-CBD se determinó una correlación exposición-efectos adversos (aumento de GOT).

POSOLÓGIA Y DOSIFICACIÓN

Modo de administración:

El tratamiento con CANNAVA CBD10® siempre debe ser prescripto y supervisado por médicos especialistas.

Para los pacientes que consumen por primera vez cannabis medicinal, es aconsejable comenzar el tratamiento de CANNAVA CBD10® con una dosis diaria oral de 1 a 2 gotas de aceite de cannabis una vez al día o dividida en dos dosis, cada 12 hs. A continuación aumentar lenta y gradualmente la dosis hasta observar el efecto terapéutico deseado o la aparición de efectos secundarios indeseables (Tabla 2). Después de determinar el número de gotas requeridas durante el día, se puede o no ajustar el intervalo de tiempo entre dosis, en 4 a 6 tomas diarias. El tiempo para definir la eficacia individual conlleva entre 2 semanas a unos pocos meses hasta alcanzar la dosis terapéutica óptima. La dosis máxima recomendada es de 25 mg/K/día determinada por un balance beneficio/reacciones adversas inaceptables.

Tabla 2. Ejemplo de dosificación en pacientes adultos

Día de tratamiento	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Dosis	1 gota/día	1 gota cada 12 hs	1 gota cada 8hs	1 gota cada 6hs	Idem día 4	Idem día 4	Idem día 4
Síntomas							
Dolor (e 10)	6	5	4	4	3	1	1

Discontinuación del tratamiento:

En los ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento con cannabidiol se consiguió reduciendo la dosis en forma gradual en aproximadamente un 10 % al día durante 10 días hasta la suspensión completa. Puede ser necesario realizar una disminución de dosis más rápida o más lenta, según esté clínicamente indicado, a discreción del médico prescriptor.

Dosis olvidadas:

En caso de que se olvide de tomar 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 por más de 7 días, el tratamiento deberá volver a dosificarse en función de la dosis terapéutica.

POSOLÓGIA EN POBLACIONES ESPECIALES:

Pacientes de edad avanzada. Los ensayos clínicos de cannabidiol en el tratamiento de epilepsia (Complejo de Esclerosis Tuberosa, Síndrome de Lennox-Gastaud y Síndrome de Dravet) no contaban con un número suficiente de pacientes mayores de 55 años para determinar alguna diferencia en comparación con los pacientes más jóvenes. En un paciente de edad avanzada se aconseja una dosificación cautelosa, iniciando con dosis inferiores a las indicadas en la posología, porque presentan mayor frecuencia de disminución de la función cardíaca, renal o hepática, otras enfermedades o tratamientos concurrentes.

Insuficiencia renal. Cannabidiol puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave sin requerir ajuste de dosis. No se tienen datos en relación con pacientes con insuficiencia renal terminal. Se desconoce si cannabidiol se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática. Cannabidiol no requiere ajustes de dosis en caso de insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) o moderada (Child-Pugh B) se recomienda una dosis inicial inferior con un ajuste posológico de acuerdo a la Tabla 3. 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.

Tabla 3. Ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada

Insuficiencia hepática	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima recomendada
Moderada	1.25mg/K 2 x día	2.5mg/K 2 x día	5 - 6.5mg/K 2 x día
Grave	0.5mg/K 2 x día	1mg/K 2 x día	2 - 2.5mg/K 2 x día

Población pediátrica. El uso de cannabidiol en menores de 6 meses no es apropiado. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cannabidiol en niños de 6 meses a 2 años porque no se dispone de datos y no es posible realizar ninguna recomendación posológica.

Ajustes de dosis de otros medicamentos utilizados con cannabidiol. Un médico con experiencia en el manejo de las indicaciones terapéuticas deberá valorar un ajuste de dosis de cannabidiol o de los medicamentos concomitantes con el objetivo de gestionar las posibles interacciones medicamentosas.

Contraindicaciones

-Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes del producto, que incluye el aceite de semilla de sésamo. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con CANNAVA CBD10®, se debe suspender el medicamento. En los ensayos clínicos de cannabidiol (CBD) previamente se excluyeron los pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechosa a cualquiera de sus componentes; y durante el ensayo 1 paciente presentó prurito, eritema y angioedema que requirió tratamiento con antihistamínicos.

