



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-58160302-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-58160302-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KANBIS / CANNABIDIOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION ORAL, CANNABIDIOL 10 g/100 ml; aprobado por Certificado N° 59.483.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KANBIS / CANNABIDIOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION ORAL, CANNABIDIOL 10 g/100 ml; el nuevo proyecto de rótulo obrante en los documentos: Rótulo primario 30 ml: IF-2022-121599200-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 100 ml: IF-2022-121598915-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 100 ml: IF-2022-121599074-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-121599292-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-121599743-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.483 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-58160302-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.12.12 23:04:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.12 23:04:12 -03:00



Proyecto de Rotulo Primario

KANBIS®

CANNABIDIOL 100mg/ml

Solución oral (gotas)

100 ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ARGENTINA

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.


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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud- Cert. 59.483

Lote:

Vencimiento:


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Bernarda Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA


Cintia Vojera Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-58160302- ELEA PHOENIX - Rotulo primario 100 ml - Certificado N59.483.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.10 17:33:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.10 17:33:44 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Kanbis® Cannabidiol 100 mg/ml Solución oral (gotas)

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta Bajo Receta Archivada

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera. Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos. Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto adverso que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Kanbis® y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Kanbis®.
3. ¿Cómo utilizar Kanbis®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Kanbis®?
5. Conservación de Kanbis®.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Kanbis® y para qué se utiliza?

Kanbis® contiene Cannabidiol, un medicamento que puede usarse para tratar la epilepsia, que es una enfermedad que provoca crisis o convulsiones.

Kanbis® se usa en el marco del tratamiento de las crisis que se producen debido a dos enfermedades raras, el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. Puede usarse en adultos, en adolescentes y en niños a partir de los 2 años.

2. Antes de usar Kanbis®

No debe utilizar Kanbis®:

- Si es alérgico al Cannabidiol o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Si su médico determina que en sus análisis de sangre hay alteraciones del hepatograma.

Tenga cuidado especial con Kanbis®:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Kanbis® o durante el tratamiento si:

- presenta o ha presentado problemas hepáticos, ya que su médico podría necesitar cambiar la dosis de Kanbis® o podría decidir que Kanbis® no es apropiado para usted.

Su médico podría realizarle análisis de sangre para examinar el hígado antes de empezar a tomar este medicamento o durante el tratamiento, ya que Kanbis® puede provocar problemas hepáticos. Si su hígado no funciona de manera adecuada, podría ser necesario interrumpir el tratamiento.

- advierte cambios inusuales en su estado de ánimo o su comportamiento, o si tiene pensamientos que generan intención de autolesionarse y/o hacia el suicidio. **Póngase en contacto con su médico o diríjase a un hospital de inmediato.**
- deja de tomar Kanbis® de forma repentina.
- sufre crisis con mayor frecuencia o sufre una crisis grave mientras toma Kanbis®. **Póngase en contacto con su médico o diríjase a un hospital de inmediato.**

Ante las situaciones anteriores, consulte con su médico antes de tomar Kanbis®.

Kanbis® provoca somnolencia. No conduzca, ni utilice máquinas y no participe en actividades que requieran que esté alerta y que disponga de un control adecuado de su cuerpo, como andar en bicicleta, hasta que sepa cómo le afecta Kanbis®.

Niños y adolescentes

Kanbis® no debe administrarse en niños menores de 2 años, ya que no se dispone de información sobre el uso en niños menores a esta edad.

Uso de Kanbis® con otros medicamentos

Consulte con su médico o con un farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o deberá tomar otro medicamento simultáneamente con Kanbis®, incluso los adquiridos sin receta.

Tomar Kanbis® con otros medicamentos determinados puede provocar efectos adversos, puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos o puede afectar al funcionamiento de Kanbis®. No empiece o interrumpa su tratamiento con otros medicamentos sin consultárselo a su médico o farmacéutico.

Indique a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que podría ser necesario ajustar su dosis:

- otros medicamentos para la epilepsia, como carbamazepina, clobazam, lamotrigina, lorazepam, midazolam, fenitoína, estiripentol y valproato que se usen para tratar las crisis;
- medicamentos utilizados para tratar el reflujo gastroesofágico (ardor de estómago o regurgitación ácida), como omeprazol;
- mitotano (medicamento utilizado para tratar tumores situados en la glándula suprarrenal);
- morfina (medicamentos utilizados para tratar el dolor);
- efavirenz (medicamento utilizado para tratar el VIH/SIDA);
- teofilina (medicamento utilizado para tratar el asma);
- cafeína;
- propofol (anestésico usado para las personas sometidas a cirugía);
- simvastatina, fenofibrato, gemfibrozilo (medicamentos utilizados para reducir el colesterol/lípidos);
- enzalutamida (medicamento utilizado para tratar el cáncer de próstata);
- bupropión (medicamento utilizado para dejar de fumar o tratar la obesidad);
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento de fitoterapia utilizado para tratar problemas del estado de ánimo;

- medicamentos para tratar infecciones bacterianas, como rifampicina, claritromicina y eritromicina;
- disulfiram (medicamento utilizado para tratar el alcoholismo crónico).

Si ingresa en un hospital, informe a su médico que está tomando Kanbis®.

Uso de Kanbis® con alimentos

Tome siempre Kanbis® de acuerdo con las instrucciones provistas por su médico y de forma consistente con o sin alimentos, incluidas las comidas cetógenas (como las dietas cetogénicas).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizar Kanbis® durante el embarazo a menos que el médico decida que los beneficios superan los posibles riesgos.

