



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-78765659-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-78765659-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 ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CONVUPIDIOL / CANNABIDIOL, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN ORAL / CANNABIDIOL 100 mg/ml; aprobada por Certificado N° 59.304.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 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 ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CONVUPIDIOL / CANNABIDIOL, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN ORAL / CANNABIDIOL 100 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-53239345-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-53239374-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.304, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-78765659-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.05.23 17:06:19 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.23 17:06:23 -03:00

## Proyecto de Proyecto de Información para Prescripción

### Convupidiol

### Solución Oral

### Cannabidiol 100 mg/ml

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada ml de Solución Oral contiene:

Cannabidiol	100,00	mg
Sabor Vainilla	0,46	mg
Aceite de Semilla de sésamo c.s.p.	1,00	ml
Nitrógeno	1,1	mg

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

### INDICACIONES

Convupidiol está indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los dos años de edad.

Convupidiol está indicado como tratamiento complementario para las crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### 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 equilibrativo de nucleósidos 1 (ENT-1).

#### Efectos farmacodinámicos

Existe la posibilidad de que se produzca un efecto anticonvulsivo añadido en los pacientes derivado de la interacción farmacocinética bidireccional producida entre el cannabidiol y el clobazam, lo que produce aumentos en los niveles circulatorios de sus respectivos metabolitos activos, 7-OH-CBD (aproximadamente 1,5 veces) y N-CLB (aproximadamente el triple) (ver secciones **Interacciones medicamentosas**, **Acción Farmacológica**, **Farmacocinética**).

#### Farmacocinética

##### *Absorción*

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

Las concentraciones de plasma en equilibrio estacionario se alcanzan en un periodo de 2-4 días de dosis diaria doble según las concentraciones de la dosis previa (concentración mínima). La rápida consecución del equilibrio estacionario está relacionada con el perfil de eliminación multifásica del medicamento, donde la eliminación terminal solo representa una pequeña fracción de la depuración del medicamento.

La administración de forma conjunta de cannabidiol con una comida rica en grasas/hipercalórica aumentó el intervalo y el alcance (aumento de cinco veces de la concentración máxima y aumento de cuatro veces del ABC) y redujo la variabilidad total de la exposición en comparación con el estado en ayunas de los voluntarios sanos.

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).

#### **Distribución**

*In vitro*, > 94 % de cannabidiol y los metabolitos de fase 1 estaban unidos a la proteína plasmática con la dependencia preferencial con la seroalbúmina humana.

El volumen aparente de la distribución fue alto en los voluntarios sanos, entre 20.963 l y 42.849 l, y superior al nivel total de agua corporal, lo que sugiere una distribución más amplia del cannabidiol.

#### **Biotransformación y Eliminación**

La semivida del cannabidiol en plasma fue de entre 56 y 61 horas tras dos dosis diarias durante 7 días en voluntarios sanos.

#### **Metabolismo**

Cannabidiol se metaboliza de forma extensiva en el hígado mediante las enzimas CYP450 y las enzimas UGT. La principal isoforma CYP450 responsable del metabolismo en fase 1 del cannabidiol son CYP2C19 y CYP3A4. La isoforma UGT responsable de la conjugación en fase 2 del cannabidiol son UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7.

En los estudios en sujetos sanos no se produjeron diferencias notables en cuanto a la exposición del plasma al cannabidiol en metabolizadores CYP2C19 intermedios y 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).

Tras una dosis múltiple de cannabidiol, el metabolito 7-OH-CBD (activo en el modelo clínico previo de crisis) circula en el plasma humano en concentraciones más bajas que el cannabidiol del medicamento original (~40 % de la exposición al CBD) según el ABC.

#### **Eliminación**

La depuración del cannabidiol del plasma, seguida de una dosis única de 1.500 mg de cannabidiol se establece en 1.111 l/h. El metabolismo depura el cannabidiol principalmente en el hígado y el intestino y lo excreta en heces. La depuración renal del medicamento original es una vía menor.

El cannabidiol no interactúa con los principales transportadores renales y hepáticos, de forma que, probablemente, produzca interacciones entre medicamentos.

#### **Linealidad**

La concentración máxima y el ABC del cannabidiol están cerca de la dosis proporcional en el intervalo de la dosis terapéutica. Tras una dosis única, la exposición en el intervalo de 750-6.000 mg aumenta de una forma menor que la dosis proporcional, lo que indica que la absorción de cannabidiol puede ser saturable.

### **Farmacocinética en grupos de pacientes especiales**

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

Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que no se produjeron efectos clínicamente relevantes por la edad, el peso corporal, el sexo o la raza en la exposición al cannabidiol.

#### **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 de menos de 2 años de edad.

Se expuso a cannabidiol a un pequeño número de pacientes de menos de 2 años de edad con epilepsia resistente al tratamiento en un programa de mayor acceso.

#### **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 fase 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). Cannabidiol debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada. Se recomienda emplear una dosis inicial inferior en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada. El ajuste posológico debe realizarse de acuerdo con lo indicado en la sección **Posología y Forma de Administración**.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

### **Posología**

#### *Para SLG y SD*

La dosis inicial recomendada de cannabidiol es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis debe aumentarse a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, la 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 (ver sección **Advertencias y Precauciones**).

#### *Para CET*

La dosis inicial recomendada de cannabidiol es de 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis debe aumentarse a una dosis de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) y, se debe evaluar la tolerabilidad y la respuesta clínica. En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, la dosis puede seguir aumentándose en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día).

Los aumentos de dosis superiores a los 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 25 mg/kg/día, deben realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que plantea a cada persona y de acuerdo con el programa de supervisión completo (ver sección **Advertencias y Precauciones**).