Elevación de transaminasas mayor al triple del límite superior normal (LSN) y elevación de bilirrubina mayor al doble del LSN.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Lesión hepatocelular

Cannabidiol puede provocar aumento, dosis dependiente, de transaminasas (GOT/GPT), lo cual suele producirse entre los 2 y 18 meses del tratamiento, y en pacientes en tratamiento concomitante con valproato y clobazam, en mayor medida con valproato. En estos casos debe considerarse el ajuste de dosis o la interrupción del valproato o clobazam. Dos tercios de los casos se resolvieron con la interrupción o reducción del cannabidiol o del valproato. Un tercio de los casos, remitió durante el tratamiento continuado con cannabidiol, sin requerir reducción de dosis. Los pacientes con niveles de transaminasas iniciales que excedían el LSN manifestaron unas tasas mayores de aumentos de transaminasas durante el uso de cannabidiol. En algunos pacientes, el efecto sinérgico del valproato tras presentar unos niveles de transaminasas iniciales elevados provocó un mayor riesgo de sufrir aumentos de transaminasas. En un estudio no controlado, con una indicación diferente a la epilepsia, 2 pacientes añosos experimentaron aumento de la fosfatasa alcalina (superior al doble del LSN) y de transaminasas, que se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con cannabidiol. Si un paciente desarrolla signos y síntomas compatibles con una disfunción hepática (por ejemplo, náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura) debe realizarse de inmediato un hepatograma y suspender cannabidiol según se considere oportuno. El tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse en los pacientes que presenten aumento de transaminasas superior a 3 veces el LSN y de bilirrubina superior al doble del LSN. A los pacientes con aumentos continuados de transaminasas superiores a 5 veces el LSN también se les debería interrumpir el tratamiento.

Valoración basal. Una detección temprana de los niveles de transaminasas aumentados puede reducir el riesgo de sufrir un efecto adverso grave. Antes de comenzar el tratamiento con cannabidiol, analizar los niveles séricos de transaminasas (GOT y GPT) y de bilirrubina total. Los pacientes con niveles de transaminasas iniciales aumentados (mayores al triple del LSN) o de bilirrubina (mayor al doble del LSN), deberían someterse a una evaluación antes de iniciar el tratamiento con cannabidiol.

Seguimiento rutinario. Analizar los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina total al 1º, 3º y 6º mes del inicio del tratamiento con cannabidiol y luego de forma periódica a criterio médico.

Seguimiento intensificado. A los pacientes con niveles basales de transaminasas elevados y/o con tratamiento concomitante con valproato se les deberán analizar los niveles de bilirrubina total y las transaminasas en suero cuando transcurran 2 semanas, 1, 2, 3 y 6 meses desde el inicio del tratamiento con cannabidiol, y, tras esto, de manera periódica a criterio del médico tratante. Este seguimiento deberá re iniciarse tras un cambio de dosis de cannabidiol superior a 10 mg/K/día o por las adiciones o cambios de la dosis de medicamentos con toxicidad hepática conocida.

SOMNOLENCIA Y SEDACIÓN

Cannabidiol puede causar somnolencia y sedación, con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y con la terapia combinada con clobazam y otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol. Monitorar los pacientes y aconsejarles que no manejen vehículos ni operen ninguna maquinaria hasta que tengan suficiente experiencia en el uso de cannabidiol para calibrar si afecta de manera negativa o no su capacidad para estas tareas sensibles.

AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE CONVULSIONES

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, podría producirse un aumento de la frecuencia de convulsiones que podría requerir un ajuste de 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 fase III en epilepsia, la frecuencia observada del estatus epiléptico fue similar en los grupos tratados con placebo y con cannabidiol.

IDEAS Y COMPORTAMIENTO DE CARÁCTER SUICIDA

Se ha informado esta reacción en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en varias indicaciones. En un metaanálisis se muestra un pequeño

aumento del riesgo de ideación suicida. Se desconoce el mecanismo que lo acciona, no se excluye la posibilidad de que sea provocado por cannabidiol. Se debe supervisar a los pacientes y plantear un tratamiento adecuado. Advertir a pacientes y cuidadores a realizar la consulta médica correspondiente.

DISMINUCIÓN DE PESO

Cannabidiol puede causar pérdida de peso o una disminución en el aumento de peso. En pacientes con epilepsia, parece estar relacionada con la dosis. En algunos casos, se notificó como efecto adverso. En infantes la hiporexia y pérdida de peso pueden afectar el normal crecimiento, por ello debe controlarse periódicamente si existe una pérdida de peso continuada o la ausencia de ganancia de peso para evaluar la eventual suspensión del tratamiento con cannabidiol.