No debe utilizar Kanbis® si está dando el pecho o planea darlo, ya que es posible que Kanbis® esté presente en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Consulte a su médico sobre la conducción, el uso de máquinas o cuando los niños realicen actividades como montar en bicicleta u otros deportes, ya que podría sentir somnolencia tras tomar el medicamento.

No conduzca, no use maquinaria y no participe en actividades que requieran que esté alerta y que disponga de un control adecuado de su cuerpo hasta que se determine que su capacidad para realizar dichas actividades no se ve afectada.

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

3. ¿Cómo utilizar Kanbis®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Kanbis® es una solución oral (un líquido que debe ingerirse). Su médico le indicará qué cantidad de Kanbis® (mililitros) debe tomar y cuántas veces al día debe tomarlo. Su médico calculará la dosis de acuerdo con su peso corporal. Podría empezar el tratamiento con una dosis baja que su médico aumentará de forma gradual con el tiempo. Póngase en contacto con su médico si no está seguro de su dosis o si cree que podría necesitar que esta se modifique.

Tomar Kanbis® con alimentos puede aumentar la cantidad de medicamento que asimila su cuerpo. Debe intentar, en la medida de lo posible, tomar Kanbis® de forma constante con o sin alimentos, y de acuerdo con su rutina diaria para que consiga el mismo efecto cada vez.

Indique a su médico si tiene problemas hepáticos, ya que podría ser necesario que su médico ajustase la dosis.

No reduzca la dosis ni interrumpa el tratamiento de este medicamento a no ser que se lo indique su médico.

Se recomienda medir y administrar la dosis prescrita con precisión. NO UTILIZAR una cuchara doméstica ya que NO ES un dispositivo de medición adecuado.

Tome siempre Kanbis® tal y como le ha indicado su médico.

Instrucciones para el uso por vía oral de Kanbis®

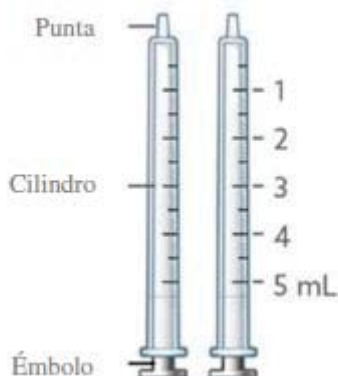
Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones cuidadosamente para garantizar la dosificación adecuada de la solución oral (gotas).

Importante:

- Siga las instrucciones de su médico para la dosis de Kanbis® que debe tomar o administrar.
- Pregúntele a su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo preparar, tomar o administrar la dosis prescrita de Kanbis®.
- Siempre utilice una jeringa para administración oral para asegurarse de medir la cantidad correcta de Kanbis® a tomar o administrar.
- Antes de abrir el frasco, verifique la fecha de vencimiento en el estuche y en el frasco y NO utilice Kanbis® después de esa fecha de vencimiento.
- Anote la fecha de apertura del frasco y NO utilice Kanbis® después 30 días de abierto por primera vez.

El envase contiene los siguientes elementos:

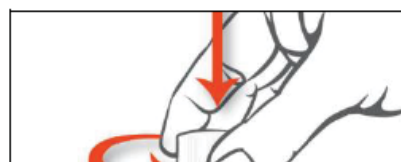
- Frasco de solución oral (gotas) de Kanbis®.
- Una bolsa de plástico con una jeringa reutilizable de 1 ml para administración oral y un adaptador para el frasco.
- Una bolsa de plástico con una jeringa reutilizable de 5 ml para administración oral.
- Una tapa gotero.



Si se le pierde o daña una jeringa o no puede leer las marcas, use otra jeringa nueva de igual graduación.

Prepare el frasco para usar Kanbis® por primera vez

- 1) Retire la tapa de seguridad a prueba de niños del frasco presionándola hacia abajo mientras lo gira hacia la izquierda (en contra de las agujas del reloj).



- 2) Introduzca el adaptador para el frasco con firmeza en el cuello del frasco y asegúrese de que el adaptador para el frasco está insertado por completo. El adaptador podría salirse si no se inserta por completo.



Prepare la dosis

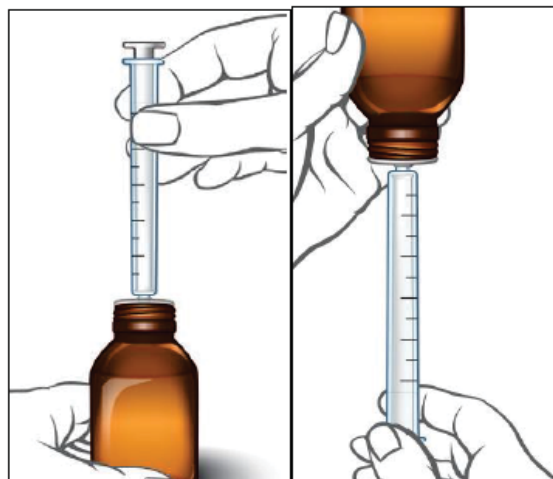
Su médico le indicará la dosis de Kanbis® que debe utilizar.

- 3) Use esta tabla para medir la dosis total de Kanbis® a administrar.

