

XATIPLEX 5, XATIPLEX 10 XATIPLEX 15, XATIPLEX 20

Cannabidiol

Medicamento fitofármaco

▲ Medicamento con farmacovigilancia adicional

Solución oral al 5, 10, 15 y 20 por ciento administrada con jeringa dosificadora. Solución transparente de color miel. Uso en niños, adolescentes y adultos.

COMPOSICIÓN

Cada 100mL contiene:

Cannabidiol (CBD) 5, 10, 15 y 20 gramos según las correspondientes presentaciones:
XATIPLEX 5 contiene 50mg/mL; XATIPLEX 10 contiene 100mg/mL; XATIPLEX 15 contiene 150mg/mL; XATIPLEX 20 contiene 200mg/mL (ver Tabla 1.). Excipiente MCT c.s.p. 100 mL
No contiene tetrahidrocannabinol (THC) ni otros cannabinoides.

Tabla 1 CONCENTRACIÓN DE CBD		
Presentación	cada 1 mL	cada 0,1 mL
XATIPLEX 5	50mg	5mg
XATIPLEX 10	100mg	10mg
XATIPLEX 15	150mg	15mg
XATIPLEX 20	200mg	20mg

Cada caja contiene 1 frasco de XATIPLEX en sus distintas presentaciones y una Jeringa Click Dose de 1 mL (con divisiones cada 0,1 mL).

CONSERVACIÓN

Mantener fuera del alcance de los niños, protegido de la luz y a temperatura ambiente menor a 30°C.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

XATIPLEX en sus distintas presentaciones tiene acción terapéutica antiepiléptica. 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.

También está indicado como tratamiento complementario para las crisis asociadas al complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad y eventualmente en otras formas de epilepsia de difícil tratamiento.

Posología y forma de administración

El tratamiento con XATIPLEX debe ser indicado por médico quien indicará posología y tiempo de tratamiento apropiado para cada caso particular durante el seguimiento de la evolución. No obstante, la dosis usual recomendada es:

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, deben realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que plantea a cada persona y de acuerdo con el programa de supervisión completo. Igualmente, se hará un monitoreo riguroso de las interacciones potenciales con la medicación que recibe el paciente.

Para CET

Las dosis iniciales y el plan de incremento de dosis de cannabidiol es igual que en los casos de SLG y SD, pero en estos casos se pueden alcanzar dosis máximas de 12,5mg/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 incluyendo el monitoreo de interacciones con otros medicamentos.

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

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

Dado que el cannabidiol puede tener interacciones con los demás medicamentos antiepilépticos (ver adelante), se recomienda que según la medicación del paciente, pueda iniciarse con dosis de CBD más bajas a las recomendadas. Igual recomendación se aplica cuando hay antecedentes de otras patologías que puedan incidir en la respuesta al CBD.

Selección de la formulación

Se recomienda que en niños con peso menor a 15 kg se inicie el tratamiento con XATIPLEX 5 que permite una dosificación más ajustada en dosis pequeñas. En adultos y para la continuidad del tratamiento se elegirá la concentración que permita la menor administración de volumen de aceite de acuerdo a la dosis indicada para cada paciente.

Forma de administración

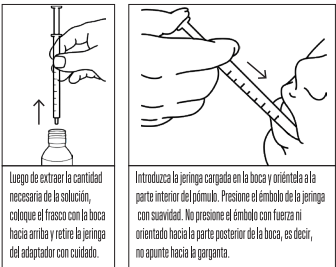
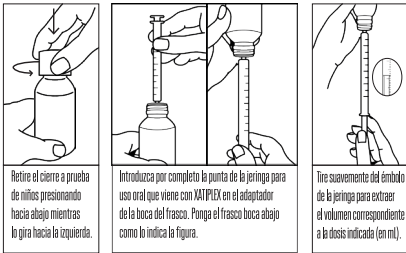
Vía oral

La forma de administración y los alimentos pueden variar los niveles de

cannabidiol. Debe administrarse de forma constante con o sin alimentos según se elija en cada caso, incluida la dieta cetogénica. De preferencia se administra con alimentos tratando de que éstos siempre tengan una composición similar, y de preferencia ricos en grasas. La vía de administración es oral, pero si es necesario se puede administrar por sonda nasogástrica o gastrostomía para administración intestinal. No se recomienda la administración sublingual pues causa fluctuaciones no predecibles en las concentraciones plasmáticas de cannabidiol.