SÍNDROME DE ABSTINENCIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIÉPILEPTICOS

Como ocurre con la mayoría de los antiépilépticos, cannabidiol se debe retirar gradualmente debido al riesgo de que aumente la frecuencia de convulsiones y un estado epiléptico. Pero si es necesario retirar el medicamento por un acontecimiento adverso grave, se puede considerar la interrupción rápida.

POBLACIONES NO ESTUDIADAS

El programa de desarrollo clínico de Complejo de Esclerosis Tuberosa no incluyó pacientes con problemas cardiovasculares graves.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Inductores de CIP3A4 o CIP2C19

La rifampicina, inductor potente de CIP3A4/2C9 (600 mg, 1 vez al día), reduce las concentraciones en plasma de cannabidiol y 7-OH-CBD (metabolito activo) en un 30 % y 60 % respectivamente pudiendo derivar en una reducción de la eficacia de cannabidiol. La carbamazepina, enzalutamida, mitotano y la hierba de San Juan, administrados de forma concomitante con cannabidiol, también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cannabidiol y de 7-OH-CBD en una cantidad similar. En estos casos puede ser necesario el ajuste de la dosis de cannabidiol.

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 antiépilépticos concomitantes

Las características farmacocinéticas de cannabidiol son complejas y podrían provocar interacciones. Debido a esto, el tratamiento con cannabidiol y/o un medicamento antiépiléptico deberá ajustarse bajo supervisión médica con un seguimiento exhaustivo de eventuales reacciones adversas, considerando siempre el dosaje sérico de los fármacos indicados. Se han evaluado en voluntarios sanos y pacientes con epilepsia las interacciones con clobazam, valproato y estiripentol. Fenitoína y lamotrigina se tratan de acuerdo con 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 cuadruple) de N-desmetil-clobazam (un metabolito activo de clobazam) cuando se combina con cannabidiol, probablemente a través de la mediación de la inhibición de CIP2C19, lo que tiene efectos nulos en los niveles de clobazam. Además, también se observó un aumento de la exposición a 7-OH-CBD, con un aumento del ABC de 47 %. El aumento de los niveles sistémicos de estas sustancias activas podría provocar un aumento de los efectos farmacológicos y reacciones adversas. El uso concomitante de cannabidiol y clobazam aumenta la incidencia de los efectos de somnolencia y sedación en comparación con placebo. Se debe considerar una reducción de clobazam si se experimenta somnolencia o sedación cuando clobazam se administra de forma conjunta con cannabidiol.

Valproato. El uso concomitante de cannabidiol y valproato incrementa la incidencia de diarrea, transaminasas elevadas y disminución del apetito por mecanismos no bien conocidos. Si se producen aumentos de las transaminasas con relevancia clínica, el tratamiento con cannabidiol o con valproato concomitante deberá reducirse o interrumpirse hasta una recuperación a niveles normales de transaminasas.

Estiripentol. En un ensayo con voluntarios sanos, se produjo un aumento en los niveles de estiripentol del 28 % para la C_{max} y 55 % para ABC. Este efecto fue menor en los pacientes (17 % en C_{max} y 30 % en ABC). No se ha estudiado la importancia médica de estos resultados. El paciente deberá someterse a un seguimiento exhaustivo por eventuales reacciones adversas relacionadas.

Fenitoína. In vitro la fenitoína se metaboliza principalmente por CIP2C9, el cual es inhibido por el cannabidiol. No hay estudios clínicos al respecto. La fenitoína sérica podría aumentar cuando se administra con cannabidiol. Ya que la fenitoína cuenta con un índice terapéutico muy estrecho, la combinación con cannabidiol debe iniciarse con cautela y, si surge intolerancia, deberá considerarse una reducción de dosis de fenitoína.

Lamotrigina. La lamotrigina es un sustrato de enzimas UGT, incluida UGT2B7 que es inhibida por el cannabidiol in vitro. No hay estudios clínicos al respecto. Los niveles de lamotrigina pueden ser elevados cuando se administra con cannabidiol. Diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) o inhibidores de calcineurina (tacrolimus). Por las posibles interacciones que pueden causar el aumento de las concentraciones de estos fármacos, deben co administrarse con cannabidiol con precaución. Se recomienda supervisar el nivel sérico de inhibidores de mTOR y calcineurina.