Dosis	Cómo medir
≤ 1 ml	Utilizar la jeringa para administración oral de 1 ml
1 ml - 5 ml	Use la jeringa para administración oral de 5 ml 1 vez

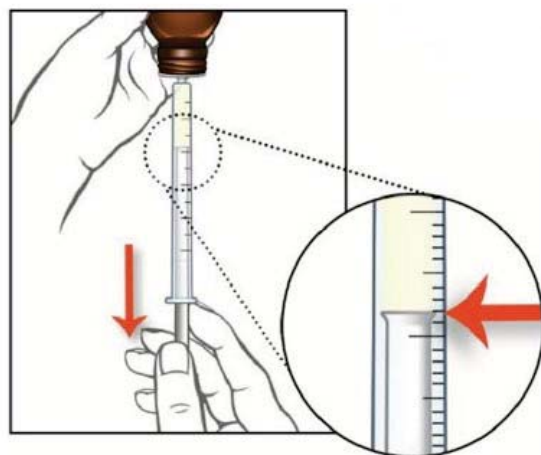
> 5 ml	Use la jeringa para administración oral de 5 ml más de una vez
--------	--

- 4) Empuje el émbolo hasta el tope e introduzca la punta de la jeringa para administración oral por completo en el adaptador colocado en el frasco. Con la jeringa colocada, dé vuelta el frasco.



- 5) Tire lentamente del émbolo de la jeringa para administración oral para extraer la dosis necesaria de Kanbis®.

Alinee el extremo del émbolo con la marca correspondiente a su dosis de Kanbis®, como se muestra en la imagen de al lado.

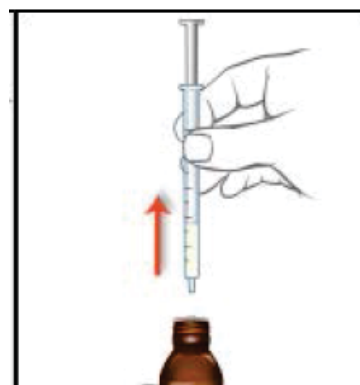


Si hubiera alguna burbuja de aire dentro de la jeringa para administración oral, mantenga el frasco boca abajo y empuje el émbolo de forma que todo el líquido vuelva a entrar en el frasco. Repita el paso 5 hasta que las burbujas de aire hayan desaparecido.

- 6) Cuando haya medido la dosis correcta de Kanbis®, deje la jeringa para administración oral en el adaptador para el frasco y ponga el frasco boca arriba.



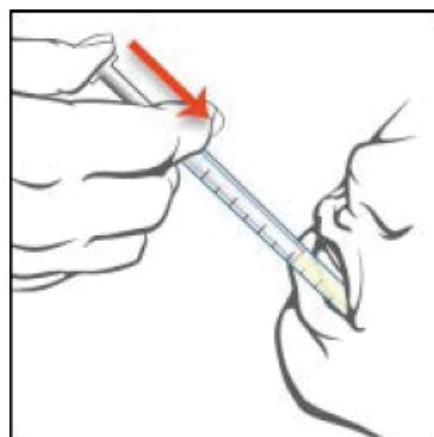
- 7) Retire con cuidado la jeringa del adaptador para el frasco.



Administre Kanbis®

- 8) Coloque la punta de la jeringa para administración oral contra la parte interna de la mejilla y presione el émbolo con suavidad hasta que se haya administrado todo el medicamento de la jeringa. No empuje el émbolo con fuerza ni dirija el medicamento hacia la parte posterior de la boca o la garganta.

Si la dosis que le ha indicado su médico es superior a 5 ml, repita los pasos comprendidos entre los números 4 y 8 hasta completar la dosis.



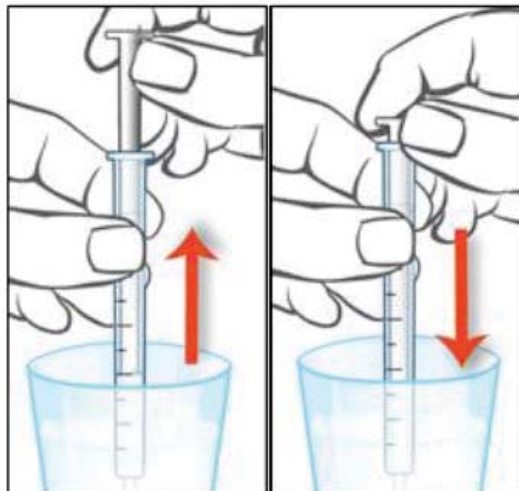
Limpeza

- 9) Vuelva a colocar la tapa de seguridad en el frasco con firmeza girándolo hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj).

No retire el adaptador para el frasco. La tapa encajará sobre él.

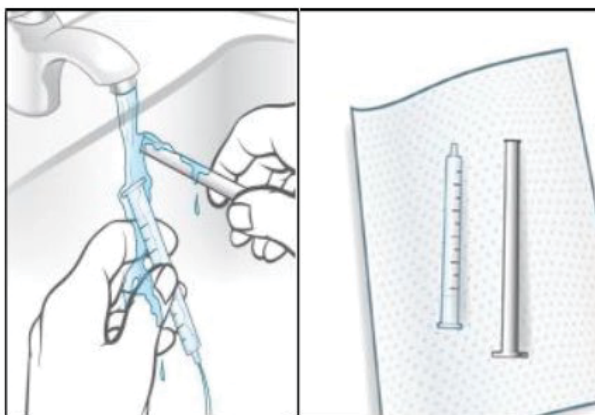


- 10) Llene un vaso con agua tibia con jabón y limpie la jeringa para administración oral extrayendo y expulsando el agua de la jeringa con el émbolo.



- 11) Retire el émbolo del cilindro de la jeringa para administración oral y enjuague ambas partes con agua corriente. No introduzca la jeringa en el lavavajillas.

Sacuda los restos de agua del cilindro de la jeringa y del émbolo y deje que se sequen al aire hasta su próximo uso. Asegúrese de que la jeringa para administración oral esté completamente seca antes de su próximo uso.



Si la jeringa no está totalmente seca, puede utilizar la jeringa de repuesto que se incluye en el envase.