Las dosis recomendadas para SLG, SD y CET aparecen indicadas en la siguiente tabla:

**TABLA 1: Dosis recomendadas**

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

**Cada estuche de Convupidiol incluye:**

- Un Dosificador Bucal de 1 ml graduado en incrementos de 0,1 ml (cada incremento de 0,1 ml corresponde a 10 mg de cannabidiol)
- Un Dosificador Bucal de 5 ml graduado en incrementos de 0,25 ml (cada incremento de 0,25 ml corresponde a 25 mg de cannabidiol) Si la dosis calculada es de 100 mg (1 ml) o menos, debe usarse Dosificador Bucal más pequeño de 1 ml.

Si la dosis calculada es superior a 100 mg (1 ml), debe usarse Dosificador Bucal más grande de 5 ml. La dosis calculada debe redondearse al incremento graduado más cercano.

**Discontinuación**

Si el tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse, la dosis se debe reducir de forma gradual. En los ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento con cannabidiol se consiguió reduciendo la dosis en aproximadamente un 10 % al día durante 10 días (ver sección **Advertencias y Precauciones**). 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; normalmente 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 (ver sección **Advertencias y Precauciones** en el apartado dedicado a la lesión hepatocelular y 5.2).

**Insuficiencia renal**

Cannabidiol puede administrarse a pacientes con una insuficiencia renal leve, moderada o grave sin necesidad de ajustar la dosis (ver sección **Farmacocinética**). No se tienen datos en relación con pacientes con insuficiencia renal terminal. Se desconoce si cannabidiol es dializable.

**Insuficiencia hepática**

Cannabidiol no requiere ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Debe tenerse cautela con los pacientes que presenten una insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) o moderada (Child-Pugh B). Se recomienda emplear una dosis inicial inferior en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada. El ajuste posológico debe realizarse de acuerdo con lo indicado en la tabla que aparece a continuación.

**TABLA 2: Ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada**

Insuficiencia hepática	Dosis inicial para para SLG, SD y CET	Dosis de mantenimiento Para SLG ySD	Segunda semana para CET	Dosis máxima recomendada para SLG y SD	Dosis máxima recomendada para CET
<b>Moderada</b>	1,25 mg/kg dos veces al día (2,5 mg/kg/día)	2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)		5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)	6,25 mg/kg dos veces al día (12.5 mg/kg/día)
<b>Grave</b>	0,5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día)	1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día)		2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día)*	2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)*

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

***Población pediátrica  
Con SLG y SD***

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

***Con CET***

El uso de cannabidiol en niños con una edad inferior a 1 mes no es apropiado.  
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cannabidiol en niños de 1 mes a 2 años. No se dispone de datos y no es posible realizar ninguna recomendación en lo referente a la pauta posológica.

***Ajustes de dosis de otros medicamentos utilizados en combinación con cannabidiol***

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 cannabidiol o del/de los medicamento(s) concomitante(s) con el objetivo de gestionar las posibles interacciones de medicamentos (ver secciones **Advertencias y Precauciones y Interacciones medicamentosas**).

**FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

***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 (ver sección **Farmacocinética**).

**CONTRAINDICACIONES**

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

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

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**NO EXISTE EVIDENCIA ACTUAL CONCLUYENTE EN RELACIÓN A 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] o aspartato aminotransaminasa [AST]) (ver sección **Reacciones Adversas**). Estos aumentos suelen producirse durante los dos primeros meses del inicio del tratamiento; sin embargo, se observaron casos hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, especialmente en pacientes con un tratamiento concomitante 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.

Los 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, los aumentos de transaminasas se resolvieron durante un tratamiento continuado con cannabidiol, sin necesidad de reducir la dosis.

Los pacientes que presentaban unos niveles de transaminasas iniciales 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 iniciales elevados, provocó un mayor riesgo de sufrir aumentos de transaminasas.

En un estudio no controlado realizado a pacientes con una indicación diferente contraria 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.

### **Seguimiento**

En general, los aumentos de transaminasas superiores al triple del LSN en presencia de bilirrubina aumentada y sin una explicación alternativa son un factor pronóstico importante de una lesión hepática grave. Una detección temprana de los niveles de transaminasas aumentados puede reducir el riesgo de sufrir un efecto adverso grave. Los pacientes con unos niveles de transaminasas iniciales aumentados que excedan el triple del LSN, o aumentos en los niveles de bilirrubina superiores al doble del LSN, deberían someterse a una evaluación antes de iniciar el tratamiento con cannabidiol.

Antes de comenzar el tratamiento con cannabidiol, analice las transaminasas en suero (ALT y AST) y los niveles de bilirrubina total.

### **Seguimiento rutinario:**

Las transaminasas en suero y los niveles de bilirrubina total deben analizarse al transcurso de 1 mes, 3 meses y 6 meses tras el inicio del tratamiento con cannabidiol y también de forma periódica después de esto o de acuerdo con las indicaciones médicas.

Tras los cambios de dosis de cannabidiol superiores a 10 mg/kg/día o los cambios de medicamentos (adiciones o cambios de la dosis) de los que se sepa que ejercen un impacto en el hígado, este programa deberá reiniciarse.

### **Seguimiento intensificado:**

A los pacientes a los que se les han detectado aumentos iniciales de ALT o AST, y a los pacientes que tomen valproato se les deberán analizar los niveles de bilirrubina total y las transaminasas en suero cuando transcurran 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses desde el inicio del tratamiento con cannabidiol, y, tras esto, de manera periódica o de acuerdo con las indicaciones médicas. Tras los cambios de dosis de cannabidiol superiores a 10 mg/kg/día o los cambios de medicamentos (adiciones o cambios de la dosis) de los que se sepa que ejercen un impacto en el hígado, este programa deberá reiniciarse.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas que sugieran que sufre una disfunción hepática, debe realizarse una medición inmediata de las transaminasas en suero y de los niveles de bilirrubina total y debe interrumpirse el tratamiento con cannabidiol, según se considere oportuno. El tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse en los pacientes que presenten aumentos de los niveles de transaminasas superiores al triple del LSN y de los niveles de bilirrubina superiores al doble del LSN. A los pacientes con aumentos continuados de transaminasas superiores al quintuple del LSN también se les debería interrumpir el tratamiento. Los pacientes con aumentos prolongados de las transaminasas en suero deberían someterse a una evaluación para descubrir las 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) (ver sección **Interacciones Medicamentosas**).

### **Somnolencia y sedación**

Cannabidiol puede causar somnolencia y sedación, lo que suele ocurrir con mayor frecuencia de forma temprana durante el tratamiento y puede disminuir con la continuación del tratamiento. La frecuencia fue mayor para los pacientes sometidos a un tratamiento concomitante con clobazam (ver secciones **Interacciones Medicamentosas** y **Reacciones Adversas**). Otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol, pueden aumentar el efecto de somnolencia y sedación.

### **Aumento de la frecuencia de convulsiones**

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, podría producirse un aumento de la frecuencia de convulsiones con relevancia clínica durante el tratamiento con cannabidiol, lo que podría requerir que se ajustase la dosis de cannabidiol y/o del medicamento antiepiléptico concomitante, o que se interrumpa el tratamiento con cannabidiol en caso de que la relación beneficio/riesgo sea negativa.

### **Ideas y comportamiento de carácter suicida**

Se ha informado de ideas y comportamiento de carácter suicida en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en varias indicaciones.



En un metaanálisis de ensayos aleatorios controlados por placebo se muestra un pequeño aumento del riesgo de mostrar ideas y comportamiento de carácter suicida. Se desconoce el mecanismo que acciona este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que exista un aumento del riesgo a causa de cannabidiol.

Se debe supervisar a los pacientes en busca de signos de ideas y comportamiento de carácter suicida; se debe plantear un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a pacientes y cuidadores de pacientes que realicen una consulta a un médico en caso de que aparezcan signos de ideas y comportamiento de carácter suicida.

### **Mutagénesis**

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

### **Toxicidad para la reproducción**

No se observaron reacciones adversas para la fertilidad masculina o femenina, o la capacidad de reproducción de ratas sometidas a dosis de hasta 250 mg/kg/día (aproximadamente 60 veces superiores a la dosis humana máxima recomendada de 20 mg/kg/día).

El estudio del desarrollo embriofetal realizado en conejos evaluaba dosis de 50, 80 o 125 mg/kg/día. El nivel de dosis de 125 mg/kg/día generó una disminución del peso corporal de los fetos y aumentó las variaciones estructurales de los fetos en relación con la toxicidad materna.

Las exposiciones al cannabidiol en plasma materno a la concentración máxima sin efecto adverso observado (la NOAEL, por sus siglas en inglés) para la toxicidad del desarrollo embriofetal de los conejos fueron inferiores a las de los humanos tratados con 20 mg/kg/día.

En ratas, el estudio de desarrollo embriofetal evaluaba dosis de 75, 150 o 250 mg/kg/día. Se observó mortalidad embriofetal con la dosis más alta, sin efectos relacionados con el tratamiento en pérdidas de implantación con las dosis bajas y medias. La NOAEL se asoció con las exposiciones al plasma materno (ABC) aproximadamente 50 veces más que la exposición anticipada en humanos a 20 mg/kg/día.

Se realizó un estudio del desarrollo prenatal y posnatal en ratas con dosis de 75, 150 o 250 mg/kg/día. Se observaron disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios de comportamiento (disminución de la actividad), y efectos adversos en el desarrollo del órgano reproductor masculino (testículos pequeños en la descendencia adulta) y la fertilidad en la descendencia con dosis  $\geq$  150 mg/kg/día. La NOAEL se asoció a niveles de exposición de cannabidiol en plasma materno aproximadamente nueve veces superiores que en humanos con un tratamiento de 20 mg/kg/día.

### **Toxicidad en crías**

En crías de ratas, la administración de cannabidiol durante 10 semanas (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg/kg en 4-6 días de edad posnatal seguidas de dosis orales de 0, 100, 150 o 250 mg/kg en 7-77 días de edad posnatal) dio como resultado un aumento del peso corporal, un retraso de la maduración sexual masculina, efectos neuronales y de comportamiento, aumento de la densidad mineral ósea y vacuolización de hepatocitos. No se estableció ninguna dosis sin efecto observado. La dosis inferior que provocó toxicidad de desarrollo en crías de ratas (15 mg/kg mediante uso subcutáneo - 100 mg/kg por vía oral) se asoció con exposiciones al cannabidiol de  $C_{\text{máx}}$  aproximadamente 20 veces superiores a la de los sujetos pediátricos tratados con 20 mg/kg/día. En otro estudio, el cannabidiol se dosificó para crías de rata a partir del día de edad posnatal 4-21 (como inyección subcutánea) y a partir de la edad posnatal 22-50 (como inyección intravenosa). Se estableció una NOAEL de 15 mg/kg/día.

### **Uso indebido**

Los estudios sobre uso indebido realizados en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas de comportamiento canabinoides, incluida la generalización a tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce autoadministración en animales, lo que sugiere que no produce efectos adictivos.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Estudios de interacciones con medicamentos

### Evaluación in vitro de interacciones de medicamentos

El cannabidiol es un sustrato de CYP3A4 CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7.

Los datos *in vitro* sugieren que el cannabidiol es un inhibidor de la actividad de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 y UGT2B7 en concentraciones con significancia clínica. El metabolito 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) es un inhibidor de la actividad de UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A6 *in vitro* en concentraciones con significancia clínica (ver sección **Interacciones Medicamentosas**).

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

El cannabidiol crea una expresión de CYP1A2 y CYP2B6 en 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, no es probable que se produzcan interacciones entre medicamentos relevantes: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 y OATP1B3. El cannabidiol no es un sustrato ni un inhibidor de los transportadores de captación cerebral OATP1A2 y OATP2B1. El cannabidiol y 7-OH-CBD no son sustratos ni inhibidores de Pgp/MDR1 transportadoras de salida, BCRP o BSEP en concentraciones de plasma clínicamente relevantes. El metabolito 7-COOH-CBD es un sustrato Pgp/MDR1 que puede 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, así como en análisis farmacocinéticos de la población de las concentraciones de medicamentos en plasma tomados de estudios controlados por placebo dentro sobre 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.

**TABLA 3: Interacciones de medicamentos entre cannabidiol y medicamentos antiepilépticos concomitantes**

Medicamentos antiepilépticos concomitantes	Influencia de medicamentos antiepilépticos en cannabidiol	Influencia de cannabidiol en medicamentos antiepilépticos
Clobazam	Sin efectos en los niveles de cannabidiol. La interacción da lugar a un aumento en la exposición del metabolito activo 7-OH-CBD en estudios en voluntarios sanos <sup>a</sup>	Sin efectos en los niveles de clobazam. La interacción da lugar a un aumento aproximadamente de tres veces de la exposición al metabolito N-desmetil-clobazam <sup>b</sup>
Valproato	Sin efectos	Sin efectos
Estiripentol	Sin efectos 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.

a Aumento medio del 47 % en ABC y del 73 % en la concentración máxima.

b Según la concentración máxima y el ABC.

\* VS = voluntarios sanos

## **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Inductores de CYP3A4 o CYP2C19**

Los inductores fuertes de CYP3A4, como la carbamazepina, la enzalutamida, el mitotano y la hierba de San Juan, o los inductores fuertes de CYP2C19, como la rifampicina, administrados de forma concomitante con cannabidiol puede reducir las concentraciones en plasma de cannabidiol y reducir la eficacia de cannabidiol. Es posible que sea necesario el ajuste de la dosis.

### **Inhibidores de la glucuronosiltransferasa (UGT)**

Cannabidiol es un sustrato de UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7. No se han realizado estudios de interacciones entre medicamentos con cannabidiol en combinación con inhibidores de la UGT. Por ello, se debe actuar con cautela cuando se administren medicamentos de forma conjunta de los que se sepa que son inhibidores de estas UGT. Puede ser necesario reducir las dosis de cannabidiol o del inhibidor cuando se administran de forma concomitante.

### **Tratamientos con medicamentos antiepilépticos concomitantes**

Las características farmacocinéticas de cannabidiol son complejas y podrían provocar interacciones con los tratamientos de medicamentos antiepilépticos concomitantes del paciente.

Debido a esto, el tratamiento con cannabidiol y/o un medicamento antiepiléptico concomitante deberá ajustarse durante una supervisión médica frecuente y se deberá someter al paciente a un seguimiento exhaustivo para observar si se producen reacciones adversas al medicamento. Además, deberá considerarse realizar un seguimiento de las concentraciones de plasma.

La posibilidad de que se produzcan interacciones entre medicamentos con otros medicamentos antiepilépticos concomitantes se ha evaluado en voluntarios sanos y pacientes con epilepsia en los casos del clobazam, el valproato 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**

Cuando cannabidiol y clobazam se administran de forma conjunta, se producen interacciones farmacocinéticas bidireccionales. En base a un estudio con voluntarios sanos, pueden producirse niveles elevados (triple o cuádruple) de N-desmetil-clobazam (un metabolito activo de clobazam) cuando se combina con cannabidiol, probablemente a través de la mediación de la inhibición de CYP2C19. Además, también se observó un aumento de la exposición a 7-hidroxi-cannabidiol (7-OH-CBD; un metabolito activo de cannabidiol), para lo que el área bajo la curva de concentración plasmática (ABC) aumentó en un 47 % (ver sección 5.2). El aumento de los niveles sistémicos de estas sustancias activas podría provocar un aumento de los efectos farmacológicos y de las reacciones adversas al medicamento.

El uso concomitante de cannabidiol y clobazam aumenta la incidencia de los efectos de somnolencia y sedación en comparación con el placebo (ver secciones **Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas**). Se debe considerar una reducción de la dosis de clobazam si se experimentan efectos de somnolencia o sedación cuando clobazam se administra de forma conjunta con cannabidiol.

### **Valproato**

El uso concomitante de cannabidiol y valproato incrementa la incidencia de aumentos de las enzimas de transaminasas (ver sección **Advertencias y Precauciones**). 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 de los aumentos de transaminasas (ver sección **Advertencias y Precauciones**).

Los datos de los que disponemos para evaluar el riesgo de la administración concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos y cannabidiol no son suficientes (ver sección **Advertencias y Precauciones**).

### **Estiripentol**

Cuando cannabidiol se combinó con estiripentol se produjo un aumento pequeño en los niveles de estiripentol del 28 % para  $C_{máx}$  y del 55 % para ABC. La relevancia médica de esto se desconoce, pero el paciente deberá someterse a un seguimiento exhaustivo en relación con las reacciones adversas al medicamento.

### **Fenitoína**

La exposición a la fenitoína podría aumentar cuando se administra de forma conjunta con cannabidiol, ya que la fenitoína se queda metabolizada en gran medida mediante CYP2C9, que queda inhibido por el cannabidiol *in vitro*. No se ha realizado ningún estudio clínico en el que se investigue de manera formal esta interacción. La fenitoína cuenta con un índice terapéutico muy estrecho, por lo que la combinación de cannabidiol con fenitoína debe iniciarse con cautela y, si surgen problemas de tolerabilidad, deberá considerarse realizar una reducción de la dosis de fenitoína.

### **Lamotrigina**

La lamotrigina es un sustrato de enzimas de UGT, incluida UGT2B7, que queda inhibida por el cannabidiol *in vitro*. No se ha realizado ningún estudio clínico en el que se investigue de manera formal esta interacción. Los niveles de lamotrigina pueden ser elevados cuando esta se administra de manera conjunta con cannabidiol.

### **Posibilidad de que cannabidiol afecte a otros medicamentos**

Sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, y UGT2B7

Los datos *in vitro* predijeron interacciones entre medicamentos con los sustratos de CYP1A2 (p. ej., teofilina y cafeína), sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropión y efavirenz), glucuronosiltransferasa de uridina 5' 1A9 (UGT1A9) (p. ej., diflunisal, propofol y fenofibrato), y UGT2B7 (p. ej., gemfibrozilo, morfina y lorazepam) cuando se administra de forma conjunta con cannabidiol. También se prevé que la administración de forma conjunta con cannabidiol causa interacciones significativas desde el punto de vista clínico con los sustratos de CYP2C8 (repaglinida) y CYP2C9 (p. ej., warfarina).

Los datos *in vitro* han demostrado que el cannabidiol inhibe CYP2C19, lo que puede provocar un aumento de las concentraciones en plasma de medicamentos metabolizados por esta isoenzima, como clobazam y omeprazol. Se debería considerar una reducción de la dosis para medicamentos concomitantes que sean sustratos sensibles de CYP2C19 o que cuenten con un índice terapéutico estrecho.

Debido a la posible inhibición de la actividad de las enzimas, debe considerarse reducir la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 y CYP2C9, según se considere apropiado desde el punto de vista clínico, en caso de que se experimenten reacciones adversas cuando se administre de forma concomitante con cannabidiol. Debido a la posibilidad de que se produzca una inducción o una inhibición de la actividad de las enzimas, debe considerarse reducir la dosis de los sustratos de CYP1A2 y CYP2B6, según se considere apropiado desde el punto de vista clínico.

### **Evaluación *in vitro* de la interacción con enzimas de UGT**

Los datos *in vitro* sugieren que el cannabidiol es un inhibidor reversible de la actividad de UGT1A9 y UGT2B7 en concentraciones con significancia clínica. El metabolito 7-hidroxi-cannabidiol (7-OH-CBD) también es un inhibidor de la actividad de UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A6 *in vitro*. Puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos cuando cannabidiol se administre de forma concomitante con sustratos de estas UGT.

## **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de cannabidiol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección **Advertencias y Precauciones, Toxicidad en la Reproducción y en las Crías**).

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 (ver sección **Advertencias y Precauciones, Toxicidad en la Reproducción y en las Crías**).

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.

### 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 (ver sección **Advertencias y Precauciones, Toxicidad en la Reproducción y en las Crías**).

### 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 (ver sección **Advertencias y Precauciones**). 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 (ver sección **Reacciones Adversas**).

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más habituales son somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fiebre, cansancio y vómitos. El motivo más frecuente por el que se interrumpió el tratamiento fue el aumento de las transaminasas.

Tabla de reacciones adversas

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

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 4: Tabla de reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas de los ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Neumonía <sup>a</sup> , 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, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
	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, cansancio
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Bajada de peso

Términos agrupados: **neumonía:** neumonía, neumonía por VRS, mycoplasma pneumoniae, neumonía adenoviral, neumonía vírica, neumonía por aspiración;  
**somnolencia:** somnolencia, sedación

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La experiencia con dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada es limitada. Se ha reportado diarrea leve a moderada y somnolencia en adultos sanos tratados con una dosis única de 6000 mg, esto es equivalente a una dosis de más de 85 mg/kg para un adulto de 70 kg. Estas reacciones adversas resolvieron al completarse el estudio. En el evento de una sobredosis el paciente debe ser observado y se le debe aplicar el tratamiento asintomático correspondiente incluyendo 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 Ricardo Gutiérrez: (011) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/6658-7777.

### **PRESENTACIÓN:**

- 1 Frasco de vidrio (III) inactivo con adaptador incluido para permitir perfecto ajuste a los Dosificadores Bucales. y Tapa a prueba de niños, conteniendo 35 ml ó 70 ml de Solución Oral.
- 1 Dosificador Bucal de 1,0 ml, de uso oral, graduado desde 0 a 1,0 ml, con una precisión de 0,1 ml.
- 1 Dosificador Bucal de 5,0 ml, de uso oral, graduado desde 0 a 5,0 ml, con una precisión de 0,25 ml.

### **CONSERVACION:**

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

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

La tapa debe mantenerse bien cerrada, ajustando la rosca después de cada apertura.

Una vez abierto, el contenido del envase debe utilizarse dentro de los 60 días de abierto el frasco por primera vez y la porción remanente no utilizada debe descartarse.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

### **ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Laboratorio Alef Medical Argentina S.A.: Fraga 1401 - C.A.B.A.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 59.304.

Elaborado en Martiniano Chilavert 1124 - C.A.B.A.

Dirección Técnica: Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm. S. N. Chiarelli  
Fecha última revisión: Marzo 2023



RAKELA Christian Marcelo  
CUIL 24242351661



CHIARELLI Silvia Noemí  
CUIL 27105151956



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-78765659 PROSP

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.10 23:25:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.10 23:25:38 -03:00



## Proyecto de Información para el Paciente

### Convupidiol Solución oral Cannabidiol 100 mg / ml

**Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a tomar Convupidiol y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Esta información no reemplaza hablar con su médico sobre su afección médica o tratamiento.**

#### ¿Qué es Convupidiol y para qué se utiliza?

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

Convupidiol se usa en combinación con Clobazam o con Clobazam y otros medicamentos antiepilépticos para tratar 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.

Convupidiol está indicado como tratamiento complementario para las crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad.

#### Qué necesitan saber usted o su paciente antes de empezar a tomar Convupidiol

##### No tome Convupidiol

- Si es alérgico al Cannabidiol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en Aspecto y contenido del envase).
- Si su médico determina que sus análisis hepáticos de sangre presentan anomalías.

##### Advertencias y precauciones

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

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

Su médico podría realizarle análisis de sangre para examinarle el hígado antes de empezar a tomar este medicamento o durante el tratamiento, ya que Convupidiol puede provocar problemas hepáticos.

##### Póngase en contacto con su médico o diríjase a un hospital de inmediato, en los casos siguientes:

- Si su hígado no funciona de la manera adecuada, podría ser necesario interrumpir el tratamiento.
- Si advierte cambios inusuales en su estado de ánimo o su comportamiento, o si tiene pensamientos que le mueven a autolesionarse o hacia el suicidio. (ver Posibles Efectos Adversos).
- Convupidiol 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 montar en bicicleta, hasta que sepa cómo le afecta Convupidiol.
- Si deja de tomar Convupidiol de forma repentina.
- Si sufre crisis con mayor frecuencia o sufre una crisis grave mientras toma Convupidiol.

##### Niños y adolescentes

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

##### Otros medicamentos y Convupidiol

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAKELA  
APODERADO

  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm  
N.º 2 2007



Tomar Convupidiol con otros medicamentos determinados puede provocar efectos adversos, puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos o puede afectar al funcionamiento de Convupidiol. 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 o diflunisal (medicamentos utilizados para tratar el dolor);
- Efavirenz (medicamento utilizado para tratar el VIH/SIDA);
- Teofilina (medicamento utilizado para tratar el asma);
- Cafeína (medicamento para bebés que necesitan ayuda para respirar);
- 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 de ansiedad leves;
- Medicamentos para tratar infecciones bacterianas, como rifampicina, claritromicina y eritromicina.

### Uso de Convupidiol con alimentos

Tome siempre Convupidiol 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). (Ver también la sección 3: Cómo tomar Convupidiol.)

### Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar Convupidiol durante su embarazo a menos que el médico decida que los beneficios superan a los posibles riesgos.

No debe dar el pecho mientras toma Convupidiol, ya que es posible que Convupidiol esté presente en la leche materna.

### Posibles efectos adversos

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

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

- En pacientes tratados con Convupidiol 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 le 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:

  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAKELA  
APODERADO

  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm

**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.

**Contenido del envase e información adicional**

**Composición de Convupidiol**

- El principio activo es cannabidiol. Cada ml de solución oral contiene 100 mg de cannabidiol.
- Los demás componentes son aceite de sésamo refinado y sabor a vainilla.

**Aspecto de Convupidiol y contenido del envase**

Convupidiol es una solución oral transparente y color amarillo. Se suministra en un frasco ámbar que presenta un adaptador colocado en el frasco y un cierre de seguridad a prueba de niños junto a dos Dosificadores Bucales para dosis de uso oral, de 1 ml y 5 ml, ideados para insertar en el adaptador, retirar la dosis permitir perfecto ajuste, evitando pérdidas de solución.

**¿Cómo tomar Convupidiol?**

- Lea las **Instrucciones de Uso** al final de esta Información para el Paciente para conocer sobre la forma correcta de usar Convupidiol.
- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAKELA  
APODERADO

  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm  
M. N. 5202

- 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 Convupidiol con alimentos puede aumentar la cantidad de medicamento que asimila su cuerpo. Debe intentar, en la medida de lo posible, tomar Convupidiol 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.
- Mida cada dosis de Convupidiol usando uno de los 2 (dos) Dosificadores Bucales que se proveen con Convupidiol, insertando el DB seleccionado en el Adaptador colocado en el frasco.  
(ver **Instrucciones de Uso**)
  - Si su dosis de Convupidiol es 1 ml ó menos de 1 ml, use el Dosificador Bucal de 1 ml (**MAS DELGADO**).
  - Si su dosis de Convupidiol es más de 1 ml, use el Dosificador Bucal de 5 ml. (**MAS GRUESO**) con la leyenda impresa **USAR PARA DOSIS MAYORES A 1 ml**.
- Use el Dosificador Bucal seco cada vez que tome Convupidiol. Si hay agua dentro del Dosificador Bucal, puede hacer que el medicamento a base de aceite se vea turbio. (ver **Instrucciones de Uso**)
- Se proporcionan 2 (dos) dispositivos de medición calibrados:
  - **Dosificador Bucal, de capacidad es 1,0 ml**, graduado con una precisión de 0,1 ml, Debe utilizarlo si la dosis recomendada por su médico es de **1 ml o menos de 1 ml**.
  - **Dosificador Bucal, de capacidad es 5,0 ml**, graduado con una precisión de 0,25 ml, Debe utilizarlo si la dosis recomendada por su médico es de **más de 1 ml**.
- Se recomienda medir y administrar la dosis prescrita con precisión. (ver **Instrucciones de Uso**)

## INSTRUCCIONES DE USO

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones cuidadosamente para garantizar la dosificación adecuada de la Solución Oral.

Importante:

- Siga las instrucciones de su médico para la dosis de Convupidiol 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 Convupidiol.
- Seleccione siempre uno de los 2 (dos) Dosificadores Bucales provistos con Convupidiol; de acuerdo a la Dosis indicada por su médico; y utilícelo para asegurarse de medir cantidad correcta de Convupidiol a tomar o administrar.
- Antes de abrir el frasco, verifique la fecha de vencimiento en el estuche y en el frasco y **No use** Convupidiol después de esa fecha de vencimiento.
- Anote la fecha de apertura del frasco y **No use** Convupidiol después 60 días de abierto por primera vez.

  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAKELA  
APODERADO

  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm  
1997

**IMPORTANTE:** Se proporcionan 2 (dos) dispositivos de medición calibrados.

A.- Dosificador Bucal de capacidad 1,0 ml, graduado con una precisión de 0,1 ml  
Este dispositivo se debe utilizar para dosis de 1,0 ml o menos.

B.- Dosificador Bucal de capacidad 5,0 ml, graduado con una precisión de 0,25 ml  
Posee una leyenda que indica: **USAR PARA DOSIS MAYORES A 1 ml**  
Este dispositivo se debe utilizar para dosis de más de 1,0 ml.

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

**Cada estuche contiene:**

- 1 frasco de vidrio ámbar conteniendo Solución Oral de Convupidiol (100 mg/ml)



- Tapa a prueba de Niños. Para abrir presionar hacia abajo y simultáneamente girar hacia la izquierda (en sentido antihorario)



- Adaptador único (colocado en el frasco para insertar luego el Dosificador Bucal de 1 ml ó de 5 ml).

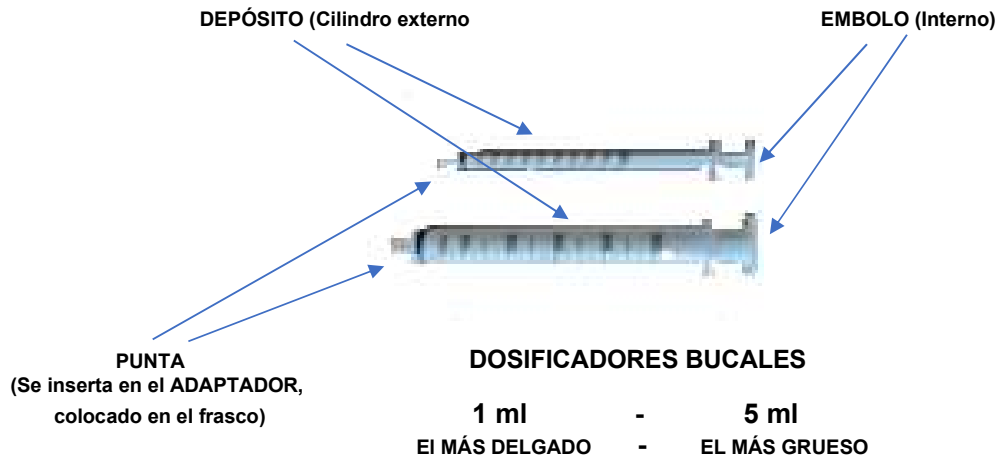


**ADAPTADOR (único para ambos DB)**

  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAKELA  
APODERADO

  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm  
M.N. 2807

- 2 Dosificadores Bucales, uso oral reutilizables



❖ **Prepare el frasco para usar Convupidiol por primera vez**

1. Gire la tapa hacia la izquierda (en sentido antihorario) y simultáneamente presionar hacia abajo



2. Seleccione Dosificador Bucal según la dosis indicada por su médico.  
Dosis de **1 ml ó menos**: Dosificador Bucal más **delgado**.  
Dosis de **más de 1 ml**: Dosificador más **grueso**.

**Guarde el Dosificador Bucal que no va a utilizar en un lugar seguro, fuera del alcance de los niños. NO es un juguete.**

3. Asegúrese de que el Adaptador colocado en el frasco esté completamente insertado, para evitar pérdidas de la solución al colocar el Dosificador Bucal e invertir el frasco para retirar la dosis.



*Christian Ravela*  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAVELA  
APODERADO

*Silvia N. Chiarelli*  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Biog.-Farm  
M. N. 19807

Tener en cuenta que las piezas pequeñas, como el Adaptador del frasco, debe permanecer fuera del alcance de los niños, ya que pueden convertirse en un peligro de asfixia.

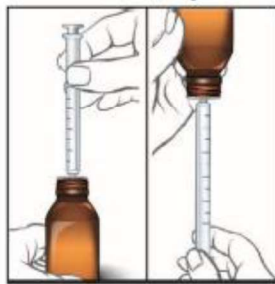
❖ **Preparar la dosis**

Su médico le dirá cuánto Convupidiol debe tomar o administrar.

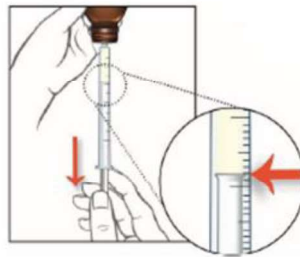
4. Use esta tabla para medir la dosis total de Convupidiol a administrar.

Dosis	Cómo medir
1 ml ó menos	Use el Dosificador Bucal de 1 ml, (midiendo la dosis desde 0,1 ml hasta el volumen indicado por su médico)
Más de 1 ml	Use el Dosificador Bucal de 5 ml, (midiendo la dosis desde 1 ml hasta el volumen indicado por su médico) Si es más de 5 ml <b>ver punto 8.</b>

5. Empuje el émbolo del Dosificador Bucal seleccionado, completamente hacia abajo e inserte la punta completamente en el adaptador colocado en el frasco. Con el Dosificador Bucal en su lugar, voltee el frasco boca abajo, de modo que el Dosificador Bucal quede debajo del frasco.



6. Tire lentamente hacia abajo del émbolo del Dosificador Bucal, para extraer la dosis de Convupidiol necesaria. Vea el Paso 3 para saber cómo medir la dosis de Convupidiol. Observe la línea de la escala que indica la dosis de Convupidiol, recomendada por su médico. Baje el émbolo, para cargar el Dosificador Bucal, hasta que el extremo del émbolo llegue a la línea de la dosis indicada por su médico.



  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAKELA  
APODERADO

  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Biot.-Farm  
N.º 2009

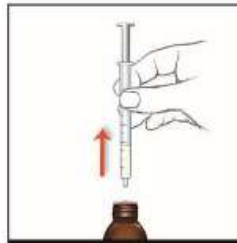
**Qué hacer si ve burbujas de aire:**

Si hay burbujas de aire en el Dosificador Bucal, mantenga el frasco boca abajo y empuje el émbolo para que todo el líquido fluya de regreso al frasco. Repita el paso 5 hasta que desaparezcan las burbujas de aire.

7. Cuando haya medido la dosis correcta de Convupidiol, deje el Dosificador Bucal en el adaptador del frasco y gire el frasco, de modo que el Dosificador Bucal quede arriba.

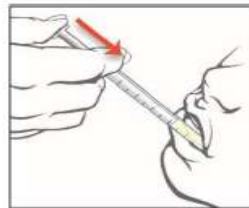


8. Retire con cuidado Dosificador Bucal del Adaptador del frasco, evitando desplazamientos del émbolo, que pueden ocasionar pérdida de dosis.



❖ **Tomar o Administrar Convupidiol**

9. Coloque la punta del Dosificador Bucal contra el interior de la mejilla y empuje suavemente el émbolo hasta el final, para que se administre toda la dosis de Convupidiol contenido en el cilindro del Dosificador Bucal.



**No empuje con fuerza el émbolo.**

**No dirija el medicamento a la parte posterior de la boca o la garganta. Esto puede causar asfixia.**

Si la dosis de Convupidiol recetada por su médico es más de 5 ml, utilice el Dosificador Bucal de 5 ml, repita los pasos del 4 al 8 para completar la dosis.

  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAKELA  
APODERADO

  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm  
1984 2007

Por ejemplo, si su dosis de Convupidiol es de 6,0 ml

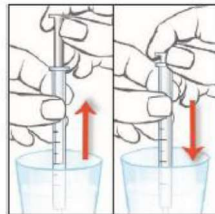
- ✓ Extraiga 5 ml de medicamento en el Dosificador Bucal y tome el medicamento. (5,0 ml)
- ✓ Inserte el Dosificador Bucal nuevamente en el adaptador colocado en el frasco y extraiga 1,0 ml adicional de medicamento para completar la dosis.
- ✓ Tome el medicamento (1,0 ml) para recibir una dosis total de 6,0 ml

#### ❖ Limpiar

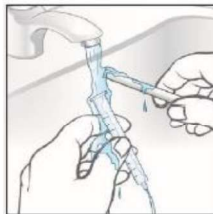
10. No retire el adaptador del frasco. Límpielo con ayuda de un papel tisú (pañuelo de papel), para Retirar algún resto de medicamento que pudiera haber quedado en la superficie, descarte el papel tisú y cierre el envase con la tapa, girando con fuerza la tapa hacia la derecha (en sentido horario). La tapa se ajustará sobre el Adaptador.



11. Llene una taza con agua jabonosa tibia y limpie el Dosificador, ingresando el agua jabonosa en el Dosificador tirando del émbolo y descargando el contenido en otra taza, empujando el émbolo hasta el tope final, para eliminar el contenido del Dosificador Bucal. Repetir la carga y descarga al menos, 3 veces.



12. Retire el émbolo del cilindro del Dosificador de uso oral y enjuague ambas partes con agua de la canilla



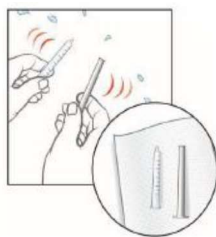
**No lave el Dosificador Bucal oral en el lavavajilla.**

  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAKELA  
APODERADO

  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm  
M. N. 9807



13. Para eliminar el agua del émbolo y del cilindro del Dosificador Bucal sacuda las dos partes, luego apóyelas sobre un papel tisú (pañuelo de papel), colocado en un plato pequeño, limpio y seco, y dejar secar ambas partes al aire, hasta el próximo uso. Una vez secas las 2 (dos) partes guardar junto al medicamento



Asegúrese de que el Dosificador Bucal esté completamente seco antes del próximo uso. Si hay agua dentro del Dosificador Bucal, puede hacer que el medicamento a base de aceite se vea turbio o emulsionado (pequeñas gotas en el medicamento).

**No tire el Dosificador Bucal.**

#### ¿Cómo debo almacenar Convupidiol?

- Almacene Convupidiol a temperatura ambiente entre 15°C a 30°C.
- Mantener este y todo medicamento, fuera de la vista y del alcance de los niños.
- 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
- Siempre guarde Convupidiol en su estuche y en su frasco original en posición vertical.
- No refrigerar o congelar.
- Mantenga la tapa a prueba de niños bien cerrada.
- Use Convupidiol dentro de los 60 días de la primera apertura del frasco.
- Si le queda Solución en el frasco después de 60 días de abierto por primera vez, no debe usarla
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse del medicamento que ya no necesita. Así ayudará a proteger el medio ambiente.

#### Preguntas frecuentes

**P: ¿Qué sucede si hay burbujas de aire en el Dosificador Bucal?**

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 proveedor de atención médica.

Siempre asegúrese de que el Dosificador Bucal esté completamente seco antes de cada uso.

**P: ¿Qué debo hacer si el Dosificador Bucal no está completamente seco antes de usarlo?**

R: Si el Dosificador Bucal no está completamente seco, separar el émbolo del cilindro, sacudir las 2 (dos) partes para eliminar el agua y secarlo suavemente con ayuda de un papel tisú.

  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAKELA  
APODERADO

  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Biot. - Farm  
14.11.2007

**Presentaciones:****Frascos conteniendo 35 ml de Solución Oral:**

- 1 Frasco de vidrio (III) inactínico con Tapa, con 35 ml de Solución Oral
- 1 Adaptador colocado en el frasco para insertar Dosificador Bucal seleccionado.
- 1 Dosificador Bucal de 1,0 ml, de uso oral, graduado desde 0 a 1,0 ml, con una precisión de 0,1ml.
- 1 Dosificador Bucal de 5,0 ml, de uso oral, graduado desde 0 a 5,0 ml, con una precisión de 0,25 ml.

**Frascos conteniendo 70 ml de Solución Oral:**

- 1 Frasco de vidrio (III) inactínico con Tapa, con 70 ml de Solución Oral
- 1 Adaptador colocado en el frasco para insertar Dosificador Bucal seleccionado.
- 1 Dosificador Bucal de 1,0 ml, de uso oral, graduado desde 0 a 1,0 ml, con una precisión de 0,1ml.
- 1 Dosificador Bucal de 5,0 ml, de uso oral, graduado desde 0 a 5,0 ml, con una precisión de 0,25 ml.

**Sobredosificación**

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Laboratorio Alef Medical S.A. Fraga 1401 C.A.B.A.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 59.304.

Elaborado en Martiniano Chilavert 1124 - C.A.B.A.

Dirección Técnica: Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm. S. N. Chiarelli  
Fecha última revisión: Marzo 2023

  
ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.  
CHRISTIAN RAKELA  
APODERADO

  
Dra. SILVIA N. CHIARELLI  
Directora Técnica  
Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm.  
N.º 2007



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-78765659 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.10 23:25:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.10 23:25:55 -03:00