Posibilidad de que cannabidiol afecte a medicamentos

Sustratos de CIP1A2, CIP2B6, CIP2C8, CIP2C9, CIP2C19, UGT1A9, y UGT2B7. Los datos in vivo de 1 dosis en equilibrio estacionario de cannabidiol (750 mg, 2 veces por día) administrado con 1 dosis de cafeína (200 mg), un sustrato sensible de CIP1A2, mostraron un aumento sérico de la cafeína (15 % para C_{max} y 95 % para ABC) en comparación con la administración solitaria de cafeína, indicando que el cannabidiol es un inhibidor débil de CIP1A2. Similar comportamiento se observa con otros sustratos de CIP1A2 (por ej., teofilina, tizanidina) pero se desconoce la importancia clínica consecuente. Datos in vitro predijeron interacciones de cannabidiol con los sustratos de CIP2B6 (por ej., bupropión y efavirenz), UGT1A9 (diflunisal, propofol y fenofibrato), UGT2B7 (gemfibrozilo, morfina y lorazepam), CIP2C8 (repaglinida), CIP2C9 (warfarina) y CIP2C19 (clobazam y omeprazol). Se debería considerar una reducción de dosis para medicamentos concomitantes con un índice terapéutico estrecho que sean sustratos sensibles de CIP2C19, UGT1A9, UGT2B7, CIP2C8, CIP2C9, CIP1A2 y CIP2B6, o en casos de reacciones adversas con un índice terapéutico estrecho. Datos in vitro sugieren que el cannabidiol es un inhibidor reversible de UGT1A9 y UGT2B7 con significancia clínica. El metabolito 7-OH-CBD es inhibidor de UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A6 in vitro. Puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos de UGT cuando cannabidiol se administre de forma concomitante.

Alcohol y depresores del SNC

El uso concomitante de cannabidiol con otros depresores del sistema nervioso central puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

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

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

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

CARCINOGENESIS

No se han realizado estudios adecuados del potencial carcinógeno del cannabidiol.

MUTAGÉNESIS

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

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones diversas, las tasas de reacciones adversas no se pueden comparar entre diferentes ensayos y posiblemente no reflejen la práctica asistencial. La causa más frecuente de interrupción del medicamento fue el aumento de las transaminasas, ocurrió a cualquier nivel de dosis de cannabidiol y fue dosis dependiente. Las otras reacciones adversas más comunes (incidencia mínima del 10% o más en comparación con placebo) fueron: somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fatiga, malestar general y astenia, erupción cutánea, insomnio/trastorno del sueño, e infecciones. La Tabla 4 enumera las reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados con placebo en epilepsia.

Tabla 4: Reacciones adversas en ensayos controlados en pacientes tratados con cannabidiol

Reacciones adversas	Cannabidiol		Placebo
	10m g/K/día N=75%	20m g/K/día N=238%	
Aumento de transaminasas	16	22	3
Disminución del apetito	9	20	9
Diarrea	3	5	1
Disminución de peso	0	4	1
Gastroenteritis	3	3	1
Malestar, dolor abdominal	23	25	8
Somnolencia	3	6	1
Letargo	4	6	2
Fatiga/malestar general/astenia	11	12	4
Insomnio/Trastornos sueño/sueño de m	11	5	4
Irritabilidad/agitación	9	5	2
Agresión, ira	3	5	<1
Hipersecreción de saliva	1	4	<1
Alteración del marcha	3	2	<1
Reacciones adversas	Cannabidiol		Placebo
	10m g/K/día N=75%	20m g/K/día N=238%	
Infección, todas	41	40	31
Infección, vírica	7	11	6
Neumonía	6	5	1
Infección fúngica	1	3	0
Infección, otra	25	21	24
Erupción cutánea	7	13	3
Hipoxia, insuficiencia respiratoria	3	3	1

Disminución de peso

En los ensayos controlados en pacientes con epilepsia, el 16% de los pacientes con cannabidiol presentaron una disminución de peso $\geq 5\%$ respecto a su peso inicial, en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron placebo. La disminución de peso pareció estar relacionada con la dosis de cannabidiol, el 18% de los pacientes que recibieron 20 mg/K/día presentaron una disminución de peso $\geq 5\%$ en comparación con el 9% en los pacientes tratados con 10 mg/K/día. En algunos casos, la disminución de peso se informó como un evento adverso.