Si la jeringa tiene agua dentro, podría provocar que la solución del frasco adquiera un aspecto turbio. Esto no cambia la seguridad y cómo funciona el medicamento. Siga utilizando el medicamento de la forma habitual.

No deseche la jeringa para administración oral.

Dosificación de Kanbis®

La dosis inicial recomendada de Kanbis® es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana.

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

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

Los aumentos de dosis superiores a los 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 20 mg/kg/día, debe realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que plantea a cada persona y de acuerdo con el programa de supervisión completo.

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

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

Relación de la dosis calculada con mililitros y gotas:

100 mg	1 mililitro	20 gotas
--------	-------------	----------

Duración del tratamiento con Kanbis®

No reduzca la dosis ni interrumpa el tratamiento con Kanbis® sin antes consultarlo con su médico. El médico le explicará cómo interrumpir el tratamiento con Kanbis® de forma gradual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Kanbis®

Si olvidó tomar una dosis, no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis cuando la tenga programada. Si olvida varias dosis, consulte a su médico sobre qué dosis debería tomar.

Si toma más Kanbis® del que debe (sobredosis)

Si ha tomado más cantidad de Kanbis®, o si otra persona ha tomado su medicamento, **consulte a su médico inmediatamente**. Puede necesitar atención médica. Si ha de visitar a un médico o ir al hospital más próximo, lleve consigo el envase.

Entre los signos que indican haber tomado más Kanbis® del debido se encuentran la diarrea y la somnolencia.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777,
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Kanbis®?

Al igual que todos los medicamentos, Kanbis® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden resultar **muy graves**:

- en pacientes tratados con Cannabidiol se ha informado de niveles elevados de enzimas hepáticas (aumentos de las transaminasas) observados en los análisis de sangre, lo que puede ser un signo de lesión hepática.
- las personas que toman este medicamento pueden tener pensamientos que las muevan a autolesionarse o hacia el suicidio. Si experimenta estos pensamientos en algún momento, póngase en contacto con su médico.

Podría experimentar los siguientes efectos adversos con este medicamento. Indique a su médico si advierte alguno de los siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- somnolencia
- disminución del apetito
- diarrea
- fiebre
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)
- cansancio, sensación de malestar
- náuseas, vómitos
- oscurecimiento inusual de la orina
- dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas):

- falta de energía
- resfriado, dolor de garganta
- infección de las vías respiratorias (neumonía, bronquitis)
- aumentos de los niveles de enzimas hepáticas de acuerdo con los análisis de sangre (que puede ser un signo de daño hepático)
- temblor corporal o de partes del cuerpo
- presentar mal carácter (irritable, agresivo)
- dificultad para respirar
- tos
- erupción cutánea
- aumento del apetito, pérdida de peso

- babeo
- infección urinaria
- nerviosismo
- comportamiento anormal

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de Farmacovigilancia ANMAT. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kanbis®

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica

Conservar siempre en su envase original en posición vertical. No exponer en forma directa a la luz. No refrigerar o congelar. Mantenga la tapa a prueba de niños bien cerrada. Utilizar Kanbis® dentro de los 90 días de abierto el frasco por primera vez. Eliminar (desechar) la solución sin utilizar después de los 90 días.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kanbis®

Cada ml de solución oral (gotas) contiene 100 mg de Cannabidiol.

Principio activo: Cannabidiol 100 mg.

Principios inactivos: sucralosa, sabor naranja, sabor frutilla, alcohol etílico absoluto, butilhidroxitolueno, aceite de sésamo puro.

Presentaciones de Kanbis®

Kanbis® 100mg/ml: envase conteniendo 30ml, 100ml.

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

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

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

Preguntas frecuentes

P: ¿Qué sucede si hay burbujas de aire en la jeringa de administración oral?

R: Empuje el líquido nuevamente dentro del frasco y repita el paso 5 hasta que las burbujas de aire hayan desaparecido.

P: ¿Qué debo hacer si el líquido en el frasco se ha vuelto turbio?

R: El líquido en el frasco puede volverse turbio si entra agua en el frasco. Evitar ingreso de agua en el envase. Esto no cambia la seguridad o qué tan bien funciona el medicamento. Continúe usando el líquido turbio según lo prescrito por su médico. Siempre asegúrese de que la jeringa de administración oral esté completamente seca antes de cada uso.

P: ¿Qué debo hacer si la jeringa de administración oral no está completamente seca antes de usarla?

R: Si la jeringa de administración oral no está completamente seca, puede separar el émbolo del cilindro, sacudir las 2 (dos) partes para eliminar el agua y secarlo suavemente con ayuda de un papel tisú; o puede utilizar otra jeringa seca de igual graduación.

“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: XXXXX

Directora Técnica: Laura A. B. Hernandez – Farmacêutica.

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

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

Última revisión: mes/año



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-58160302- ELEA PHOENIX - Inf pacientes - Certificado N59.483.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.10 17:35:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.10 17:35:25 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO Información para prescribir

Kanbis® Cannabidiol 100 mg/ml Solución oral (gotas)

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada ml de solución oral (gotas) de **Kanbis®** contiene: Cannabidiol 100mg.
Excipientes: sucralosa, sabor naranja, sabor frutilla, alcohol etílico absoluto, butilhidroxitolueno, aceite de sésamo puro.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Antiepiléptico.

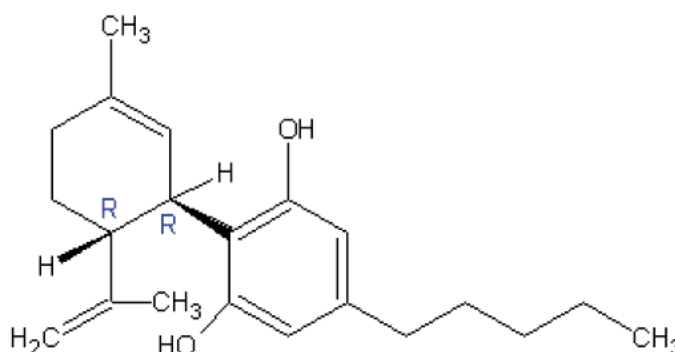
Código ATC: N03AX24

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

El nombre químico de Cannabidiol es 2 – [(1R, 6R) -3-metil-6-prop-1-en-2-ylciclohex-2 -en-1-il] -5-pentilbenceno-1,3-diol. La fórmula empírica es $C_{21}H_{30}O_2$ y su peso molecular es de 314.46. Su estructura química es:



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

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos precisos por los que el Cannabidiol ejerce sus efectos anticonvulsivos en humanos. El Cannabidiol no ejerce su efecto anticonvulsivo mediante la interacción con los receptores 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 vaniloide I (TRPV1), además de la modulación de las señales mediadas por adenosinas mediante la inhibición de la recaptación celular de adenosinas a través del transportador equilibrador de nucleósidos 1 (ENT-1).

Farmacocinética

Absorción

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

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

Efecto de la comida

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Metabolismo

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

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

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

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

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Estudios de interacciones con medicamentos

Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas

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

Los datos *in vitro* sugieren que Cannabidiol es un inhibidor de la actividad de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 y UGT2B7 mediando actividad en concentraciones clínicas relevantes. El metabolito 7-carboxy-Cannabidiol (7-COOH-CBD) es un inhibidor de la actividad de UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A6 *in vitro* en concentraciones clínicas relevantes.

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

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

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

Evaluación in vivo de interacciones de medicamentos

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

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

Interacciones de medicamentos entre Cannabidiol y drogas antiepilépticas concomitantes

Droga antiepiléptica concomitantes	Influencia de drogas antiepilépticas en Cannabidiol	Influencia de Cannabidiol en drogas antiepilépticas
Clobazam	Sin efecto en los niveles de Cannabidiol.	Sin efecto en los niveles de clobazam.

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

^aAumento medio del 47% en ABC y del 73% en la concentración máxima. ^b Según la concentración máxima y el ABC.

*VS = voluntarios sanos

Efecto de Cannabidiol en Midazolam

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Evaluaciones a realizar antes de iniciar el tratamiento con Kanbis®

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

Posología

Kanbis® debe ser administrado por vía oral.

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

La dosis inicial recomendada de Kanbis® es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis puede aumentarse a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, cada dosis puede aumentarse en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día). Para los pacientes en los que se justifica un incremento de dosis más rápido, de 10 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, la dosis puede aumentarse no más frecuentemente que cada dos días. Los aumentos de dosis superiores a los 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 20 mg/kg/día, debe realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el

beneficio que plantea a cada persona y de acuerdo con el programa de supervisión completo.

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

La solución oral (gotas) de Kanbis® contiene 100 mg de Cannabidiol cada 1 mililitro. Dentro del envase se encuentra una tapa gotero que administra en 20 gotas 1 mililitro del principio activo.

Relación de la dosis calculada con mililitros y gotas:

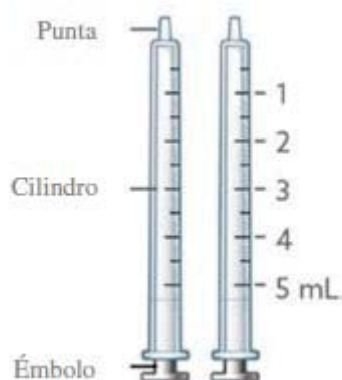
100 mg	1 mililitro	20 gotas
--------	-------------	----------

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

Instrucciones para el uso por vía oral de Kanbis®

El envase contiene los siguientes elementos:

- Frasco de solución oral (gotas) de Kanbis®.
- Una bolsa de plástico con una jeringa reutilizable de 1 ml para administración oral y un adaptador para el frasco.
- Una bolsa de plástico con una jeringa reutilizable de 5 ml para administración oral.
- Una tapa gotero..



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

Preparación del frasco para utilizar Kanbis® por primera vez

- 1) Retirar la tapa de seguridad a prueba de niños del frasco presionándola hacia abajo mientras lo gira hacia la izquierda (en contra de las agujas del reloj).



- 2) Introducir el adaptador para el frasco con firmeza en el cuello del frasco y asegurar que el adaptador para el frasco está insertado por completo. El adaptador podría salirse si no se inserta por completo.

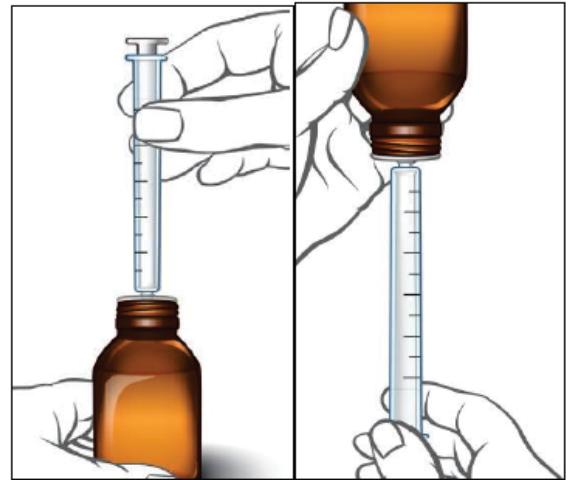


Preparación de la dosis

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

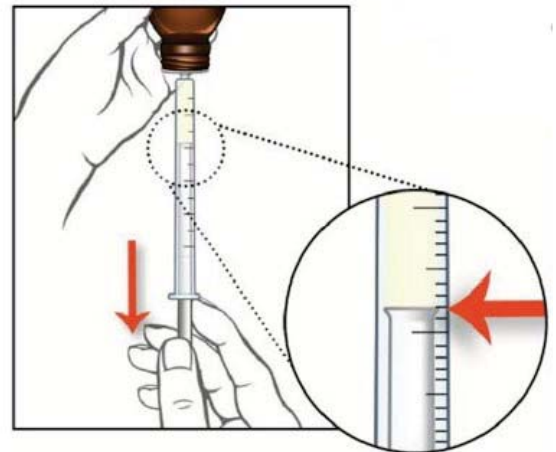
Dosis	Cómo se mide
≤ 1 ml	Utilizar la jeringa para administración oral de 1 ml
1 ml - 5 ml	Utilizar la jeringa para administración oral de 5 ml 1 vez
> 5 ml	Utilizar la jeringa para administración oral de 5 ml más de una vez

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



- 5) Tirar lentamente del émbolo de la jeringa para administración oral para extraer la dosis necesaria de Kanbis®.

Alinear el extremo del émbolo con la marca correspondiente a la dosis indicada de Kanbis®, como se muestra en la imagen de al lado.



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

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

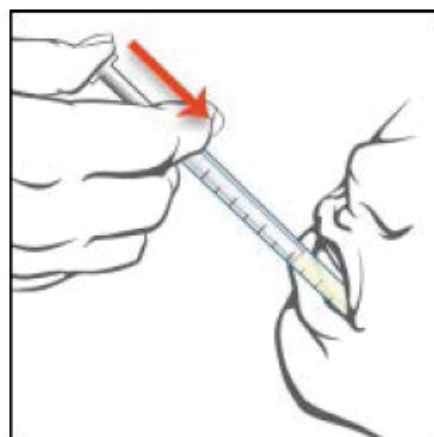


- 7) Retirar con cuidado la jeringa del adaptador para el frasco.



Administración de Kanbis®

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



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

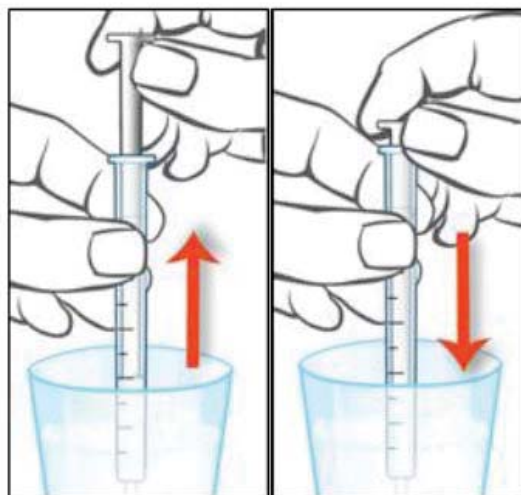
Limpieza

- 9) Volver a colocar la tapa de seguridad a prueba de niños en el frasco con firmeza girándolo hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj).

No retirar el adaptador para el frasco. La tapa encajará sobre él.

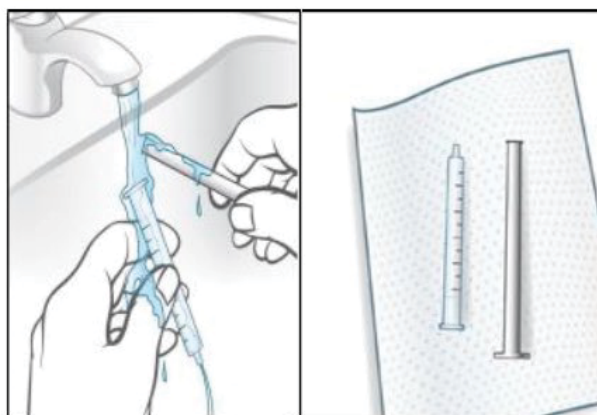


10) Llenar un vaso con agua tibia con jabón y limpiar la jeringa para administración oral extrayendo y expulsando el agua de la jeringa con el émbolo.



11) Retirar el émbolo del cilindro de la jeringa para administración oral y enjuagar ambas partes con agua corriente. No introducir la jeringa en el lavavajillas.

Sacudir los restos de agua del cilindro de la jeringa y del émbolo y dejar que se sequen al aire hasta su próximo uso. Asegurar que la jeringa para administración oral esté completamente seca antes de su próximo uso.



Si la jeringa no está totalmente seca, se puede utilizar la jeringa de repuesto que se incluye en el envase.

Si la jeringa tiene agua dentro, podría provocar que la solución del frasco adquiera un aspecto turbio. Esto no cambia la seguridad y cómo funciona el medicamento. Se puede seguir utilizando el medicamento de la forma habitual.

No se debe desechar la jeringa para administración oral.

Discontinuación

Si el tratamiento con Kanbis® debe interrumpirse, la dosis se debe reducir de forma gradual. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la

interrupción abrupta cuando sea posible, para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de crisis y el estado epiléptico. En los ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento con Cannabidiol se consiguió reduciendo la dosis en aproximadamente un 10% al día durante 10 días. En función de las indicaciones médicas, puede requerirse realizar una disminución de la dosis más rápida o más lenta, a discreción del médico prescriptor.

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (desde los 65 años)

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Insuficiencia hepática	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima recomendada
Leve	2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)	10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día)
Moderada	1,25 mg/kg dos veces al día (2,5 mg/kg/día)	2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)
Grave	0,5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día)	1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día)	2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día)*

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

Población pediátrica

El uso de Cannabidiol en niños con una edad inferior a los 6 meses no es apropiado. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Cannabidiol en niños de 6 meses a 2 años. No se dispone de datos.

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Lesión hepatocelular

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

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

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

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

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

Factores de riesgo para la elevación de transaminasas

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

Dosis

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

Elevaciones basales de transaminasas

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

Monitoreo

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

Antes de comenzar el tratamiento con Cannabidiol, controlar las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las concentraciones séricas de transaminasas y de bilirrubina total deben obtenerse a 1 mes, 3 meses y 6 meses

después del inicio del tratamiento con Cannabidiol, y periódicamente a partir de entonces o según esté clínicamente indicado.

Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también se deben obtener dentro de 1 mes después de los cambios en la dosis de Cannabidiol por arriba de 10 mg/kg/día y la adición o cambios en medicamentos que se sabe que afectan el hígado.

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

Si un paciente desarrolla signos y síntomas que sugieran que sufre una disfunción hepática (p.ej. náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), debe realizarse una medición inmediata de las transaminasas séricas y de los niveles de bilirrubina total e interrumpir o suspender el tratamiento con Cannabidiol, según se considere oportuno. El tratamiento con Cannabidiol debe suspenderse en los pacientes que presenten aumentos de los niveles de transaminasas superiores al triple del LSN y de los niveles de bilirrubina superiores al doble del LSN. A los pacientes con elevaciones sostenidas de transaminasas de más de 5 veces el LSN también se les debería interrumpir el tratamiento. Los pacientes con aumentos prolongados de las transaminasas séricas deberían ser evaluados por otras posibles causas. Debe considerarse la posibilidad de realizar ajustes de la dosis de los medicamentos administrados de forma conjunta de los que se sepa que afectan al hígado (p. ej., valproato y clobazam).

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

Somnolencia y sedación

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

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

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

Letargo

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

Neumonía

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

Aumento de la frecuencia de convulsiones

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

Comportamiento e ideación suicida

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

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

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y complementaria) de 11 DAE diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a una de las DAE tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de suicidio, pensamiento o comportamiento en comparación con pacientes asignados al azar a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta o ideación suicida entre 27863 pacientes tratados con DAE fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con drogas en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir una conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con DAE se observó tan pronto como 1 semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con DAE y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los

ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas más allá de las 24 semanas.

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

Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de drogas antiepilépticas en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes con placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes con drogas con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con drogas/incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: pacientes con drogas adicionales con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrica	5.7	8.5	1.5	2.9
Otra	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

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

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Interrupción del tratamiento de medicamentos antiepilépticos

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

Impacto en el desarrollo cognitivo

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

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

Contenido de etanol

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

No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

Interacciones

Efecto de otras drogas con Cannabidiol

Inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 o CYP2C19: Cannabidiol es metabolizado por CYP3A4 y CYP2C19. Por lo tanto, la administración conjunta con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 aumentará las concentraciones plasmáticas de Cannabidiol, lo que puede generar un mayor riesgo de reacciones adversas. Considere una reducción en la dosis de Cannabidiol cuando se coadministra con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19.

Inductores potentes de CYP3A4 o CYP2C19: los inductores potentes de CYP3A4, como la carbamazepina, la enzalutamida, el mitotano y la hierba de San Juan, o los inductores potentes de CYP2C19, como la rifampicina, administrados de forma concomitante con Cannabidiol puede reducir las concentraciones en plasma de Cannabidiol, lo que puede disminuir la eficacia de Cannabidiol.

Considere un aumento en la dosis de Cannabidiol (según la respuesta clínica y la tolerabilidad) cuando se coadministra con un inductor CYP3A4 o CYP2C19 fuerte.

Efecto de Cannabidiol con otras drogas

Sustratos UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19: los datos *in vitro* predicen interacciones farmacológicas con sustratos de CYP1A2 (p. Ej., Teofilina, cafeína), sustratos de CYP2B6 (p. Ej., Bupropión, efavirenz), uridina 5 'difosfoglucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9) (p. Ej., Diflunisal, propofol, fenofibrato), y UGT2B7 (p. Ej., Gemfibrozilo, lamotrigina, morfina, lorazepam) cuando se coadministra con Cannabidiol. También se predice que la administración conjunta de Cannabidiol causa interacciones clínicamente significativas con sustratos CYP2C8 y CYP2C9 (por ejemplo, fenitoína). Debido a la posible inhibición de la actividad enzimática, considere una

reducción en la dosis de sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 y CYP2C9, según sea clínicamente apropiado, si se experimentan reacciones adversas cuando se administra concomitantemente con Cannabidiol.

Debido al potencial tanto para la inducción como para la inhibición de la actividad de la enzima, considerar ajustar la dosis de sustratos de CYP1A2 y CYP2B6, según sea clínicamente apropiado.

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

Tratamientos con medicamentos antiepilépticos concomitantes

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

La posibilidad de que se produzcan interacciones entre medicamentos con otros medicamentos antiepilépticos concomitantes se ha evaluado en voluntarios sanos y pacientes con epilepsia en los casos del clobazam, el valproato y el estiripentol. 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: la administración conjunta de Cannabidiol produce un aumento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de N-desmetilclobazam, el metabolito activo de clobazam (un sustrato de CYP2C19) como así también un aumento de la exposición a 7-hidroxi-cannabidiol (metabolito activo de Cannabidiol). Esto puede aumentar los efectos farmacológicos y la incidencia de reacciones adversas. El uso concomitante de Cannabidiol y clobazam aumenta la incidencia de somnolencia y sedación en comparación con el placebo. Se debe considerar una reducción de la dosis de clobazam si se experimentan reacciones adversas que se sabe que ocurren con clobazam cuando se administra conjuntamente con Cannabidiol.

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

Estiripentol: cuando Cannabidiol se combinó con estiripentol se produjo un leve aumento en los niveles de estiripentol del 28% para $C_{m\acute{a}x}$ y del 55% para ABC. La relevancia clínica de esto se desconoce, sin embargo se sugiere monitorear de cerca a estos pacientes por posibles reacciones adversas.

Fenitoína: la exposición a la fenitoína podría aumentar cuando se administra de forma conjunta con Cannabidiol, ya que la fenitoína es metabolizada en gran medida mediante CYP2C9, que queda inhibido por el Cannabidiol *in vitro*. No se ha realizado ningún estudio clínico en el que se investigue de manera formal esta interacción. La 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: lamotrigina es un sustrato de enzimas de UGT, incluida UGT2B7, que queda inhibida por Cannabidiol *in vitro*. No se ha realizado ningún estudio clínico en el que se investigue de manera formal esta interacción. Los niveles de lamotrigina pueden ser elevados cuando esta se administra de manera conjunta con Cannabidiol.

Depresores del SNC y alcohol

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

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

Fertilidad

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

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cannabidiol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, ya que 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.

Dependencia

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

Abuso

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

^aTérminos agrupados: **neumonía**: neumonía, neumonía por VRS, mycoplasma pneumoniae, neumonía adenoviral, neumonía vírica, neumonía por aspiración; **somnolencia**: somnolencia, sedación.

Lesión hepatocelular

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

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

Factores de riesgo de lesión hepatocelular:

- *Tratamientos concomitantes con valproato o clobazam:* En los pacientes sometidos a un tratamiento con Cannabidiol, la incidencia de aumentos de ALT superiores al triple del LSN fue del 23% en pacientes tratados de forma concomitante con valproato y clobazam, del 17% en pacientes tratados de forma concomitante con valproato (sin clobazam), del 3% en pacientes tratados de forma concomitante con clobazam (sin valproato), y del 2% en pacientes que no recibieron tratamiento con ninguno de estos dos medicamentos.
- *Dosis:* Se informó de aumentos de los niveles de ALT superiores al triple del LSN en el 16% de los pacientes tratados con 20 mg/kg/día de Cannabidiol, en comparación con el 3% en los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de Cannabidiol.
- *Niveles iniciales elevados de transaminasas:* En los ensayos controlados realizados a pacientes tratados con 20 mg/kg/día de Cannabidiol, la frecuencia de los aumentos de ALT relacionados con el tratamiento superiores al triple del LSN fue del 31% (el 84% de estos tomaban valproato) en los casos en los que ALT era superior al LSN de forma inicial, en comparación con el 12% (el 89% de estos tomaban valproato) en los casos en los que ALT entraba dentro del intervalo normal en la fase inicial. El 5% (todos tomaban valproato) de los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de Cannabidiol experimentaron aumentos de ALT superiores al triple del LSN en los casos en los que ALT era superior al LSN de forma inicial, en comparación con el 3% de los pacientes (todos tomaban valproato) en los casos en los que ALT entraba dentro del intervalo normal en la fase inicial.

Somnolencia y sedación

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

Disminución de peso

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

Alteraciones hematológicas

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

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

Aumentos de la creatinina

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

Conductas Agresivas

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

Retención urinaria

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

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de

reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En el evento de una sobredosis, se debe observar al paciente y se le debe administrar un tratamiento sintomático correspondiente, incluyendo el monitoreo de signos vitales. "Aún no se han reportado casos en donde haya habido sobredosis no tratada".

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

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

Hospital "Dr. A. Posadas" Tel: (011) 4654-6648/4658-7777,

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

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

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

PRESENTACIÓN/ES

Kanbis® 100mg/ml: envases conteniendo 30ml, 100ml.

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

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

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

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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:XXXX

Directora Técnica: Laura A. B. Hernandez – Farmacéutica.

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

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

Última revisión: mes/año.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-58160302- ELEA PHOENIX - Prospectos - Certificado N59.483

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.10 17:34:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.10 17:34:28 -03:00



Proyecto de Rotulo Primario

KANBIS®

CANNABIDIOL 100mg/ml

Solución oral (gotas)

30 ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ARGENTINA


CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.


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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud- Cert. 59.483

Lote:

Vencimiento:


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Bernarda Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-58160302- ELEA PHOENIX - Rotulo primario 30 ml - Certificado N59.483.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.10 17:34:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.10 17:34:16 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO
Kanbis®

Cannabidiol 100 mg/ml

Solución oral (gotas)

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada ml de solución oral (gotas) de **Kanbis®** contiene: Cannabidiol 100mg.
Excipientes: sucralosa, sabor naranja, sabor frutilla, alcohol etílico absoluto, butilhidroxitolueno, aceite de sésamo puro
Este medicamento contiene alcohol etílico absoluto (7.9% p/v).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.
Conservar siempre en su envase original. No exponer en forma directa a la luz. Utilizar Kanbis® dentro de los 90 días de abierto el frasco por primera vez. Eliminar (desechar) la solución sin utilizar después de los 90 días.

PRESENTACIÓN

Kanbis® 100mg/ml: Envase conteniendo 30ml, 100ml.
El envase contiene dos jeringas reutilizables para administración oral (una de 1 ml y otra de 5 ml), un adaptador para el frasco y una tapa gotero.


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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 59.483
Directora Técnica: Laura A. B. Hernandez – Farmacéutico.
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

Lote

Vencimiento


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Mónica Beatriz Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-58160302- ELEA PHOENIX - Rotulo secundario 100 ml - Certificado N59.483

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.10 17:34:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.10 17:34:05 -03:00