Sistema de administración

XATIPLEX se administra con Jeringa Click Dose de 1mL con cierre a prueba de niños que permite precisión y consistencia en la dosificación, la protección de contaminación ambiental y evita el desperdicio de producto.



Luego de cada uso, limpiar los remanentes de producto de la jeringa como se indica a continuación:



Discontinuación

Si el tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse, la dosis se debe reducir de forma gradual. Según los ensayos clínicos la interrupción del tratamiento con cannabidiol se hará reduciendo la dosis en aproximadamente un 10 % al día durante 10 días. Puede ser necesario realizar una disminución de la dosis más rápida o más lenta, según esté clínicamente indicado, a discreción del médico prescriptor.

Dosis olvidadas

En caso de que se olvide administrar una o más dosis, las dosis olvidadas no deben compensarse. El tratamiento debe reanudarse con la pauta de dosificación habitual. En caso de que el paciente no reciba las dosis por más de 7 días, se deberá volver a ajustar el tratamiento en función de la dosis terapéutica.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos de cannabidiol en epilepsia no cuentan con un número aceptable de pacientes mayores a 55 años que evalúen si éstos responden de forma diferente. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe realizarse con cautela, con la dosis inferior indicada en la posología, por la frecuencia de la disminución de la función cardíaca, renal o hepática, o enfermedad concomitante u otro tratamiento concurrente en estos pacientes. Es posible comenzar con dosis menores para evaluar respuesta en esas condiciones clínicas e interacciones potenciales. Se tendrá particular cuidado con pacientes mayores que reciben medicación antihipertensiva por el riesgo de descensos importantes de la presión arterial por eventuales interacciones fundamentalmente farmacodinámicas.

Insuficiencia renal

Cannabidiol puede administrarse a pacientes con una insuficiencia renal leve, moderada o grave sin necesidad de ajustar la dosis pues solo el 10% se elimina activo por vía renal. Se desconoce si cannabidiol o sus metabolitos son dializables. Sin embargo, por las características de los fitocannabinoides es poco probable que lo sean (liposolubilidad, alto volumen de distribución, alta unión a proteínas plasmáticas).

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 moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) en quienes se recomienda emplear una dosis inicial inferior. El ajuste posológico debe realizarse de acuerdo a la tabla que aparece a continuación.

	Moderada	Grave
Dosis inicial para SLG, SG y CET	1,25 mg/kg dos veces al día (2,5 mg/kg/día)	0,5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día)
Dosis de mantenimiento para SLG y SD	2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)	1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día)
Segunda semana para CET		
Dosis máxima recomendada para SLG y SD	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)	2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día)
Dosis máxima recomendada para CET	6,25 mg/kg dos veces al día (12,5 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 dispone de datos, por lo que no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cannabidiol en esa franja etaria.

Con CET

El uso de cannabidiol en niños con una edad inferior a 1 mes no es apropiado. No se ha determinado todavía la seguridad y eficacia de cannabidiol en niños de 1 mes a 2 años de edad, por lo que no es posible realizar recomendaciones para la posología.

Ajustes de dosis de otros medicamentos utilizados en combinación con cannabidiol

La experiencia del médico tratante sobre la administración concomitante de CBD con medicamentos antiepilépticos permitirá evaluar la necesidad de realizar los ajustes de dosis correspondientes ya sea de CBD o de los medicamentos convencionales para gestionar las posibles interacciones medicamentosas tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas.

Contraindicaciones

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Lesión hepatocelular

Según estudios clínicos controlados los aumentos del triple o más de los niveles séricos de transaminasas pueden registrarse en el 12% de los pacientes, por lo que XATIPLEX puede provocar aumentos de las transaminasas hepáticas (alanina-aminotransaminasa [ALT] o aspartato-aminotransaminasa [AST]) dosis dependiente. El aumento suele producirse durante los dos primeros meses del inicio del tratamiento, pero se registraron casos hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, por lo que se hará monitoreo de la potencial hepatotoxicidad, especialmente cuando se asocia a tratamiento concomitante con valproato u otras drogas hepatotóxicas. En los ensayos clínicos, la mayoría de los aumentos de ALT se produjeron en pacientes en tratamiento concomitante con valproato y clobazam. 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. Dos tercios de los casos de aumentos de transaminasas se resolvieron con la interrupción o reducción del tratamiento con CBD o del valproato. En un tercio de los casos, estos aumentos enzimáticos se resolvieron sin necesidad de reducir la dosis o suspender medicamentos. Los pacientes que en los estudios presentaron niveles de transaminasas iniciales que excedían el LSN mostraron tasas mayores de aumentos de transaminasas durante el uso de cannabidiol.

Seguimiento Hepatotoxicidad

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 antes de comenzar el tratamiento, y en los meses 1, 3 y 6 tras el inicio del tratamiento con CBD y de forma periódica de acuerdo al paciente e 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).

Somnolencia y sedación

Cannabidiol puede causar somnolencia y sedación, en general al inicio del tratamiento y puede disminuir en la evolución, y este efecto adverso es más frecuente en los pacientes que son sometidos a un tratamiento concomitante con clobazam y con otros depresores del sistema nervioso central ya sean medicamentos o drogas como el alcohol.

Aumento de la frecuencia de convulsiones

Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, puede producirse un aumento de la frecuencia de convulsiones con relevancia clínica durante el tratamiento con CBD, en cuyo caso se hará ajuste de dosis del antiepiléptico concomitante, y/o o interrupción del tratamiento con cannabidiol si la relación riesgo/beneficio no fuera favorable. No obstante, los ensayos clínicos de fase 3 relativos a

Prospecto 30ML y 10 ML
DORSO
36x16cm

SLG,SD y CET, mostraron una frecuencia de estatus epiléptico similar a de los grupos tratados con placebo.

Ideas y comportamiento de carácter suicida

Han sido reportados ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en varias indicaciones. En un metaanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo se muestra un pequeño aumento del riesgo de mostrar ideas y comportamiento de carácter suicida, aunque no se ha establecido con certeza el mecanismo, ni si está relacionado al cannabidiol u otras medicaciones concomitantes. Ideas y comportamiento suicida serán objeto de supervisión durante el seguimiento de estos tratamientos y se instruirá a pacientes y sus cuidadores que consulten especialista si se presentan estos síntomas.

Disminución de peso

El Cannabidiol puede causar pérdida de peso o una disminución en el aumento de peso. En pacientes con SLG, SD y CET, la pérdida de peso pareció estar relacionada con la dosis. Se hará monitoreo de apetito y peso de forma regular para hacer el ajuste de dosis cuando corresponda y evaluar si es necesario interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas al vehículo MCT

Aunque el aceite MCT se digiere fácilmente, algunas personas pueden experimentar efectos secundarios como diarrea, náuseas o malestar estomacal al consumirlo en exceso. Por eso se tratará de usar el menor volumen posible de producto. En los pacientes que requieran dosis muy elevadas, se ajustará el volumen administrado cambiando a una presentación de XATIPLEX más concentrada.

Poblaciones no estudiadas

No se han estudiado pacientes con problemas cardiovasculares graves.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Es importante que el profesional responsable del tratamiento con XATIPLEX haga un seguimiento de las posibles interacciones para evitar efectos indeseables y fallas terapéuticas. Las interacciones aquí presentadas y otras pueden ser consultadas en publicaciones científicas y en aplicaciones de monitoreo de interacciones.

Inductores de CYP3A4 o CYP2C19

La rifampicina, inductor potente de CYP3A4/2C19, (600 mg administrados una vez al día) redujo las concentraciones en plasma de cannabidiol y de 7-hidroxí-cannabidiol (7-OH-CBD: un metabolito activo de cannabidiol) aproximadamente en un 30 % y un 60 % respectivamente. Otros inductores potentes de CYP3A4/CYP2C19, como la carbamazepina, la enzalutamida, el mitotano y la hierba de San Juan, administrados de forma concomitante con cannabidiol, también pueden reducir las concentraciones en plasma de CBD y de 7-OH-CBD. Estas interacciones pueden determinar una reducción de la eficacia de CBD, lo que suele resolverse con un ajuste de dosis.

Inhibidores de la glucuronosiltransferasa (UGT)

El 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

El cannabidiol tiene una farmacocinética compleja por lo que puede tener interacciones con los medicamentos antiepilépticos concomitantes. El médico tratante hará un seguimiento frecuente y exhaustivo de estos tratamientos para la detección precoz de interacciones con efecto negativo. Se recomienda además, realizar un seguimiento de las concentraciones en plasma. Las interacciones potenciales del cannabidiol con clobazam, el valproato, el estiripentol y el everólimus concomitantes se han evaluado en voluntarios sanos y pacientes con epilepsia, y con otros medicamentos antiepilépticos como la fenitoína y la lamotrigina surgen de datos in vitro.

Clobazam

Cuando CBD y clobazam se administran de forma conjunta, se producen interacciones farmacocinéticas bidireccionales. Pueden generarse niveles elevados (triple o cuádruple) de N-desmetil-clobazam cuando se combina con CBD, probablemente por inhibición de CYP2C19. También se ha observado un aumento de 7-OH-CBD con aumentos de la concentración plasmática de un 47 %. El aumento de los niveles sistémicos de estas sustancias activas podría provocar un aumento de los efectos farmacológicos y de las reacciones adversas al medicamento como somnolencia y sedación, en cuyo caso se debe considerar una reducción de la dosis de clobazam.

Valproato

El uso concomitante de CBD y valproato incrementa la incidencia de aumentos de las enzimas de transaminasas hepáticas. Si se producen aumentos de las transaminasas con relevancia clínica, el tratamiento con cannabidiol o con valproato concomitante deberá reducirse o interrumpirse hasta que se observe una recuperación de los aumentos de transaminasas. El uso concomitante de CBD y valproato incrementa la incidencia de diarreas o disminución del apetito. El valproato además de la metabolización por el sistema CYP450, tiene una segunda vía de metabolización por las UGTs que también metabolizan al CBD. Debe evaluarse esta potencial interacción pues si CBD inhibe la metabolización por CYP450, aumentará el metabolismo del valproato por las UGTs que puede estar reducido por la utilización de ese sistema enzimático por el CBD, o por estar inhibidas por éste.

Estiripentol

La asociación de CBD con estiripentol puede producir un aumento en los niveles de estiripentol del 17 al 28 % para la concentración en plasma máxima. El paciente deberá someterse a un seguimiento exhaustivo en relación con las reacciones adversas al medicamento.

Fenitoína

La concentración plasmática de la fenitoína podría aumentar cuando se administra de forma conjunta con CBD por inhibición del CYP2C9, por lo que se deberá proceder con cautela porque la fenitoína cuenta con un índice terapéutico muy estrecho. Si se producen problemas de tolerabilidad se considerará reducir las dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La lamotrigina es un sustrato de enzimas de UGT, incluida UGT2B7, que puede ser inhibida por el CBD, pudiendo generar aumento de los niveles de lamotrigina.

Everólimus

La administración de forma conjunta de cannabidiol (12,5 mg/kg dos veces al día) con el sustrato de CYP3A4 y Pgp everólimus (5 mg) puede causar aumentos de la concentración de éste, posiblemente debido a inhibición de la salida de Pgp intestinal. Sin embargo no se registra afectación de la semivida de everólimus. En pacientes que reciben cannabidiol se recomienda usar dosis menores de everólimus.

Cannabidiol puede afectar a otros medicamentos sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, y UGT2B7. En consecuencia potencialmente puede aumentar las concentraciones plasmáticas de cafeína, teofilina y tizanidina (CYP1A2). Se han registrado interacciones como sustratos de CYP2B6 como bupropión y efavirenz, de UGT1A9 como diflunisal, propofol y fenofibrato, y UGT2B7 como gemfibrozilo, morfina y lorazepam cuando se administran de forma conjunta con cannabidiol. También se debe estar atento a interacciones significativas desde el punto de vista clínico con los sustratos de CYP2C8 como repaglinida y CYP2C9 como warfarina.

El CBD inhibe CYP2C19, lo que puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos como clobazam y omeprazol. Se debería considerar una reducción de la dosis para medicamentos concomitantes que sean sustratos sensibles de CYP2C19 sobre todo cuando esos medicamentos tienen un índice terapéutico estrecho.

Sustratos de Pgp administrados por vía oral

La administración de forma conjunta de CBD con everólimus o de otros sustratos de Pgp como sirolimus, tacrólimus, ciclosporina y digoxina administrados por vía oral aumentadan la biodisponibilidad de estos medicamentos. Deberán considerarse la monitorización de fármacos y la reducción de la dosis cuando se administren por vía oral y de forma conjunta con CBD. No obstante, como el cannabidiol puede ser inhibidor o inductor de CYP3A4, con medicamentos que se metabolicen con CYP3A4, se debe estar alerta pues las concentraciones plasmáticas pueden aumentar o disminuir y causar efectos adversos por exceso o déficit en la concentración.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos disponibles son limitados por lo que 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 tratamiento con cannabidiol. No existen estudios en humanos sobre la excreción de cannabidiol en leche materna, pero dado que el cannabidiol tiene una elevada tasa de unión a proteínas, es probable que pase del plasma a la leche materna. Por lo tanto, se recomienda interrumpir la lactancia durante la administración de cannabidiol, o interrumpir el tratamiento con cannabidiol en caso de no ser posible.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Por la posibilidad de que cannabidiol cause 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.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se mencionan son las registradas en el rango terapéutico de cannabidiol con dosis máximas de 25 mg/kg/día. Las reacciones adversas más habituales son somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fiebre, cansancio, vómitos y elevación de transaminasas.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de presentación se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). Dentro de cada rango de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendente.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas de los ensayos clínicos
Infeciones e infestaciones	Frecuentes	Neumonía*, infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Irritabilidad, agresividad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia*
	Frecuentes	Letargo, convulsiones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediásticos	Frecuentes	Tos
Trastornos gastro-intestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos
	Frecuentes	Náusea
Trastornos hepato-biliares	Frecuentes	Aumento de AST, aumento de ALT, aumento de GGT
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Fiebre, cansancio
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Bajada de peso

*Términos agrupados: **neumonía:** neumonía, neumonía por VRS, neumonía por micoplasma, neumonía adenoviral, neumonía vírica, neumonía por aspiración; **somnolencia:** somnolencia, sedación.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Lesión hepatocelular (ver antes en Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Este efecto adverso que se presenta en el 12% de los pacientes, se eleva significativamente al 19% en pacientes tratados con valproato, y al 23% en pacientes tratados con valproato y clobazam concomitantes. El riesgo de aumento de transaminasas aumenta en pacientes que tienen niveles elevados de transaminasas antes del inicio del tratamiento.

Somnolencia y sedación

Se han observado casos de somnolencia y sedación incluido letargo en ensayos controlados con cannabidiol entre el 27 y 30% de pacientes con SLG, SD y CET teniendo mayor incidencia en pacientes con dosis más altas (superiores a 10mg/kg/día) o con tratamiento concomitante con clobazam u otros depresores del SNC.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados se ha registrado un empeoramiento de las crisis en general asociado a los rangos de dosis más altos. Este efecto adverso puede presentarse como un aumento de la frecuencia e intensidad de las crisis o nuevos tipos de crisis.

Disminución de peso

El cannabidiol puede causar pérdida de peso o una reducción en el aumento de peso. Según estudios en pacientes con SLG, SD y CET, la pérdida de peso pareció estar relacionada con la dosis, pudiendo alcanzar hasta al 21 % de los pacientes con las dosis más altas, con pérdidas de peso ≥ 5 %.

Diarrea

El cannabidiol puede provocar diarrea relacionada con las dosis. Según los estudios controlados puede presentarse con las dosis más altas recomendadas hasta en el 21% de los pacientes con SLG y SD y hasta el 31% de los pacientes con CET, pero puede ser aún más frecuente con dosis superiores a los 25mg/kg/día. En general suele presentarse al principio del tratamiento con una duración promedio de hasta 8 días. Mejora con la reducción de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento con cannabidiol.

Alteraciones hematológicas

El cannabidiol puede provocar disminuciones en los niveles de hemoglobina y hematocrito, con disminuciones promedio de –0,36 g/dl de hemoglobina y de –1,34 % del hematocrito. Este efecto adverso también parece estar relacionado con la administración de las dosis recomendadas más altas (20 –25mg/kg/día). Si bien no es un efecto adverso frecuente, el CBD también puede causar plaquetopenia por lo que se tendrá especial cuidado cuando está asociado a otros medicamentos que también producen plaquetopenia o alteran la coagulación.

Aumentos de la creatinina

El cannabidiol puede provocar aumentos de la creatinina en suero, pero aún no se conoce el mecanismo que lo produce. En adultos sanos y pacientes con SLG, SD y CET, se verificaron aumentos de un 10% en dos semanas de tratamiento. El aumento es reversible en adultos sanos, pero no hay datos en casos de SLG, SD y CET.

Neumonía

En estudios controlados se registraron un 6% de casos de neumonía en pacientes con SLG, SD o CET.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se solicita a los médicos actuantes que notifiquen las sospechas de reacciones adversas al medicamento autorizado, lo que permitirá un mejor conocimiento de su relación beneficio/riesgo.

Sobredosis

Síntomas

La sobredosis con cannabidiol es un evento raro. Se ha registrado en adultos sanos con una única dosis de 6000 mg (superior a los 85 mg/kg para un adulto de 70 kg), presentándose con somnolencia y diarrea leve que se resolvieron con la finalización del estudio.

Gestión de sobredosis

En caso de sufrir una sobredosis, se debe vigilar al paciente y se le debe administrar un tratamiento sintomático adecuado, incluida la monitorización de las constantes vitales.

Si tomó más Cannabidiol del que debe

Si accidentalmente ingiere más cannabidiol del indicado consulte inmediatamente a su médico o llame al Centro de Información o Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.), teléfono: 1722, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Scanee este código QR para para una lectura del prospecto más cómoda, un video explicativo de uso y más información del producto



Elaborado en Laboratorio GreenMed (AMBERMAX S.A.S.)
Ruta 101, km 26,200, CP15566. Canelones, Uruguay
XATIPLEX-5 Registro MSP N° 47575
XATIPLEX-10 Registro MSP N° 47576
XATIPLEX-15 Registro MSP N° 47577
XATIPLEX-20 Registro MSP N° 47578
D.T.Q.F Leandro Villalba
Atención al consumidor: Info@greenmed.uy
Industria Uruguaya

09000021/V02