Anomalías hematológicas

En ensayos controlados realizados en pacientes con epilepsia, la disminución media de hemoglobina al final del tratamiento respecto al inicio fue de -0.42 g/dl en los pacientes con cannabidiol y de -0.03 g/dl en los pacientes con placebo. No hubo ningún efecto en los índices de glóbulos rojos. El 30% de los pacientes con cannabidiol desarrolló anemia (definida como una concentración normal de hemoglobina al inicio, con un valor informado menor al límite inferior de la normalidad en un momento posterior), frente al 13% de los pacientes con placebo.

Aumentos de los niveles de creatinina

En estudios controlados en adultos sanos y en pacientes con epilepsia, se observó un aumento de aproximadamente el 10% del nivel de creatinina sérica en las 2 semanas siguientes a iniciar cannabidiol y fue reversible en los adultos sanos.

Sobredosificación

Es escasa la experiencia con dosis superiores a la dosis terapéutica. Se han notificado somnolencia y diarrea de leve a moderada en sujetos adultos sanos tratados con una única dosis de 6000 mg; esto equivale a una dosis de más de 85 mg/K para un adulto de 70 K. Estas reacciones adversas se resolvieron tras la finalización del estudio. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a la Sección de toxicología del Hospital de Niños "Héctor Quintana". Dirección: José Hernández 624. CP Y4600EJB. San Salvador de Jujuy. Jujuy. Tel. 03884221288. Fax 03884221291

Presentación

CANNAVA CBD10® es una solución límpida amarilla clara, con sabor a limón, que se presenta en un frasco de plástico PET (polietileno tereftalato) de color ámbar de 100 ml de solución oral.

Cada caja de CANNAVA CBD10® incluye: un frasco de plástico PET color ámbar, con un conjunto tapa-gotero color blanco de polipropileno y una cánula transparente de polipropileno con medidor de dosis grabado.

Condiciones de conservación y almacenamiento

- Mantener el producto entre 15° C a 30° C (59° F a 86° F) en el frasco original, en posición vertical (con la tapa hacia arriba), dentro de su estuche original, hasta la fecha de vencimiento indicada en el estuche y en el rótulo del envase plástico.
- No guardar en la heladera, ni en el congelador o el freezer. No congelar.
- La tapa gotero debe mantenerse bien cerrada, ajustándola después de cada apertura.
- Una vez abierto, el contenido del envase debe utilizarse dentro de los sesenta (60) días de la primera apertura del frasco. Después de este período de tiempo elimine (deseche) el medicamento sin usar.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Provincia de Jujuy.
- Registro Provincial número DC - 001
- Director Técnico: Farm. L.Abraham. MP 304
- Cannava CBD10® no contiene gluten (trigo, cebada ni centeno)
- Cannava SE: La Caridad 320. S.S Jujuy, Jujuy, Argentina
- Elaborado en: Laboratorio Cannava SE. Finca el Pongo. Ruta provincial N°1. N° de lote 570. Jujuy, Argentina

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

CANNAVA CBD10® (cannabidiol) solución oral
Lea esta guía del medicamento antes de empezar a tomar CANNAVA CBD10® y cada vez que reciba una nueva receta médica porque es posible que haya información nueva actualizada. Esta información no sustituye la consulta médica.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre CANNAVA CBD10®?

CANNAVA CBD10® puede causar efectos secundarios graves como los que a continuación se describen:

1. Problemas hepáticos. Por ello es posible que su médico le haga análisis de sangre para revisar el funcionamiento del hígado antes de que comience a tomar CANNAVA CBD10® y en forma periódica durante todo el tratamiento. En algunos casos, puede ser necesario interrumpir su tratamiento con CANNAVA CBD10®. Concurra de inmediato al médico si desarrolla alguno de estos signos y síntomas que pueden estar asociados a enfermedad hepática durante su tratamiento con CANNAVA CBD10®:
 - Pérdida de apetito, náuseas, vómitos
 - Fiebre, sensación de malestar, cansancio inusual
 - Color amarillo de la piel o de la región blanca de los ojos (ictericia)
 - Ocurrimiento o picazón de la piel
 - Oscuramiento inusual de la orina
 - Malestar o dolor en la zona superior derecha del abdomen

2. CANNAVA CBD10® puede causar somnolencia, que puede mejorar con el tiempo. Consumir otros medicamentos (por ej., clobazam) o alcohol en forma concurrente a CANNAVA CBD10® puede aumentar la somnolencia. No maneje vehículos, no opere maquinaria pesada ni haga otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta CANNAVA CBD10®.

3. Como otros medicamentos con efecto antiépiléptico, CANNAVA CBD10® puede causar ideación y conducta suicida en un pequeño número de pacientes (aproximadamente 1 de cada 500 pacientes). Consulte de inmediato al médico si presenta cualquiera de estos síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- Ideas sobre el suicidio o la muerte
- Intento de cometer un suicidio
- Aparición de depresión o empeoramiento de una depresión pre existente
- Aparición de la ansiedad o empeoramiento de una ansiedad pre existente
- Sensación de agitación o nerviosismo
- Crisis de pánico
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Aparición de irritabilidad o empeoramiento de la irritabilidad pre existente
- Comportamiento agresivo, de ira o violencia
- Actuar siguiendo impulsos peligrosos para su integridad física
- Aumento extremo de la actividad y del habla (manía)
- Otros cambios inusuales en el comportamiento o en el estado de ánimo

¿Cómo puedo vigilar los primeros síntomas de la ideación o conducta suicida?

- Preste atención a cualquier cambio, especialmente a cambios repentinos en el estado de ánimo, el comportamiento, los pensamientos o los sentimientos cotidianos.
- Acuda a todas las visitas de control que le indique su médico tratante.

4. No deje de tomar CANNAVA CBD10® sin consultar primero con su médico. Interrumpir de manera repentina esta medicación en personas con epilepsia puede causar en ellas convulsiones con más frecuencia o convulsiones que no cesan (estado epiléptico). Consulte al médico según sea necesario, especialmente si le preocupan sus síntomas.

¿Qué es CANNAVA CBD10®?

CANNAVA CBD10® es un medicamento prescrito, por receta médica archivada. Cada ml (20 gotas) de solución oral contiene:
- Cannabidiol (CBD) 100 mg
- Saborizante de limón 1 mg
- Alcohol benílico 0.003 mg
- Aceite de sésamo refinado c.s.p. 1 ml
- no contiene gluten (trigo, cebada o centeno).

¿Quién no debe tomar CANNAVA CBD10®?

No tome CANNAVA CBD10® si es alérgico al cannabidiol o a algún componente de CANNAVA CBD10®. Consulte toda la lista de componentes de CANNAVA CBD10® en la información adicional (código QR)

Antes de tomar CANNAVA CBD10®, informe a su médico todas sus afecciones médicas, incluido si:

- Padece o padeció depresión, alteraciones del estado de ánimo, conductas o ideas suicidas.
- Tiene problemas de hígado.
- Ha abusado o generado dependencia de medicamentos recetados, drogas ilegales o alcohol.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Informe de inmediato a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con CANNAVA CBD10®.
- Está amamantando o planea amamantar respecto a la mejor forma de alimentar a su bebé mientras toma CANNAVA CBD10®. Se desconoce si CANNAVA CBD10® pasa a la leche materna.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta médica y de venta libre, vitaminas, suplementos a base de hierbas y cualquier producto que contenga cannabis. CANNAVA CBD10® puede afectar al mecanismo de acción de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar el modo de acción de CANNAVA CBD10®. No comience ni deje de tomar otros medicamentos sin consultarlo primero a su médico. Conozca todos los medicamentos que toma. Escriba y actualice un listado de todos ellos para informar a su médico. Informe a su médico si tiene planeado realizar un análisis de detección de cannabis puesto que CANNAVA CBD10® puede afectar los resultados de la prueba. Informe a la persona que le haga el análisis de detección de drogas que está tomando CANNAVA CBD10®.

¿Cómo debo tomar CANNAVA CBD10®?

Lea toda la información del medicamento (código QR) sobre la forma correcta de usar CANNAVA CBD10®.

Tome CANNAVA CBD10® tal y como le haya indicado su médico.

Mida cada dosis de CANNAVA CBD10® con la cánula ("gotero") incorporada a la tapa del frasco, administrando la dosis (o cantidad de gotas) y la frecuencia (el tiempo entre las dosis) indicada por su médico.

Después de cada uso vacíe el producto remanente de la cánula en su frasco. No lavar la cánula con agua u otro producto. Si la cánula tiene agua dentro (o cualquier otro líquido ajeno al producto), podría provocar que el medicamento con aceite adquiera un aspecto turbio y alterar la estabilidad/eficacia medicinal del producto.

¿Qué debe evitar mientras toma CANNAVA CBD10®?

CANNAVA CBD10® puede causarle somnolencia (tendencia al sueño). No maneje vehículos, ni opere maquinaria peligrosa mientras esté con tratamiento de CANNAVA CBD10®.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de CANNAVA CBD10®?

CANNAVA CBD10® puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

Consulte la sección "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre CANNAVA CBD10®?"

Los efectos secundarios más frecuentes de CANNAVA CBD10® incluyen:

- Somnolencia
- Disminución del apetito
- Diarrea
- Aumento del nivel de las enzimas hepáticas
- Sensación de mucho cansancio y debilidad
- Erupción cutánea
- Problemas de sueño
- Infecciones

Estos no son todos los efectos secundarios reportados de CANNAVA CBD10®. Para obtener más información, pregunte a su médico o al farmacéutico. Informe a su médico cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

¿Cómo debo conservar CANNAVA CBD10®?

Conservar CANNAVA CBD10® a temperatura ambiente entre de 15°C a 30°C (59°F y 86°F) en un lugar seco y oscuro, fuera de la luz solar.

Conservar siempre CANNAVA CBD10® en posición vertical.

No congelar.

Mantenga el frasco cerrado.

Use CANNAVA CBD10® dentro de los sesenta (60) días siguientes a abrir el frasco por primera vez. Después de este período de tiempo elimine (deseche) el medicamento sin usar.

MANTENGA CANNAVA CBD10® Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de CANNAVA CBD10®.

Los medicamentos a veces se recetan para otros fines distintos a los indicados en la guía del medicamento. No use CANNAVA CBD10® para una afección no indicada por su médico. No entregue CANNAVA CBD10® a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Podría dañarlos.

INSTRUCCIONES DE USO DE CANNAVA CBD10®

Cannabidiol solución oral

100 mg/ml

Asegúrese de leer, comprender y seguir atentamente estas instrucciones para garantizar la administración correcta de la dosis de la solución oral.

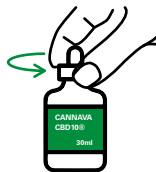
IMPORTANTE:

1. Siga las instrucciones de su médico respecto a la dosis de CANNAVA CBD10® que debe tomar o administrar.
2. Pregunte a su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo tomar o administrar la dosis recetada de CANNAVA CBD10®.
3. Use siempre la cánula para la administración oral de CANNAVA CBD10® para asegurarse de medir la cantidad correcta de CANNAVA CBD10®.
4. No use CANNAVA CBD10® después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en cada frasco.
5. Use CANNAVA CBD10® dentro de los sesenta (60) días siguientes a abrir el frasco por primera vez. Después de los sesenta (60) días, deseche (elimine) de manera segura el CANNAVA CBD10® que no se haya usado.
6. Cada envase contiene:
Una tapa-gotero con una cánula

CANNAVA CBD10® (100 mg/ml)



7. Preparar el frasco para usar CANNAVA CBD10®
- Agitar suavemente el frasco antes de utilizar CANNAVA CBD10®
- Retirar la tapa del frasco (girando la tapa en contra de las agujas del reloj)



8. Preparar la dosis cargando CANNAVA CBD10® en la cánula al presionar la tapa-gotero. Su médico le dirá cuántas gotas de CANNAVA CBD10® debe tomar o administrar.
9. Administrar CANNAVA CBD10®. Colocar la punta de la cánula cargada con CANNAVA CBD10® dentro de la cavidad oral, contra la parte interna de la mejilla, y presionar suavemente la tapa-gotero hasta que se haya administrado la cantidad de gotas de CANNAVA CBD10® que su médico indicó.
10. No dirigir el medicamento hacia la parte posterior de la boca o a la garganta porque podría causar atragantamiento. No dirigir el medicamento hacia la parte sublingual (la región debajo de la lengua) porque podría causar el ingreso del medicamento en dosis altas, y en forma rápida y directa al torrente sanguíneo a través de las venas raninas de la lengua. Evite dañar la cánula (no morder ni lavarla con agua, otros líquidos o sustancias).
11. Limpieza. Devolver el producto CANNAVA CBD10® remanente en la cánula, después de su uso, al frasco. Volver a enroscar herméticamente la tapa-gotero en el frasco girando la tapa hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj).