

Boletín CIME-FCQ-UNC

Medicamentos a base de “cannabis” o sus derivados que poseen aprobación por parte de autoridades sanitarias

Gisele Miana, Sonia Uema y Susana Núñez Montoya

Actualizado abril 2023 | Publicado mayo 2023

Av. Medina Allende y Haya de la Torre – planta baja, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@quimicas.unc.edu.ar

Teléfonos: (0351) 5353850 (int. 53359)

Este informe presenta los medicamentos autorizados en Argentina, EE. UU., Canadá, Israel, Nueva Zelanda, Australia, Reino Unido y la Unión Europea que contienen cannabinoides, ya sean naturales o sintéticos, o extractos purificados de la planta de “cannabis”. Se incluyen las indicaciones terapéuticas aprobadas por la autoridad sanitaria en base a evidencia científica, que oscila entre amplia y mediana. Se indican las reacciones adversas que pueden producir a las dosis terapéuticas, señalando también las precauciones y advertencias a tener en cuenta durante la administración.

Palabras clave: Cannabis; Cannabinoides; Marihuana medicinal.

Índice

Introducción	2
Conceptos básicos.....	2
Productos farmacéuticos a base de cannabis y sus derivados, destinados al uso y aplicación en la medicina humana	3
Régimen de acceso de excepción	4
Dronabinol ^{15,16}	7
Nabilona ^{19,20,21}	11
Nabiximoles ²²	14
Cannabidiol ^{12-14,29}	19
OTROS MEDICAMENTOS EN ETAPAS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	28
Cannabidivarina ^{30,31}	28
Extracto 5% - Δ 9-tetrahidrocannabinol ³²	29
Ácido (6aR, 10aR) -3- (1', 1'-dimetilheptil) -delta-8-tetrahidro-cannabinol-9-carboxílico ³³⁻³⁵	29
Resumen de reacciones adversas de dronabinol, nabilona, nabiximoles y cannabidiol	30
Bibliografía.....	34
SIGLAS	37

Introducción

Conceptos básicos

A continuación, se presentan las definiciones de conceptos necesarios para entender las normativas aprobadas hasta el momento en Argentina, a fin de facilitar la comprensión del siguiente informe. En primer lugar, la definición de medicamento tal como se expresa en el Diccionario Enciclopédico de la Legislación Sanitaria Argentina (DELS)¹:

[...] A modo de aclaración previa, en la literatura y en los documentos técnicos se emplea el término medicamento y producto farmacéutico o medicinal como sinónimos (y sus palabras en inglés “medicines”, “drugs” y “pharmaceutical products”).

*En una acepción, el **medicamento** es “toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra” (Decr. 150/92 –texto ordenado, 1993–, art. 1º, inc. a). Con los mismos términos se lo define en el Volumen IV de la Farmacopea Argentina, VII Edición.*

La definición anterior de medicamento especifica la legal que incluye en su texto, de modo amplio y visión previsor, a “las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana” (art. 1º, Ley 16.463 de medicamentos del año 1964).

*Otro concepto importante, el de “**especialidad medicinal o farmacéutica**”, se aplica a todo medicamento fabricado industrialmente y de modo uniforme por los laboratorios farmacéuticos, habilitados especialmente para ello, cuyas notas de “composición cuantitativa definida declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y de acción terapéutica comprobable” la definen.*

*El término **medicamento magistral** se incluye en la Farmacopea Argentina, VII Edición, referido a “todo medicamento prescripto en una receta magistral para un paciente individualizado, posteriormente preparado, envasado y rotulado por un farmacéutico en el laboratorio de su farmacia y dispensado en la misma”. Esta forma de medicamento se diferencia del producto manufacturado. [...]*

En el marco regulatorio de medicamentos a base de plantas medicinales, se deben tener en cuenta las definiciones de Droga vegetal (DV), Constituyente con actividad terapéutica conocida (ex principio activo), Preparado de DV y Medicamento herbario (MH), y MH de uso tradicional (MHUT)².

Se define como DV a las plantas enteras o sus partes (raíces, hojas, tallos, flores, frutos, entre otros); fragmentados o trozados, no procesados, frescos o secos; incluye exudados sin tratamiento previo (gomas, resinas, mucílagos, látex y ceras); que se emplean con fines medicinales. Se incluyen las algas, hongos y líquenes sólo para fines del registro. Constituyente con actividad terapéutica conocida es toda sustancia químicamente definida o grupo de sustancias químicamente caracterizadas (alcaloides, flavonoides u otros), responsables, total o parcialmente, de la actividad terapéutica de las DDVV, preparados de DDVV, MH o MHUT. Los preparados de DDVV son los obtenidos por someter las DDVV a diferentes tratamientos como molienda, extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación. Ejemplos de DDVV son los polvos, extractos, aceites esenciales, aceites fijos, jugos y exudados procesados².

Se define como MH a todo medicamento o producto farmacéutico que contiene como ingrediente activo una o más DDVV, o uno o más preparados de DDVV, o una o más DV en combinación con uno o más preparados de DV, que se diferencian de la especialidad

medicinal o farmacéutica porque no están caracterizados por una composición química definida, declarada y verificable; pero si está designado con un nombre convencional o nombre genérico que hace referencia a su contenido y composición, está preparado y envasado uniformemente, posee una forma farmacéutica estable, con una acción terapéutica comprobable. El MHUT es todo medicamento herbario que empleado en las condiciones de uso y posología tradicionales posee efectos farmacológicos verificables, carece de efectos nocivos, según la experiencia adquirida durante más de 20 años de utilización².

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)³ es la autoridad regulatoria nacional en materia de “registro, control, fiscalización y vigilancia de medicamentos, cosméticos, reactivos de diagnóstico; productos médicos (equipos, dispositivos y elementos de uso médico asistencial); alimentos acondicionados, suplementos dietarios, aditivos, edulcorantes e ingredientes; productos de uso doméstico, desinfectantes y desinsectizantes”. “Su misión es asegurar la eficacia, seguridad y calidad en todo lo inherente a la Administración, garantizando el cuidado de la salud, así como también la calidad y sanidad de todos los productos, procesos y tecnologías que se consumen o utilizan en medicina, cosmética humana y alimentación”.

Productos farmacéuticos a base de cannabis y sus derivados, destinados al uso y aplicación en la medicina humana

La Resolución 781/2022 Ministerio de Salud de la Nación⁴, sobre “Productos a base de cannabis y sus derivados destinados al uso y aplicación en la medicina humana”, creó una nueva categoría de medicamentos a los ya existentes, que son las especialidades medicinales (o farmacéuticas) y los medicamentos herbarios.

Esta nueva categoría incluye a todo producto de composición cuali-cuantitativa claramente definida y comprobable que contenga como ingrediente/s farmacéutico/s activo/s (IFA) uno o más cannabinoides derivados de origen vegetal obtenidos con los requerimientos de buenas prácticas de elaboración establecidas. No podrán contener IFA de origen sintético.

Por medio de la Disposición ANMAT 6431/2022⁵ se aprobó la “Guía para la autorización sanitaria de productos vegetales a base de cannabis y sus derivados destinados al uso y aplicación en la medicina humana, según resolución MS N° 781/22”, cuya Autoridad de Aplicación es el INAME (Instituto Nacional del Medicamentos).

Con estas últimas normativas y modificatorias posteriores, en Argentina es posible registrar no sólo especialidades medicinales a base de cannabis y sus derivados, sino también preparados o productos destinados al uso medicinal que no cumplen los requerimientos de una especialidad medicinal.

En la Fig. 1 se esquematizan los medicamentos y preparados a base de “cannabis” que poseen aprobación por parte de autoridades sanitarias de diferentes países.

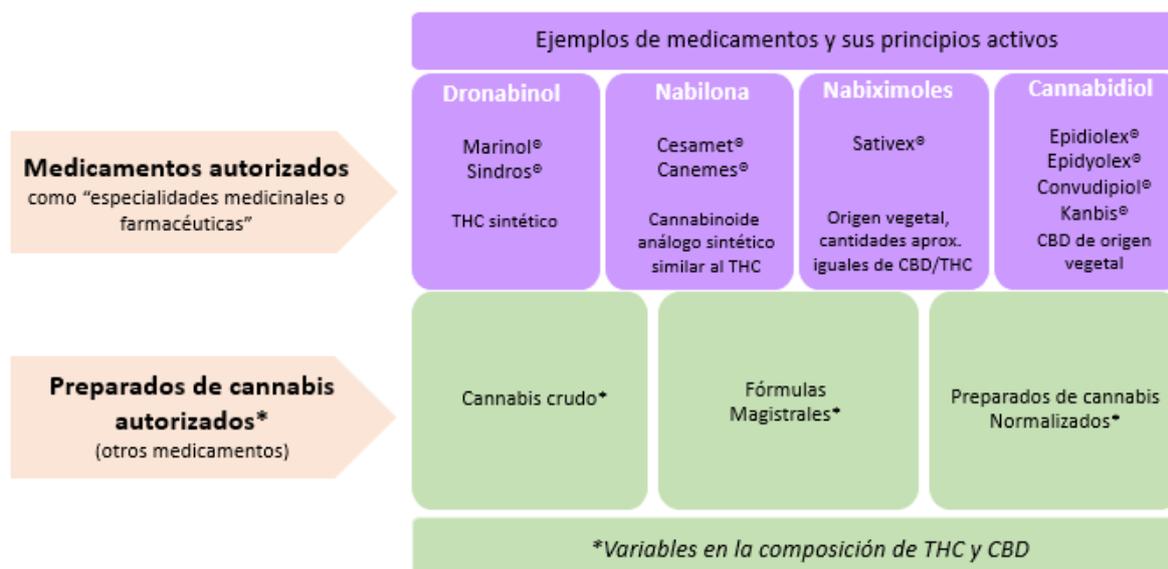


Figura 1: Productos farmacéuticos y preparados a base de cannabis y cannabinoides utilizados con fines médicos autorizados: una tipología amplia

THC: Δ^9 -tetrahidrocannabinol; CBD: cannabidiol

Fuente: adaptado de Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías. Uso médico del Cannabis y los cannabinoides: preguntas y respuestas para la elaboración de políticas (2018)⁶.

En la actualidad, sólo hay dos especialidades medicinales a base de "cannabis" elaboradas y autorizadas para su comercialización en Argentina: Convupidiol® (Laboratorio ALEF MEDICAL ARGENTINA S.A.) y Kanbis® (Laboratorio ELEA PHOENIX S.A.)⁷. Son soluciones orales de cannabidiol (CBD) 100 mg/mL. Además, hay otros dos medicamentos similares, pero con autorizaciones provinciales, que al momento no cuentan con autorización de la ANMAT para su comercialización nacional, ni para el tránsito interprovincial⁸. En ambos casos, se trata de laboratorios constituidos como Sociedades del Estado (S.E.) y se distribuyen gratuitamente en el sistema público de atención de salud: Aceite de cannabis LIF del Laboratorio Industrial Farmacéutico S.E., con autorización en Santa Fe (página web <http://www.lif-santafe.com.ar/>)⁹, y CBD 10 del laboratorio Cannava S.E., autorizado en Jujuy (página web <https://cannava.com.ar/>)¹⁰.

Esta producción nacional fue una respuesta a la población que tiene indicación médica para el uso de la planta de cannabis y sus derivados, para los cuales la Ley 27350¹¹ y su reglamentación¹² (art. 7º) establece que podrán adquirir **especialidades medicinales elaboradas en el país, importar especialidades medicinales debidamente registradas por la autoridad sanitaria o adquirir formulaciones magistrales elaboradas por farmacias autorizadas** u otras presentaciones que en el futuro se establezca^{11,12}.

Régimen de acceso de excepción

Para la importación de especialidades medicinales a base de cannabis y sus derivados se estableció un "Régimen de Acceso de Excepción a productos que contengan cannabinoides o derivados de la planta de cannabis destinados exclusivamente para uso medicinal ya sea para el tratamiento de un paciente individual o bien dentro del contexto de una investigación científica" (Res. MSN 654/2021 establece, en su art. 2º). Este régimen será de aplicación cuando no haya productos registrados en el país que contengan cannabinoides o derivados de la planta de cannabis, "o cuando dichos productos se encuentren en fase de

investigación y en forma exclusiva para las patologías que revistan evidencia de calidad metodológica determinada por este Ministerio de Salud” (Res. MSN 654/2021, art. 3º)¹³.

A continuación, se describen los principales cannabinoides y derivados sintéticos que se consideran IFA en medicamentos (especialidades medicinales o farmacéuticas) o productos a base de cannabis. Así, este informe se circunscribe a los medicamentos autorizados por diferentes autoridades sanitarias para su comercialización que contienen dronabinol, nabilona, nabiximoles y cannabidiol (Tabla 1).

Tabla 1: Medicamentos a base de cannabis y cannabinoides autorizados en el mundo

Principio Activo y Forma Farmacéutica	Nombre comercial	Usos terapéuticos aprobados	Países donde está aprobado
Cannabidiol (Ref: 6,13,14,15,30,36-46)	Epidiolex® ^a Epidyolex® ^a Convudipiol® Kanbis®	Indicado como tratamiento de convulsiones asociadas con el Sínd. Lennoux Gastaut/Dravet/Esclerosis Tuberosa/ Espasmos infantiles/Sínd. de Rett/ Sínd. de West/Prevención y tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped/Asfixia perinatal ^b	Estados Unidos, Unión Europea, Argentina ^a .
Nabilona (Ref: 6,13,20,22)	Cesamet® ^a Canemes® ^a	Indicado para el tratamiento de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia de cáncer en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.	Estados unidos, Canadá, Dinamarca, Alemania, Irlanda, Croacia, Austria, Polonia, Eslovenia, Reino Unido, Noruega, Argentina ^a .

Principio Activo y Forma Farmacéutica	Nombre comercial	Usos terapéuticos aprobados	Países donde está aprobado
Nabiximoles (THC/Cannabidiol; Dronabinol/Cannabidiol) (Ref: 6,13,25-29)	Sativex® ^a	Indicado para el tratamiento de Glioma, Espasticidad y Dolor.	Bélgica, Rep. Checa, Dinamarca, Alemania, Estonia, Irlanda, España, Francia, Croacia, Italia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Austria, Polonia, Portugal, Eslovenia, Finlandia, Suecia, Reino Unido, Turquía, Noruega, Canadá, Argentina ^a , Chile.
Dronabinol (Ref: 6,13,16,17,37)	Marinol® ^a Syndros® ^a	Indicado en adultos para el tratamiento de: <ul style="list-style-type: none"> • anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). • náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales. • Dolor neuropático central y periférico^b • Espasticidad^b 	Estados Unidos, Dinamarca, Irlanda, , Francia, Croacia, Polonia, Eslovenia, Suecia, Noruega, Argentina ^a

THC: Δ9-tetrahidrocannabinol; Sínd: síndrome.

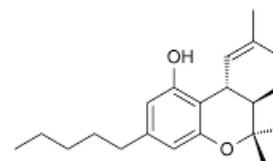
^aMediante Res. MSN 654/2021 sobre el régimen de Acceso de Excepción a productos que contengan cannabinoides o derivados de la planta de cannabis¹³.

^bEstos usos terapéuticos han sido aprobados por EMA en la Unión Europea.

Dronabinol^{16,17}

Es el isómero trans del Δ 9-tetrahidrocanabinol (THC), obtenido mediante síntesis química.

El dronabinol pertenece a una clase de medicamentos llamados cannabinoides. Este funciona afectando el área del cerebro que controla la náusea, los vómitos y el apetito¹⁸.



Dronabinol

Indicaciones terapéuticas

Indicado en adultos^{16,17} y pacientes pediátricos¹⁹ para el tratamiento de

- náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes adultos y pediátricos que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.
- anorexia/caquexia asociada con la pérdida de peso en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o cáncer terminal.

Productos farmacéuticos

MARINOL®¹⁶

Forma Farmacéutica: cápsulas para uso oral de 2,5; 5 o 10 mg de dronabinol en aceite de sésamo.

Conservación, almacenamiento y periodo de validez^{16,18}:

Guarde MARINOL® en un lugar fresco, como en un refrigerador, a una temperatura entre 46 °F y 59 °F (8 °C y 15 °C). No congele las cápsulas de MARINOL®.

SYNDROS®¹⁷⁻¹⁹

Forma Farmacéutica: solución oral de 5 mg/ml de dronabinol.

Conservación, almacenamiento y periodo de validez¹⁷⁻¹⁹:

Guarde SYNDROS® en el refrigerador entre 36°F y 46°F (2°C y 8°C). Después de abrir la botella, SYNDROS® se puede almacenar a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C), hasta por 42 días. No utilice SYNDROS® que se haya almacenado en el refrigerador o a temperatura ambiente 42 días después de abrir la botella. Escriba la fecha en que abrió la botella de SYNDROS® en la botella y caja en la que viene.

Dosis y posología

MARINOL®¹⁶

Para náuseas y vómitos se recomienda comenzar 5 mg, 3 a 4 veces por día. Dosis Máxima recomendada 20 mg/ml.

Para anorexia/caquexia se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg antes de las comidas, 2 veces por día. Dosis máxima recomendada 10 mg dos veces al día. Para esta última indicación se recomienda una dosis inicial para adultos de 2,5 mg dos veces al día, una hora antes del almuerzo y la cena.

En pacientes de edad avanzada o pacientes que no pueden tolerar 2,5 mg dos veces al día, considere iniciar MARINOL® a 2,5 mg una vez al día una hora antes de la cena o al acostarse para reducir el riesgo de síntomas del sistema nervioso central (SNC). La

dosificación tardía en el día puede reducir la frecuencia de las reacciones adversas del SNC. Las reacciones adversas del SNC están relacionadas con la dosis; por lo tanto, es necesario controlar a los pacientes y reducir la dosis según sea necesario.

Si se presentan reacciones adversas del SNC como sensación de euforia, mareos, confusión y somnolencia, generalmente se resuelven en 1 a 3 días y no requieren una reducción de la dosis. Si las reacciones adversas del SNC son graves o persistentes, reduzca la dosis a 2,5 mg por la noche o al acostarse.

Si se tolera y se desea un mayor efecto terapéutico, la dosis puede aumentarse gradualmente a 2,5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena. Aumente la dosis de MARINOL® gradualmente para reducir la frecuencia de las reacciones adversas relacionadas.

La mayoría de los pacientes responden a 2,5 mg dos veces al día, pero la dosis puede aumentarse aún más a 5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena, según la tolerancia, para lograr un efecto terapéutico.

SYNDROS®:

Administración¹⁷:

- Utilice siempre la jeringa oral calibrada, la cual mide una dosis máxima de SYNDROS® de 5 mg. Si la dosis prescrita es superior a 5 mg, la dosis total deberá dividirse y extraerse en dos o más porciones usando la jeringa oral.
- Tome SYNDROS® con un vaso lleno de agua (6 a 8 onzas [180-250 mL aprox.]).
- SYNDROS® puede administrarse a través de sondas de alimentación enteral de silicona.

Dosificación en adultos¹⁷:

En la indicación por anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes adultos con SIDA¹⁷, la dosis inicial recomendada es de 2,1 mg por vía oral dos veces al día, una hora antes del almuerzo y la cena.

- Ver la información de prescripción completa para la titulación de dosis para administrar reacciones adversas y lograr el efecto terapéutico deseado¹⁷.

Para el tratamiento de náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia en pacientes adultos que usan antieméticos convencionales sin éxito¹⁷, la dosis inicial recomendada es de 4,2 mg/m², administrada de 1 a 3 horas antes de la quimioterapia, luego cada 2 a 4 horas después de la quimioterapia durante un total de 4 a 6 dosis por día. Administrar la primera dosis con el estómago vacío por lo menos 30 minutos antes de comer; se pueden tomar dosis posteriores sin importar las comidas.

- Ver la información de prescripción completa para la titulación de dosis para administrar reacciones adversas y lograr el efecto terapéutico deseado¹⁷.

Dosificación en pediatría¹⁹:

- Antiemético: 5 mg/m², 1-3 h antes de la quimioterapia, y luego 5 mg/m²/dosis cada 2-4 h después de la quimioterapia hasta un total de 4-6 dosis/día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 2,5 mg/m² hasta un máximo de 15 mg/m²/dosis.
- Estimulante del apetito: Las dosis en los niños no han sido establecidas.

Reacciones adversas^{16,17}

Reacciones psiquiátricas. Se ha informado que el dronabinol exacerba manía, depresión o esquizofrenia. Los síntomas significativos del SNC siguieron a dosis orales de 0,4 mg / kg (28 mg por paciente de 70 kg) de dronabinol en estudios antieméticos.

Reacciones cognitivas. El uso de dronabinol se ha asociado con deterioro cognitivo y estado mental alterado. Reduzca la dosis o suspenda el uso de dronabinol si se desarrollan signos o síntomas de deterioro cognitivo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dronabinol puede causar y puede afectar las habilidades mentales o físicas requeridas para el desempeño de tareas peligrosas como conducir un vehículo de motor o manejar maquinaria.

Inestabilidad hemodinámica. Los pacientes pueden experimentar hipotensión ocasional, posible hipertensión, síncope o taquicardia mientras toman dronabinol.

Convulsiones. Se han notificado convulsiones y actividad similar a convulsiones en pacientes que reciben dronabinol.

Abuso de sustancias múltiples. Los pacientes con antecedentes de abuso o dependencia de sustancias, incluida la marihuana o el alcohol, también pueden ser más propensos a abusar de dronabinol.

Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos. Pueden ocurrir náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con dronabinol. En algunos casos, estas reacciones adversas fueron graves, produciendo deshidratación, anomalías electrolíticas, que requirieron una reducción de la dosis o la suspensión del fármaco. Los síntomas son similares al síndrome de hiperémesis cannabinoide (CHS por sus siglas en inglés), que se describe como eventos cíclicos de dolor abdominal, náuseas y vómitos en usuarios crónicos a largo plazo de productos que poseen THC.

Debido a que es posible que los pacientes no reconozcan estos síntomas como anormales, es importante preguntar específicamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre el desarrollo de un empeoramiento de las náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con dronabinol. Considere reducir la dosis o suspender dronabinol si un paciente desarrolla náuseas, vómitos o dolor abdominal que empeoran durante el tratamiento.

Hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad notificadas a las cápsulas de dronabinol incluyen hinchazón de los labios, urticaria, sarpullido diseminado, lesiones orales, ardor en la piel, enrojecimiento y opresión de la garganta.

Reacciones adversas fetales/neonatales¹⁶

Los estudios publicados sugieren que, durante el embarazo, el uso de cannabis, que incluye THC, ya sea con fines recreativos o medicinales, puede aumentar el riesgo de resultados adversos fetales / neonatales, incluida la restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer, parto prematuro, pequeño para edad gestacional, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y muerte fetal. Por tanto, debe evitarse el consumo de cannabis durante el embarazo.

Toxicidad en recién nacidos prematuros¹⁷

SYNDROS® contiene los excipientes alcohol deshidratado (50% P/P) y propilenglicol (5,5% P/P). Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo del propilenglicol, lo que puede conducir a concentraciones elevadas de propilenglicol. Los recién nacidos prematuros pueden tener un

mayor riesgo de reacciones adversas asociadas con el propilenglicol debido a una capacidad disminuida para metabolizarlo, lo que conduce a su acumulación.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SYNDROS® en pacientes pediátricos.

Evite SYNDROS® en recién nacidos prematuros en el período posnatal inmediato debido a posibles toxicidades asociadas al propilenglicol, que incluyen: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas, cambios en el electrocardiograma (ECG) y hemólisis.

Contraindicaciones^{16,17}

Está contraindicado en pacientes con

- antecedentes psiquiátricos. Si no se puede evitar el medicamento, controle a los pacientes para detectar la aparición de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren los existentes durante el tratamiento. Además, evite el uso concomitante con otros medicamentos que estén asociados con efectos psiquiátricos similares.
- trastornos cardíacos porque pueden aumentar el riesgo de hipotensión, hipertensión, síncope o taquicardia.
- antecedentes de reacción de hipersensibilidad al dronabinol o al aceite de sésamo.
- antecedentes de convulsiones, incluidos aquellos que reciben medicación antiepiléptica o con otros factores que pueden reducir el umbral convulsivo. Sopesese este riesgo potencial con los beneficios antes de prescribir dronabinol. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neurológicos y psicoactivos de dronabinol.

Precauciones y advertencias^{16,17}

Antes de iniciar el tratamiento con dronabinol, evalúe a los pacientes en busca de antecedentes de enfermedades psiquiátricas como manía, depresión o esquizofrenia.

Evite el uso concomitante con otros medicamentos que estén asociados con efectos psiquiátricos similares al dronabinol.

Informe a los pacientes que no deben operar vehículos motorizados u otra maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que dronabinol no los afecta negativamente.

Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y síncope después de iniciar o aumentar la dosis de dronabinol.

Controle a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para ver si el control de las convulsiones empeora durante la terapia con dronabinol. Si se produce una convulsión, aconseje a los pacientes que interrumpan el tratamiento con dronabinol y se comuniquen con un proveedor de atención médica de inmediato.

Evalúe el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar dronabinol y controle a los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias durante el tratamiento con dronabinol para detectar el desarrollo de estos comportamientos o afecciones.

Sobredosis¹⁶⁻¹⁹

En caso de sobredosis, se aconseja llamar a una línea de asistencia médica (normalmente se encuentra en el prospecto del producto que está utilizando) o concurrir a una guardia. Si

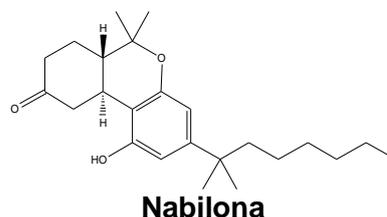
la víctima se ha desmayado, ha tenido una convulsión, tiene dificultad para respirar, o no puede despertarse, llame inmediatamente a los servicios de emergencia al 911¹⁸.

Los síntomas de una sobredosis pueden incluir los siguientes: somnolencia, sentimiento exagerado de felicidad, sentidos más agudos de lo usual, conciencia del tiempo cambiada, ojos rojos, boca seca, taquicardia, problemas de memoria, sensación de estar fuera de su cuerpo, cambios de humor, dificultad para orinar, estreñimiento, coordinación disminuida, cansancio extremo, dificultad para hablar claramente, mareos o desmayos al ponerse de pie muy rápido¹⁶⁻¹⁸.

Los signos y los síntomas de sobredosis/intoxicación son: mareos, alucinaciones, delirios, paranoia, taquicardia o bradicardia con hipotensión. En caso de sobredosis, debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo¹⁹.

Nabilona²⁰⁻²²

Es un análogo sintético del THC. Pertenece a una clase de medicamentos llamados cannabinoides. Funciona al afectar el área del cerebro que controla las náuseas y los vómitos^{19,20}.



Indicaciones terapéuticas^{20,21}

Indicado para el tratamiento de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia de cáncer en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.

Productos farmacéuticos

CESAMET^{®20} y **CANEMES**^{®22}

Forma Farmacéutica: cápsulas orales de 1 mg de nabilona^{20,22}

Dosis y posología

CESAMET[®]: se recomienda 1-2 mg, 2 veces al día. Dosis máxima 2 mg, 3 veces al día²⁰. Por lo general se toma con o sin alimentos 2 a 3 veces por día durante el ciclo de quimioterapia. El tratamiento con nabilona debe iniciarse entre 1 a 3 horas antes de la primera dosis de quimioterapia y puede ser continuado hasta 48 horas después de finalizado el ciclo de quimioterapia^{20,21}.

CANEMES[®]: por lo general, se toman de 1 a 2 cápsulas dos veces al día. Al comienzo de la terapia, se debe administrar una dosis baja (1 cápsula al día) y luego aumentar según la necesidad. La primera dosis debe tomarse la noche anterior al comienzo de la quimioterapia, la segunda dosis una a tres horas antes del inicio de la quimioterapia. La dosis máxima administrada no debe exceder las 3 x 2 cápsulas al día (6 cápsulas al día)²².

Reacciones adversas²⁰⁻²²

La siguiente lista de eventos adversos está organizada por frecuencia decreciente dentro de los sistemas corporales para pacientes tratados con nabilona en ensayos clínicos. Todos los eventos se enumeran independientemente de la evaluación de causalidad.

Sangre y hematopoyético: anemia

Cardiovascular: hipotensión ortostática²⁰, hipotensión^{20,22}, taquicardia²⁰⁻²², síncope, palpitaciones, enrojecimiento, hipertensión, arritmia y accidente vascular cerebral²⁰.

Ojo y oído: alteración de la visión^{20,22}, irritación ocular, sequedad ocular, trastorno ocular, ambliopía, hinchazón de los ojos, enfermedades de los párpados, dilatación de la pupila, fotofobia, defecto del campo visual, opresión del oído, disfunción del equilibrio y tinnitus²⁰.

Gastrointestinal: boca seca, pérdida del apetito, náuseas²⁰⁻²², anorexia, vómitos, diarrea²⁰, dolor abdominal²⁰⁻²², estreñimiento, úlcera aftosa, irritación bucal, gastritis y dispepsia²⁰.

Genitourinario: aumento de la micción, disminución de la micción, sofocos, retención urinaria, y frecuencia de la micción²⁰.

Infección: infección bacteriana²⁰.

Metabólico y endocrino: sed²⁰⁻²².

Musculoesquelético: dolor muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor articular y dolor no especificado²⁰.

Sistema nervioso: somnolencia, disminución de la concentración²⁰⁻²², vértigo²⁰, ataxia²⁰⁻²², sedación²⁰, alucinaciones²⁰⁻²², parestesia²⁰, temblor²⁰⁻²², alteración de la memoria²⁰, alteración de la percepción²⁰, convulsiones²⁰, distonía²⁰⁻²², entumecimiento²⁰ y acatisia²⁰⁻²², dolor de cabeza^{21,22}.

Psiquiátrico: euforia (sensación de "euforia"), trastornos del sueño, depresión²⁰⁻²², desorientación, confusión²⁰⁻²², ansiedad^{20,22}, cambios de humor^{20,21}, insomnio²⁰⁻²², síndrome de despersonalización, trastorno del habla, sueños anormales, sensación de embriaguez, psicosis tóxica, paranoia, apatía, trastornos del pensamiento, abstinencia, trastorno de pánico, neurosis fóbica, trastorno emocional e hiperactividad²⁰, dificultad para pensar con claridad y para entender la realidad²¹, trastornos mentales, sentimiento de alienación²².

Respiratorio: disnea, faringitis, congestión nasal, dolor de cabeza sinusal, lengua gruesa, sequedad de garganta, nariz seca, sibilancias, hemorragia nasal, tos, cambio de voz y dolor en el pecho²⁰.

Piel y apéndices: anhidrosis, fotosensibilidad, prurito, erupción cutánea y reacciones alérgicas²⁰.

Condiciones diversas y mal definidas: dolor de cabeza, fatiga, aturdimiento, alteración de la coordinación, capacidad anormal de experimentar sensaciones y percepciones, disforia, mareos^{20,22}, alteración del gusto, apetito excesivo, escalofríos, sudoración excesiva, nerviosismo, malestar general, mareos posturales, contracciones nerviosas, irritabilidad, fiebre, inhibición para caminar, pérdida del conocimiento, hipotonía y dificultad para orinar²⁰.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización²⁰: nabilona (CESAMET®) se comercializa internacionalmente desde 1982. Las siguientes reacciones adversas enumeradas en orden de frecuencia decreciente por sistema corporal han sido informadas desde que se comercializó nabilona. Todos los eventos se enumeran independientemente de la causalidad y evaluación.

Sangre y hematopoyético: leucopenia.

Cardiovascular: hipotensión y taquicardia.

Ojo y oído: alteraciones visuales.

Gastrointestinal: boca seca, náuseas, vómitos y estreñimiento.

Sistema nervioso: alucinaciones, depresión del SNC, estimulación del SNC, ataxia, estupor, vértigo, convulsión y parestesia circumoral.

Psiquiátrico: somnolencia, confusión, euforia, depresión, disforia, despersonalización, ansiedad, psicosis y labilidad emocional.

Condiciones diversas y mal definidas: mareos, dolor de cabeza, insomnio, pensamientos anormales, dolor de pecho, falta de efecto y edema facial.

Contraindicaciones^{20,22}

Nabilona está contraindicado en pacientes que tengan antecedentes de hipersensibilidad a cualquier cannabinoide²⁰.

La relación beneficio/riesgo del uso de nabilona debe evaluarse cuidadosamente en pacientes con las siguientes condiciones médicas debido a la variación individual en la respuesta y tolerancia a los efectos²⁰.

- Dado que puede elevar la frecuencia cardíaca en decúbito supino y en bipedestación y causar hipotensión postural, debe usarse con precaución en ancianos y en pacientes con hipertensión o enfermedad cardíaca²⁰.
- También debe usarse con precaución en pacientes con trastornos psiquiátricos actuales o trastornos previos (incluyendo enfermedad maniaco-depresiva, depresión y esquizofrenia) como síntomas de estos estados patológicos pueden ser desenmascarados por el uso de cannabinoides²⁰.
- Debe usarse con precaución en personas que reciben terapia concomitante con sedantes, hipnóticos u otras drogas psicoactivas debido al potencial de aditivos o efectos sinérgicos del SNC^{20,22}.
- Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, incluyendo abuso o dependencia del alcohol^{20,22} y uso de marihuana, ya que nabilona contiene un activo similar compuesto a la marihuana²⁰.
- Debe usarse con precaución en pacientes embarazadas, madres lactantes o pacientes pediátricos porque no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes^{20,22}.
- No se han investigado los aspectos de seguridad de los efectos de la insuficiencia hepática y renal²⁰.
- La nabilona supuestamente se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se somete a un primer paso extenso en el metabolismo hepático. Esas propiedades tienen el potencial de conducir a interacciones farmacológicas que afectan a la farmacocinética de fármacos coadministrados de comportamiento similar o de la propia nabilona²⁰.
- No se han determinado los efectos del potencial de prolongación del intervalo QT por parte de nabilona²⁰.

Precauciones y advertencias^{20,22}

Uso restringido a pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales. Esta restricción es necesaria porque una proporción sustancial de cualquier grupo de pacientes tratados con nabilona se puede esperar que experimente reacciones psicomiméticas perturbadoras no observadas con otros agentes antieméticos²⁰.

Debido a su potencial para alterar el estado mental, nabilona está diseñado para su uso en circunstancias que permiten una estrecha supervisión del paciente por parte de una persona responsable, especialmente durante el uso inicial de nabilona y los ajustes de dosis²⁰.

- Los efectos pueden persistir durante un período de tiempo variable e impredecible después de su administración oral. Las reacciones psiquiátricas adversas pueden persistir durante 48 a 72 horas después del cese del tratamiento²⁰.
- Debido a la variación individual en la respuesta y tolerancia a los efectos, los pacientes deben permanecer bajo la supervisión de un adulto responsable, especialmente durante el uso inicial de nabilona y los ajustes de dosis²⁰.
- Se debe advertir específicamente a los pacientes que reciben tratamiento con nabilona que no conduzcan, operen maquinaria o participen en cualquier actividad peligrosa mientras están en tratamiento^{20,22}.
- No debe tomarse con alcohol, sedantes, hipnóticos u otras sustancias psicoactivas porque pueden potenciar los efectos del SNC de nabilona²⁰.
- Nabilona (CANEMES®) no debe tomarse junto con diazepam, secobarbital sódico o codeína porque el efecto inhibitorio de los fármacos sobre el SNC puede aumentar. Cuando se administra junto con cannabinoides, se han identificado interacciones con las siguientes sustancias: anfetaminas, cocaína, otros simpaticomiméticos, atropina, escopolamina, antihistamínicos, otros anticolinérgicos, amitriptilina, amoxapina, desipramina, otros antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiazepinas, litio, opioides, buspirona, relajantes musculares, inhibidores del SNC, disulfiram, fluoxetina, antipirinas, teofilina, naltrexona²².

Sobredosis²¹

En caso de sobredosis, se aconseja llamar a una línea de asistencia médica (normalmente se encuentra en el prospecto del producto que está utilizando) o concurrir a una guardia. Si la víctima se ha desmayado, ha tenido una convulsión, tiene dificultad para respirar, o no puede despertarse, llame inmediatamente a los servicios de emergencia al 911²¹.

Los síntomas de la sobredosis pueden incluir: ritmo cardíaco más rápido que lo normal, mareos, vértigo, desmayos, alucinaciones, ansiedad, cambios en el pensamiento, comportamiento o estado de ánimo, confusión, respiración lenta, coma (pérdida de la consciencia por un período)²¹.

Nabiximoles²³

Es una preparación herbal que contiene una cantidad definida de cannabinoides específicos formulados para una administración en spray mucoral con potencial actividad analgésica. Nabiximoles contiene un extracto estandarizado de THC, el cannabinoide no psicoactivo CBD, y otros cannabinoides, flavonoides, y terpenos de dos variedades de plantas de cannabis. Dichos cannabinoides interactúan con la proteína G acoplada a los receptores cannabinoides 1 (CB1) en el SNC, con efectos analgésicos, eufóricos y anticonvulsivos²³.

Indicaciones terapéuticas

SATIVEX® está indicado como tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento²³.

En Canadá e Israel, también está aprobado como coadyuvante para el alivio sintomático del dolor neuropático en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple y para aliviar el dolor

moderado a severo en pacientes adultos con cáncer avanzado que no responden a tratamientos con opiáceos a dosis máxima⁶.

Indicaciones terapéuticas aprobadas para enfermedades huérfanas: glioma^{6,25-29}

Visión general

El 17 de febrero de 2016, la Comisión Europea (CE) otorgó la designación huérfana (EU/3/16/1621) a GW Research Ltd, Reino Unido, para THC y CBD de extractos de la planta *Cannabis sativa* L. para el tratamiento de glioma.

El patrocinio se transfirió a GW Pharma (International) BV, Países Bajos, en abril de 2019.

¿Cómo se espera que actúe este medicamento?

El THC y el CBD son sustancias que se encuentran en la planta de cannabis y se cree que actúan de formas diferentes y complementarias sobre el glioma.

Se espera que el THC actúe bloqueando la acción de las proteínas llamadas 'complejo mTORC1'. Se espera que esto evite la producción de proteínas necesarias para el crecimiento de las células de glioma. También hace que se acumulen sustancias llamadas esfingolípidos en las células del glioma, provocando su muerte.

Se cree que el CBD reduce la producción de otras proteínas que necesita el cáncer para crecer e invadir otras células (llamadas MMP-2 y MMP-9), así como para desarrollar nuevos vasos sanguíneos para suministrar nutrientes al glioma (llamado VEGF). También puede aumentar el efecto de otros medicamentos utilizados para tratar el glioma.

¿Cuál es la etapa de desarrollo de este medicamento?

Los efectos de THC y CBD se han evaluado en modelos experimentales.

En el momento de presentar la solicitud de designación de huérfano, se estaban realizando ensayos clínicos con THC y CBD en pacientes con glioma.

La combinación de THC y CBD fue autorizada como SATIVEX® en varios Estados miembros de la UE para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En el momento de la presentación, THC y CBD no estaban autorizados en ningún lugar de la UE para el glioma ni designados como medicamentos huérfanos en otros lugares para esta afección.

De conformidad con el Reglamento (CE) no 141/2000 de 16 de diciembre de 1999, el COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) adoptó un dictamen positivo el 21 de enero de 2016 recomendando la concesión de esta designación.

Productos farmacéuticos

SATIVEX®²³

Forma Farmacéutica: solución para pulverización bucal²³.

Ingredientes activos: cada pulverización de 100 microlitros contiene²³: 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD de *Cannabis sativa* L.

Conservación y Almacenamiento²³: Antes de su uso, conservar el envase de SATIVEX® en posición vertical, dentro de su estuche, en la nevera (entre 2 °C y 8 °C). Si no se conserva en el refrigerador se volverá inestable y perderá el efecto deseado.

Una vez abierto el envase pulverizador, no es necesaria su conservación en el refrigerador, pero no debe conservarse a temperatura superior a 25 °C. Guardar en posición vertical.

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

No utilice SATIVEX® una vez abierto durante más de 42 días.

Periodo de validez²³: 2 años.

Estabilidad en uso tras la primera apertura²³: El envase con 10 ml mantiene la estabilidad por 42 días a partir de la fecha de apertura.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones²³: Los medicamentos no utilizados o el material de desecho se deben eliminar según los requisitos locales.

Dosis y posología

Dosificación

Cada pulverización libera una dosis fija de 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD.

Dosis promedio: 5 pulverizaciones por día. En general, la dosis se ajusta a cada paciente en particular durante 1 a 15 días. El rango recomendado es de 4 a 12 pulverizaciones por día. Deje de aumentar las pulverizaciones cuando haya determinado el número óptimo de pulverizaciones.

Dosis tóxica: 18 pulverizaciones en 20 min, 2 veces al día (97,2 mg THC y 90 mg de CBD) que induce efecto psicotrópico.

Administración²³

SATIVEX® es sólo para uso bucal, aplicándose en la cara interna de la mejilla o debajo de la lengua. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico. Efectúe el mismo número de pulverizaciones óptimas cada día. Distribuya las pulverizaciones de forma uniforme a lo largo del día. No efectúe más de una pulverización a la vez. Siempre debe dejar transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Puede usar SATIVEX® con o sin alimentos. No obstante, el uso de SATIVEX® con alimentos puede afectar a la cantidad del medicamento absorbida por el organismo. En la medida de lo posible, intente usar SATIVEX® de la misma manera en relación con la comida, así siempre obtendrá el mismo efecto.

-No realice esfuerzos excesivos durante los primeros días de uso de SATIVEX® hasta que sepa cómo le afecta.

-Si empieza a notar efectos adversos (normalmente mareos), efectúe una pulverización menos cada día hasta alcanzar el mayor alivio de los síntomas con el menor número de efectos adversos.

Reacciones adversas²³

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

Deje de tomar este medicamento y consulte a su médico o vaya directamente al hospital si experimenta alguno de los siguientes **efectos adversos graves**; se le realizará un seguimiento hasta que los síntomas desaparezcan:

- Ver u oír cosas que no existen (alucinaciones)
- Creencia de ideas falsas
- Sensación de que los demás están en su contra
- Pensamientos de suicidio
- Sensación de estar deprimido o confuso
- Sensación de sobreexcitación o pérdida de contacto con la realidad

A continuación, se listan los efectos adversos en función de su frecuencia de aparición al iniciar el tratamiento. En la mayoría de los casos son bastante leves y suelen desaparecer al cabo de unos días.

-Si presenta alguno de los efectos adversos siguientes, use menos pulverizaciones o deje de utilizar SATIVEX® hasta que vuelva a sentirse normal.

-Cuando vuelva a utilizar el medicamento, utilice el número de pulverizaciones con el que no sentía los efectos adversos.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas)²³

-Sensación de mareo o cansancio

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)²³

-Problemas de memoria o de concentración

-Somnolencia o aturdimiento

-Visión borrosa

-Dificultad en el habla

-Aumento o disminución del apetito

-Alteración del sentido del gusto o sequedad de boca

-Estreñimiento o diarrea

-Sensación de náuseas o vómitos

-Trastornos bucales, incluidos quemazón, dolor o úlceras bucales

-Falta de energía, sensación de debilidad o malestar general

-Sensación anormal o de embriaguez

-Pérdida de equilibrio o caídas

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)²³

-Desmayos

-Cambios en la frecuencia del pulso, la frecuencia cardíaca o la tensión arterial

-Dolor o irritación de garganta

-Dolor abdominal

-Alteración del color de la boca o los dientes

-Irritación en el lugar de pulverización de SATIVEX®

-Enrojecimiento o inflamación de la boca o descamación de su interior. No continúe pulverizando en estas zonas.

Es necesario agregar **otras reacciones adversas** que se han informado sin datos de frecuencia como episodios de desvanecimiento con el uso de nabiximoles.

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con nabiximoles. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con nabiximoles.

También se han informado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de nabiximoles y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con nabiximoles y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Contraindicaciones²³

Nabiximoles (SATIVEX®) está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes.
- Con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente.
- En mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante.

Precauciones y advertencias²³

Se deben tener precauciones durante las primeras semanas de tratamiento con nabiximoles debido a que a menudo se notifican mareos leves o moderados.

Se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial, ya que se han observado alteraciones en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis.

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de nabiximoles sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

No se recomienda el uso de nabiximoles en niños o adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

No se recomienda el uso de nabiximoles en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de nabiximoles en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Sobredosis²³

No se han realizado estudios de sobredosis deliberada con Sativex® en pacientes. Sin embargo, en un estudio QT exhaustivo de Sativex® llevado a cabo en 257 individuos, con 18 pulverizaciones en un período de 20 minutos dos veces al día, se observaron signos y síntomas de sobredosis/intoxicación. Éstos consistieron en reacciones de tipo intoxicación aguda producidas por el agonismo de CB1, que incluyeron mareos, alucinaciones, delirios, paranoia, taquicardia o bradicardia con hipotensión. En tres de 41 sujetos que recibieron 18 pulverizaciones dos veces al día, presentaron sintomatología compatible con psicosis tóxica transitoria que se resolvió al interrumpir el tratamiento. Veintidós sujetos que recibieron una dosis considerablemente superior a la dosis recomendada finalizaron con éxito el período de estudio de 5 días²³.

En caso de sobredosis debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo²³.

Cannabidiol^{14,15,30}

Fitocannabinoide extraído de *Cannabis* spp.

Indicaciones terapéuticas

Indicado como tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el síndrome Lennoux Gastaut (LGS), el síndrome de Dravet (DS)^{14,15,30} y Esclerosis Tuberosa (TSC) en pacientes de 1 año o más grandes³⁰. En conjunto con clobazam, desde los dos años¹⁴.

Productos farmacéuticos

EPIDIOLEX®³⁰

Forma Farmacéutica: solución oral de 100 mg/mL de CBD

Conservación y Almacenamiento³⁰:

- Guarde EPIDIOLEX® a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C), siempre en posición vertical. No congelar.
- Use EPIDIOLEX® dentro de las 12 semanas posteriores a la primera apertura del frasco.
- Deseche cualquier medicamento sin usar después de 12 semanas.

CONVUPIDIOL®¹⁴

Forma Farmacéutica: solución oral de 100 mg/mL de CBD.

Conservación y Almacenamiento¹⁴:

-Mantener el producto a temperaturas entre 15°C a 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.

KANBIS®¹⁵

Forma Farmacéutica: Solución oral de 100 mg/ml de CBD

Conservación y almacenamiento¹⁵:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

Conservar siempre en su envase original. No exponer en forma directa a la luz.

Utilizar KANBIS® dentro de los 30 días de abierto el frasco por primera vez. Eliminar (desechar) la solución sin utilizar después de los 30 días.

Mantenga la tapa a prueba de niños bien cerrada. Conservar en posición vertical.

No refrigerar o congelar.

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.

CANNAVA CBD 10®¹⁰

Forma Farmacéutica: Solución oral de 100 mg /mL de CBD

Conservación y almacenamiento¹⁰:

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

Conserve siempre CANNAVA CBD 10® en posición vertical.

No congelar.

Mantenga el frasco cerrado.

Use CANNAVA CBD 10® dentro de los sesenta (60) días siguientes a abrir el frasco por primera vez. Después de este periodo de tiempo elimine (deseche) el medicamento sin usar.

ACEITE DE CANNABIS LIF®⁹

Forma Farmacéutica: Solución oral de 100 mg /mL de CBD

Dosis y posología

EPIDIOLEX®³⁰:

***Para Síndrome de Lennox Gastaut y Síndrome de Dravet*³⁰**

La dosis inicial recomendada de CBD es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis de mantenimiento es de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, cada dosis puede aumentarse más en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día).

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

***Para Esclerosis Tuberosa*¹⁰**

La dosis inicial recomendada de CBD es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis de mantenimiento es de

5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) y deben evaluarse la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, cada dosis puede aumentarse más en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día).

Los aumentos de dosis superiores a 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 25 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.

CONVUPIDIOL®¹⁴

Debe administrarse por vía oral.

La dosis inicial recomendada de CBD 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).

Los pacientes que toleran CBD a 5 mg/kg dos veces al día y requieren una mayor reducción de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis máxima de mantenimiento recomendada de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día), semanalmente incrementos de 2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día), según la tolerancia. Para los pacientes en los que se justifica un incremento de dosis más rápido, de 10 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, la dosis puede aumentarse no más frecuentemente que cada dos días.

Todo aumento de dosis mayor de 10 mg/kg/día hasta el máximo recomendado de 20mg/kg/día debe realizarse considerando el beneficio y riesgo individual, y con adherencia al programa monitoreo completo.

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

Instrucciones de administración de CONVUPIDIOL®¹⁴

Los alimentos pueden afectar los niveles de CBD.

Se proporcionarán 2 (dos) dispositivos de medición calibrados

Dosificador Bucal, cuya capacidad es 1,0 ml, graduado con una precisión de 0,1 ml.

Dosificador Bucal, cuya capacidad es 5,0 ml, graduado con una precisión de 0,25 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.

CANNAVA CBD 10®¹⁰

Para los pacientes que consumen por primera vez cannabis medicinal, es aconsejable comenzar el tratamiento de CANNAVA CBD10® con una dosis diaria oral de 1 a 2 gotas de aceite de cannabis una vez al día o dividida en dos dosis, cada 12 hs.

A continuación, aumentar lenta y gradualmente la dosis hasta observar el efecto terapéutico deseado o la aparición de efectos secundarios indeseables. Después de determinar el número de gotas requeridas durante el día, se puede o no ajustar el intervalo de tiempo

entre dosis, en 4 a 6 tomas diarias. El tiempo para definir la eficacia individual conlleva entre 2 semanas a unos pocos meses hasta alcanzar la dosis terapéutica óptima. La dosis máxima recomendada es de 25 mg/kg/día determinado por un balance beneficio/reacciones adversas inaceptables.

KANBIS®¹⁵

Debe ser administrado por vía oral. Los alimentos pueden aumentar los niveles de CBD y, por lo tanto, este medicamento debe administrarse de forma constante con o sin alimentos, incluida la dieta cetogénica.

La dosis inicial recomendada es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis puede aumentarse a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, cada dosis puede aumentarse más en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día).

Para los pacientes en los que se justifica un incremento de dosis más rápido, de 10 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, la dosis puede aumentarse no más frecuentemente que cada dos días. Los aumentos de dosis superiores a 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 20 mg/kg/día, debe realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que plantea a cada persona y de acuerdo con el programa de supervisión completo.

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

Instrucciones para el uso por vía oral de KANBIS®¹⁵

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

Importante:

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

Reacciones adversas^{14,15,30}

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

La razón más frecuente de discontinuación fue debido al aumento de transaminasas.

La frecuencia de las reacciones adversas se clasificó de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro

de cada grupo de frecuencia los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de seriedad en la siguiente tabla:

Tabla 2: Lista de reacciones adversas de cannabidiol (CBD)^{14,15}

Sistema Orgánico o Clase	Frecuencia	Reacciones adversas de ensayos clínicos
Infecciones e Infestaciones	Frecuente	Neumonía, Bronquitis, Nasofaringitis, Infección de tracto urinario
Metabolismo y trastornos de la alimentación	Muy frecuente	Disminución del apetito
	Frecuente	Aumento del apetito
Psiquiátricos	Frecuente	Irritabilidad, Insomnio, conductas agresivas, comportamiento anormal, agitación
Sistema Nervioso	Muy Frecuente	Somnolencia
	Frecuente	Letargo, babeado, temblor
Respiratorio, torácico y del mediastino	Frecuente	Tos
Gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, vómitos
Hepatobiliares	Frecuente	Aumento de AST, aumento de ALT, aumento de GGT, test de función real anormal
Piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sarpullido (<i>rash</i>)
General y en sitio de administración	Muy frecuente	Pirexia, fatiga
Investigación	Frecuente	Disminución de peso

Descripción de reacciones adversas seleccionadas de Ref.14 y 15

ALT: alanina-aminotransaminasa; AST: aspartato aminotransaminasa; GGT: gamma-glutamil transferasa.

Injuria hepática^{14,15,30}

CBD provoca aumentos de dosis dependiente de las transaminasas hepáticas alanina-aminotransaminasa (ALT) o aspartato aminotransaminasa (AST). Estos aumentos suelen producirse durante los dos primeros meses del inicio del tratamiento; sin embargo, se observaron casos hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, especialmente en pacientes con un tratamiento concomitante de valproato. Hubo casos de aumentos de transaminasas asociadas a hospitalización en pacientes tratados con CBD. En los ensayos clínicos, la mayoría de los aumentos de transaminasas se produjeron principalmente en pacientes con un tratamiento concomitante de valproato; y en menor medida con el uso concomitante de clobazam. En pacientes tratados con CBD la incidencia de aumentos de ALT fue 3 veces mayor al límite superior normal (ULN, por sus siglas en inglés) en el 23% de pacientes tratados tanto con valproato como clobazam.

También se ha observado una relación con la dosis de CBD. Los aumentos de ALT mayores a 3 veces el ULN se reportaron en 16% de los pacientes tratados con CBD 20 mg/kg/día, comparado con 3% en pacientes tratados con CBD 10mg/kg/día^{14,15,30}.

Los pacientes que presentaban niveles de transaminasas iniciales que excedían el ULN, manifestaron unas tasas mayores de aumentos de transaminasas durante el uso de CBD. En algunos pacientes, un efecto sinérgico del tratamiento concomitante con valproato tras

presentar unos niveles de transaminasas iniciales elevados, provoco un mayor riesgo de sufrir aumentos de transaminasas. En estudios controlados en pacientes tratados con 20 mg/kg/día de CBD, la frecuencia de aumentos de ALT por tratamiento mayores a 3 veces el ULN fue de 31% (84% de estos fue con valproato) cuando ALT fue mayor al ULN inicial, comparado a 12% (89% de estos con valproato) cuando ALT estaba dentro del rango normal al inicio. Cinco por ciento (5%) de los pacientes (todos con valproato) tratados con CBD 10mg/kg/día experimentaron aumentos de ALT mayores que 3 veces el ULN cuando ALT fue mayor al ULN inicial, comparado con 3% de pacientes (todos con valproato) en quienes ALT estaba en el rango normal al inicio^{14,15,30}. 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 ULN en combinación con aumentos de transaminasas. Estos aumentos se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con CBD.

En consecuencia, los factores de riesgo para producir injuria hepática son^{14,15,30}: el uso concomitante con valproato, clobazam, dosis elevadas de CBD y niveles elevados de transaminasas de base.

Somnolencia y sedación^{14,15,30}

CONVUPIDIOL® puede causar somnolencia y sedación. En estudios controlados para LGS y DS, la incidencia de somnolencia y sedación (incluido el letargo) fue del 32% en pacientes tratados con CBD, en comparación con el 11% en pacientes tratados con placebo y estuvo relacionada con la dosis (34% de los pacientes que tomaron CBD 20 mg/kg/día, en comparación con el 27% en pacientes que toman CBD 10 mg/kg/día). La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (46% en pacientes tratados con CBD que tomaron clobazam en comparación con 16% en pacientes tratados con CBD que no recibieron clobazam)^{14,15,30}.

En general, estos efectos fueron más comunes al inicio del tratamiento y pueden disminuir con el tratamiento continuo. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar el efecto de somnolencia y sedación de CONVUPIDIOL®^{14,30}.

Disminución de peso^{14,15,30}

CBD puede causar pérdida de peso. En los ensayos controlados de pacientes con LGS o DS, basados en pesos medidos, el 19% de los pacientes tratados con CBD 20 mg/kg/día tuvieron una disminución de peso $\geq 5\%$ de su peso inicial, en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron CBD 10 mg/kg/día. En algunos casos, la disminución de peso fue reportado como evento adverso (ver Tabla 2). La disminución de peso y apetito puede resultar en una leve disminución de crecimiento en altura.

Anomalías hematológicas^{14,15,30}

CBD puede causar disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito. En pacientes con LGS o DS, la disminución media de la hemoglobina desde el inicio hasta el final del tratamiento fue de $-0,37$ g/dL¹⁴ a $-0,42$ g/dl^{14,15,30} en pacientes tratados con CBD. También se observó una disminución correspondiente en el hematocrito, con un cambio medio de $-1,4\%$ ³⁰ a $-1,2\%$ ^{15,30} en pacientes tratados con CBD. En general, los aumentos de transaminasas superiores al triple del ULN en presencia de bilirrubina aumentada y sin una explicación alternativa son un factor pronóstico importante de una lesión hepática grave.

Aumentos en la creatinina^{14,15,30}

CBD puede causar elevaciones en la creatinina sérica. El mecanismo no ha sido determinado. En estudios controlados en adultos sanos y en pacientes con LGS y DS, se observó un aumento de la creatinina sérica de aproximadamente el 10% dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de CBD. El aumento fue reversible en adultos sanos. La reversibilidad no se evaluó en estudios en LGS y DS.

Conductas Agresivas^{14,15}

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

Retención urinaria^{14,15}

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

Neumonía^{14,15}

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

Reacciones de hipersensibilidad^{14,15,30}

CBD puede causar reacciones de hipersensibilidad. Un sujeto en los ensayos clínicos de CBD tenía prurito, eritema y angioedema que requirieron tratamiento con antihistamínicos. Los pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los ingredientes de CBD fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Contraindicaciones^{14,15,30}

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al CBD o cualquiera de los ingredientes del producto^{14,15,30} que incluye aceite de semilla de sésamo³⁰. Pacientes con elevación de transaminasas mayor a 3 veces el ULN y bilirrubina mayor de 2 veces el ULN^{14,15}.

Precauciones y advertencias

Lesión hepatocelular^{14,15,30}

Frente a la alta incidencia de injuria hepática con el tratamiento con CBD, debido al aumento de las transaminasas hepática, se aconseja un seguimiento médico a lo largo del tiempo sobre la salud de los pacientes^{14,15,30}.

Seguimiento

Una detección temprana de los niveles de transaminasas aumentados puede reducir el riesgo de sufrir un efecto hepático grave. Los pacientes con unos niveles de transaminasas iniciales aumentados que excedan el triple del ULN, o aumentos en los niveles de bilirrubina superiores al doble del ULN, deberían someterse a una evaluación antes de iniciar el

tratamiento con CBD. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con CBD, analice las transaminasas en suero (ALT y AST) y los niveles de bilirrubina total.

Durante el tratamiento con CBD se debe realizar un seguimiento con estudios de laboratorio de rutina^{14,15,30}. 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 y también de forma periódica después de esto o de acuerdo con las indicaciones médicas. Este seguimiento rutinario deberá reiniciarse tras los cambios de dosis de CBD superiores a 10 mg/kg/día o frente a los cambios de medicamentos (adiciones o cambios de dosis de tratamiento concomitantes), específicamente para aquellos que se conoce que ejercen un impacto en el hígado.

A los pacientes a los que se les han detectado aumentos iniciales de ALT o AST, y a los pacientes que tomen valproato deberán ser sometidos a un seguimiento intensificado. Se deberán analizar los niveles de bilirrubina total y transaminasas en suero cuando transcurran dos semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses desde el inicio del tratamiento con CBD, y, tras esto de manera periódica o de acuerdo con las indicaciones médicas. Tras los cambios de dosis de CBD superiores a 10 mg/kg/día o los cambios de medicamentos (adiciones o cambios de dosis), en especial para 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 CBD, según se considere oportuno. El tratamiento con CBD debe interrumpirse en los pacientes que presenten aumentos de los niveles de transaminasas superiores al triple del ULN y de los niveles de bilirrubina superiores al doble del ULN. A los pacientes con aumentos continuados de transaminasas superiores al quíntuple del ULN 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 (por ej.: valproato y clobazam). Los aumentos de transaminasas se resolvieron con la interrupción o reducción del tratamiento de CBD 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 CBD, sin necesidad de reducir la dosis.

Somnolencia, sedación y letargo^{14,15,30}

Los médicos, deben controlar a los pacientes en busca de somnolencia, sedación y letargo, y deben aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con CBD para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria^{14,30}.

Disminución de peso^{14,15,30}

La continua pérdida de peso/ausencia de aumento de peso debe ser controlada periódicamente para evaluar si el tratamiento con CBD debe ser continuado.

Reacciones de hipersensibilidad^{14,15,30}

Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento, se debe suspender el medicamento.

Aumento de la frecuencia de convulsiones^{14,15}

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

En los ensayos clínicos de fase 3 que investigaron LGS, DS y TSC, la frecuencia observada de estado epiléptico fue similar entre los grupos de CBD y placebo.

Ideas y comportamiento de carácter suicida^{14,15,30}

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 CBD.

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 los 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.

Retirada de fármacos antiepilépticos^{14,15,30}

Como ocurre con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, CBD generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de una mayor frecuencia de convulsiones y estado epiléptico. Pero si se necesita la suspensión debido a un evento adverso grave, se puede considerar la suspensión rápida.

Impacto en el desarrollo cognitivo^{14,30}

No se ha identificado un factor o grupo de riesgo claro de impacto negativo sobre el desarrollo cognitivo. Pacientes con un alto número de convulsiones o aquellos que sufran somnolencia o sedación pueden estar en mayor riesgo.

Sobredosis^{10,15,30}

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 6000mg, esto es equivalente a una dosis de más de 85 mg/kg para un adulto de 70 kg. Estas reacciones adversas se 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) 654-6648/658-7777

OTROS MEDICAMENTOS EN ETAPAS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

Las fuentes consultadas en este apartado corresponden a resúmenes preparados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) destinados al público general, referidos a la designación de medicamentos huérfanos para indicaciones específicas.

Cannabidivarina^{31,32}

Indicado para el tratamiento del Síndrome de Rett y X Frágil.

¿Cómo se espera que actúe este medicamento en Síndrome de Rett?

Aunque la forma en que actúa la cannabidivarina no se comprende claramente, se cree que ayuda a reducir la inflamación y el daño a las células gliales (un tipo de célula cerebral que apoya y protege las células nerviosas), para preservar la función de las mitocondrias (los componentes de las células que producen energía) y tener un efecto sobre la transmisión de señales eléctricas en las células nerviosas. Dado que las convulsiones son causadas por una actividad eléctrica excesiva en el cerebro, se espera que esto reduzca la aparición de convulsiones y ayude a mejorar los síntomas en pacientes con síndrome de Rett.

¿Cómo se espera que actúe este medicamento en el síndrome de X frágil?

La forma en que actúa la cannabidivarina no se comprende completamente. Se cree que puede mejorar las conexiones y la señalización eléctrica entre las células cerebrales. También puede tener efecto en amortiguar las respuestas inflamatorias y reducir las moléculas tóxicas que contienen oxígeno en el cerebro. Se espera que estos efectos mejoren los síntomas en pacientes con síndrome de X frágil.

¿Cuál es la etapa de desarrollo de este medicamento?

Los efectos del medicamento se han evaluado en modelos experimentales para ambos síndromes.

En el momento de presentar la solicitud de designación de huérfano, no se habían iniciado ensayos clínicos con cannabidivarina en pacientes con síndrome de Rett ni con síndrome de X frágil.

En el momento de la presentación, la cannabidivarina no estaba autorizada en ningún lugar de la UE para el síndrome de Rett ni para el síndrome de X frágil. Se ha concedido la designación de huérfano para ambos síndromes (Rett y X frágil) en los Estados Unidos.

De conformidad con el Reglamento (CE) no 141/2000 de 16 de diciembre de 1999, el COMP adoptó un dictamen positivo, el 7 de septiembre de 2017 recomendando la concesión de esta designación para el síndrome de Rett y el 18 de enero de 2018 recomendando la concesión de esta designación para el síndrome de X frágil.

Por su parte, la Comisión Europea (CE) concedió la designación huérfana para cannabidivarina para el tratamiento del síndrome de Rett el 16 de octubre de 2017, (EU/3/17/1921) a GW Research Ltd, Reino Unido. Para el tratamiento del síndrome de X frágil, esta designación fue concedida el 22 de febrero de 2018 (EU/3/18/1977) a GW Research Ltd, Reino Unido.

El patrocinio se transfirió a GW Pharma (International) BV, Países Bajos, en abril de 2019 para ambas indicaciones terapéuticas.

Extracto 5% - Δ 9-tetrahidrocannabinol³³

Indicado para el tratamiento del dolor crónico.

Nota: Información adicional no disponible.

Ácido (6aR, 10aR) -3- (1', 1'-dimetilheptil) -delta-8-tetrahidro-cannabinol-9-carboxílico³⁴⁻³⁶

Indicado para el tratamiento de dermatomiositis, fibrosis quística, esclerosis sistémica

¿Cómo se espera que actúe este medicamento en dermatomiositis?

Este medicamento se adhiere a receptores (dianas) llamados receptores cannabinoides tipo 2 que se encuentran en las células del sistema inmunológico. Al unirse a estos receptores, se espera que controle la actividad del sistema inmunológico del cuerpo en pacientes con dermatomiositis, reduciendo la inflamación y mejorando así los síntomas de la enfermedad.

¿Cómo se espera que actúe este medicamento en fibrosis quística?

Este medicamento se adhiere a unos receptores denominados receptores cannabinoides tipo 2 (CB2) que se encuentran en las células inmunitarias. Al unirse a estos receptores, se espera que controle mejor el sistema inmunológico (de defensa) del cuerpo en pacientes con fibrosis quística, reduciendo la inflamación en sus pulmones y mejorando así los síntomas de la enfermedad.

¿Cómo se espera que actúe este medicamento en esclerosis sistémica?

Este medicamento se adhiere a unos receptores denominados receptores CB2 que se encuentran en las células inmunitarias. Al unirse a estos receptores, se espera que controle mejor el sistema inmunológico del cuerpo en pacientes con esclerosis sistémica, reduciendo la inflamación y el crecimiento anormal del tejido conectivo y mejorando así los síntomas de la enfermedad.

¿Cuál es la etapa de desarrollo de este medicamento?

Los efectos del medicamento se han evaluado en modelos experimentales para las 3 indicaciones terapéuticas.

En el momento de presentar la solicitud de designación de huérfano, se estaban realizando ensayos clínicos con el medicamento en pacientes con dermatomiositis, fibrosis quística y esclerosis sistémica

En el momento de la presentación, el medicamento no estaba autorizado en ningún lugar de la UE para la dermatomiositis, fibrosis quística y esclerosis sistémica.

En ningún otro lugar estaba designado como medicamento huérfano para dermatomiositis al momento de su presentación.

En los Estados Unidos se había concedido la designación huérfana del medicamento para fibrosis quística y esclerosis sistémica.

De conformidad con el Reglamento (CE) no 141/2000 de 16 de diciembre de 1999, el COMP adoptó un dictamen positivo el 8 de septiembre de 2016, recomendando la concesión de la designación huérfana para fibrosis quística y esclerosis sistémica; y el 13 de septiembre de 2018 recomendando la concesión de esta designación para dermatomiositis, .

El 14 de octubre de 2016, la Comisión Europea otorgó la designación huérfana (EU/3/16/1736) a TMC Pharma Services Ltd, Reino Unido, para (6aR, 10aR) -3- (1', 1'-

dimetilheptilo) - Ácido delta-8-tetrahidrocannabinol-9-carboxílico (también conocido como JBT-101) para el tratamiento de la fibrosis quística.

El 12 de enero de 2017, la Comisión Europea otorgó la designación huérfana (EU/3/16/1808) a TMC Pharma Services Ltd, Reino Unido, para (6aR, 10aR) -3- (1', 1'-dimetilheptilo) - Ácido delta-8-tetrahidro-cannabinol-9-carboxílico (también conocido como JBT-101 o resunab) para el tratamiento de la esclerosis sistémica.

El patrocinio se transfirió a TMC Pharma (EU) Limited, Irlanda, en julio de 2019 para estas dos indicaciones terapéuticas. Este medicamento ahora se conoce como lenabasum. Posteriormente, el patrocinio se transfirió a Pharma Gateway AB en julio de 2020.

El 26 de octubre de 2018, la Comisión Europea otorgó la designación huérfana (EU / 3/18/2070) a Accelsiors CRO and Consultancy Services Ltd, Hungría, para (6aR, 10aR)-3-(1,1-dimetilheptil)-delta8-ácido tetrahidrocannabinol-9-carboxílico (también conocido como lenabasum) para el tratamiento de la dermatomiositis. El patrocinio se transfirió a Pharma Gateway AB, Suecia, en julio de 2020.

Resumen de reacciones adversas de dronabinol, nabilona, naboximoles y cannabidiol

Para finalizar, se incluye un resumen de reacciones adversas de los IFA autorizados para su comercialización: dronabinol, nabilona, naboximoles y cannabidiol (CBD) (ver tabla 3).

Tabla 3: Reacciones adversas descritas hasta el momento de cannabis y cannabinoides.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas de los ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones Trastornos respiratorios, torácicos y medianísticos ^{14,15,20,23,30,38}	CBD: neumonía, bronquitis, nasofaringitis, infección urinaria, tos.
	Nabilona: disnea, faringitis, congestión nasal, dolor de cabeza sinusal, lengua gruesa, sequedad de garganta, nariz seca, sibilancias, hemorragia nasal, tos, rinitis, sinusitis, cambio de voz y dolor en el pecho.
	Nabiximoles (Sativex®): faringitis, irritación de garganta
Trastornos del metabolismo y de la nutrición ^{14,15,20,23,30,38}	CBD: disminución del apetito, aumento del apetito.
	Nabilona: sed.
	Nabiximoles (Sativex®): anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito.
Trastornos psiquiátricos ^{14-17,20,23,30,38}	CBD: irritabilidad, insomnio, agresividad, comportamiento anormal, nerviosismo.
	Nabilona: euforia (sensación de "euforia"), trastornos del sueño, depresión, confusión, desorientación, ansiedad, síndrome de despersonalización, trastorno del habla, sueños anormales, insomnio, cambios de humor, sensación de embriaguez, psicosis tóxica, paranoia, apatía, trastornos del pensamiento, abstinencia, trastorno de pánico, neurosis fóbica, trastorno emocional e hiperactividad. somnolencia, confusión, depresión, disforia, despersonalización, ansiedad, psicosis y labilidad emocional.
	Dronabinol: exacerba la manía, la depresión o la esquizofrenia.
	Nabiximoles (Sativex®): depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico, alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), ilusiones, paranoia, ideación suicida, percepción delirante.
Trastornos del sistema nervioso ^{14-17, 23,38}	CBD: somnolencia, letargo, babeo, temblor.
	Nabilona: somnolencia, vértigo, ataxia, disminución de la concentración, sedación, alucinaciones, parestesia, temblor, alteración de la memoria, alteración de la percepción, convulsiones, distonía, entumecimiento y acatisia, depresión del SNC, estimulación del SNC, estupor, convulsión y parestesia circunmoral.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas de los ensayos clínicos
	<p>Dronabinol: deterioro cognitivo y estado mental alterado, convulsiones, euforia, reacciones paranoicas, somnolencia, pensamientos anormales, amnesia, ansiedad/nerviosismo, ataxia, confusión, despersonalización, alucinaciones, depresión, pesadillas, dificultades al hablar. Afecta las habilidades mentales y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas peligrosas como conducir un vehículo de motor o manejar maquinaria. El uso concomitante de otros medicamentos que causan mareos, confusión, sedación o somnolencia, como los depresores del SNC, puede aumentar este efecto.</p> <p>Nabiximoles (Sativex®): mareos leves o moderados, ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides. Se debe tener cuidado en pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes. amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia. Síncope. Ideación suicida.</p>
Trastornos gastrointestinales ^{14-17, 23,38}	<p>CBD: diarrea, vómitos.</p> <p>Nabilona: boca seca, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, úlcera aftosa, irritación bucal, gastritis y dispepsia.</p> <p>Dronabinol: náuseas, vómitos o dolor abdominal en algunos casos fueron graves (p. ej., deshidratación, anomalías electrolíticas), diarrea, incontinencia fecal, anorexia, enzimas hepáticas elevadas.</p> <p>Nabiximoles (Sativex®): estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos, dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral, estomatitis, cambio de color de los dientes.</p>
Trastornos hepatobiliares ^{14,15,30,39}	CBD: aumento de AST, aumento de ALT, aumento de GGT, anomalías en las pruebas funcionales hepáticas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ^{14,15,20,30,38}	<p>CBD: erupción cutánea.</p> <p>Nabilona: anhidrosis, fotosensibilidad, prurito, transpiración, rubor, erupción cutánea y reacciones alérgicas.</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración ^{14,15,23,30,38}	<p>CBD: fiebre, cansancio.</p> <p>Nabiximoles (Sativex®): fatiga, dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general, irritación en la zona de aplicación.</p>
Trastornos cardiovasculares ^{16,17,20,23}	Nabilona: hipotensión ortostática, hipotensión, taquicardia, síncope, palpaciones, enrojecimiento, hipertensión, arritmia y accidente vascular cerebral.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas de los ensayos clínicos
	Dronabinol: hipotensión ocasional, posible hipertensión, síncope o taquicardia, palpitaciones, vasodilatación, rubor facial.
	Nabiximoles (Sativex®): palpitaciones, taquicardia, hipotensión.
Trastornos hematopoyéticos ^{14,15,20,30,38}	CBD: anemia. Nabilona: anemia, leucopenia.
Trastornos músculo esqueléticos ²⁰	Nabilona: dolor muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor articular y dolor no especificado.
Trastornos genitourinarios ²⁰	Nabilona: aumento de la micción, disminución de la micción, sofocos, retención urinaria, y frecuencia de la micción.
Trastornos de ojo y oído ^{20,23}	Nabilona: alteración de la visión, opresión del oído, irritación ocular, sequedad ocular, disfunción del equilibrio, tinnitus, trastorno ocular, ambliopía, hinchazón de los ojos, enfermedades de los párpados, dilatación de la pupila, fotofobia y defecto del campo visual.
	Nabiximoles (Sativex®): visión borrosa, vértigo.
Exploraciones complementarias ^{14,15,30,38}	CBD: bajada de peso.
Condiciones diversas y mal definidas ²⁰	Nabilona: dolor de cabeza, fatiga, aturdimiento, alteración de la coordinación, capacidad anormal de experimentar sensaciones y percepciones, disforia, mareos, alteración del gusto, apetito excesivo, escalofríos, sudoración excesiva, nerviosismo, malestar general, mareos posturales, contracciones nerviosas, irritabilidad, fiebre, inhibición para caminar, pérdida del conocimiento, hipotonía y dificultad para orinar, pensamientos anormales, dolor de pecho, falta de efecto y edema facial. Infección bacteriana.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos ²³	Nabiximoles (Sativex®): caídas.

CBD: cannabidiol; SNC: sistema nervioso central; ALT: alanina-aminotransaminasa; AST: aspartato aminotransaminasa; GGT: gamma-glutamil transferasa.

Revisores/as externos/as: Mgter. Marcela ROUSSEAU y Farm. Esp. Mariano MADURGA SANZ.

Boletín CIME-FCQ-UNC | ISSN 3008-7007

Comité Editorial (Resolución HCD 1030/2022 FCQ-UNC)

Dra. Susana C. NUÑEZ MONTOYA, Dra. Mariana VALLEJO, Dra. María Laura GUZMÁN, Dra. Virginia AIASSA, Dra. Eva ACOSTA, Dra. Claudia BREGONZIO y Dra. Rosana CRESPO.

Bibliografía

- 1- Cantafio FF. Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: Diccionario Enciclopédico de la Legislación Sanitaria Argentina, Ministerio de Salud de la Nación; 2017 [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://salud.gob.ar/dels/entradas/medicamentos>
- 2- Drogas vegetales, preparados de drogas vegetales y medicamentos herbarios, Disposición 5418/2015 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina (julio 14, 2015). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-5418-2015-249127>
- 3-Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ¿Cuál es la misión y el fin de la ANMAT? [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/consumidores/faq.asp#>
- 4-Productos a base de cannabis y sus derivados destinados al uso y aplicación en la medicina humana, Resolución 781/2022 Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina (abril 11, 2022). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-782-2022-363370>
- 5-Guía para la autorización sanitaria de productos vegetales a base de cannabis y sus derivados destinados al uso y aplicación en la medicina humana, Disposición 6431/2022 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina (agosto 16, 2022). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-6431-2022-369725>
- 6-Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías. Uso médico del cannabis y los cannabinoides: preguntas y respuestas para la elaboración de políticas [Internet]. Luxemburgo: Oficina de publicaciones de la Unión Europea; diciembre 2018 [acceso: 10/01/2023] [Internet]. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf
- 7- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT [Internet]. Vademecum Nacional de Medicamentos. [acceso: 20/04/2023]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
- 8-Uema S, Núñez Montoya S. Uso medicinal de “cannabis”: actualización del estado legal en Argentina. Boletín CIME [Internet]. Córdoba (Arg.): Facultad de Ciencias Químicas – Universidad Nacional de Córdoba; junio 2022. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/uso-medicinal-de-cannabis-actualizacion-del-estado-legal-en-argentina/>
- 9-Laboratorio Industrial Farmacéutico S.E. [Internet]. Santa Fe: LIF SE; c2014 [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <http://www.lif-santafe.com.ar/>
- 10- Cannava S.E. [Internet]. San Salvador de Jujuy: © Cannabis Avatara SE; 2022 [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://cannava.com.ar/>
- 11- Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de "cannabis" y sus derivados, Ley Nacional 27350, Honorable Congreso de la Nación, República Argentina (abril 19, 2017). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-27350-273801>
- 12-Reglamentación de la Ley 27350, Decreto 883/2020, Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina (noviembre 12, 2020). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-883-2020-344131>
- 13- Régimen de Acceso de Excepción a productos que contengan cannabinoides o derivados de la planta de cannabis, Resolución 654/2021 Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina (febrero 18, 2021). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-654-2021-347168>
- 14-Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT [Internet]. Vademecum Nacional de Medicamentos. Prospecto Convupidio® [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
- 15- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT [Internet]. Vademecum Nacional de Medicamentos. Prospecto Kanbis® [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
- 16-U.S. Food & Drug Administration, FDA [Internet]. Ficha técnica o resumen de las características de Marinol® [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf

- 17-U.S. Food & Drug Administration, FDA [Internet]. Ficha técnica o resumen de las características de Syndros® [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205525s000lbl.pdf
- 18- Información sobre medicamentos para el paciente por AHFS [Internet]. Bethesda (MD): Sociedad Americana de Farmacéuticos Institucionales, Inc.; ©2022. Dronabinol; [revisado el 15 sept. 2017; consulta 19 oct. 2022]; [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a607054-es.html>
- 19-Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Dronabinol; [revisado el 01 enero 2021; consulta 20 oct. 2022] Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/dronabinol>
- 20-U.S. Food & Drug Administration, FDA [Internet]. Ficha técnica o resumen de las características de Cesamet® [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf
- 21- Información sobre medicamentos para el paciente por AHFS [Internet]. Bethesda (MD): Sociedad Americana de Farmacéuticos Institucionales, Inc.; ©2022. Nabilona; [revisado el 15 agosto 2016; consulta 17 nov. 2022]; [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a607048-es.html>
- 22- AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH. [Internet]. Austria: © Canemes; 2022 [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: https://www.aop-health.com/at_en/individual-treatments/hematooncology/canemes
- 23-Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Ficha técnica o resumen de las características de Sativex® [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72544/FT_72544.html
- 24-National Cancer Institute. Nabiximols. [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/nabiximols>
- 25-European Medicines Agency (EMA). EU / 3/16/1621: Public summary of opinion on orphan designation: Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol from extracts of the Cannabis sativa L. plant for the treatment glioma (EU/3/16/1621) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161621>
- 26-European Medicines Agency (EMA). EU / 3/15/1564 Public summary of opinion on orphan designation: Dronabinol and cannabidiol for the treatment of glioma (EU/3/15/1564) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151564>
- 27-European Medicines Agency (EMA). EMEA-000181-PIP01-08-M03 European Medicines Agency decision P/0316/2016 [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000181-pip01-08-m03>
- 28-European Medicines Agency (EMA). EMEA-000181-PIP02-13 European Medicines Agency decision P/0298/2014 [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000181-pip02-13>
- 29-Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). ISP autorizó el ingreso de Sativex® a Chile. [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/noticia/isp-autorizo-el-ingreso-de-sativex-a-chile/>
- 30-U.S. Food & Drug Administration, FDA [Internet]. Ficha técnica o resumen de las características de Epidiolex® [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf
- 31-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/18/1977: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidivarin for treatment of fragile X syndrome (EU/3/18/1977) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3181977>
- 32-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/17/1921: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidivarin for the treatment of Rett syndrome (EU/3/17/1921) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171921>
- 33-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EMEA-002668-PIP01-19 European Medicines Agency decision P/0077/2020 [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-002668-pip01-19>

- 34-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/16/1808 Public summary of opinion on orphan designation: (6aR, 10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydro-cannabinol-9- carboxylic acid for the treatment of systemic sclerosis [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161808>
- 35-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/18/2070 Public summary of opinion on orphan designation: (6aR, 10aR)-3-(1,1-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydro-cannabinol-9- carboxylic acid for the treatment of dermatomyositis [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182070>
- 36-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/16/1736 Public summary of opinion on orphan designation: (6aR, 10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydrocannabinol-9- carboxylic acid for the treatment of cystic fibrosis [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161736>
- 37-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/17/1959: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis (EU/3/17/1959) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171959>
- 1-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Epidyolex®: EPAR-Product Information [acceso: 10/01/2023]. Disponible 38en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
- 39-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/17/1855: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome (EU/3/17/1855) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855>
- 40-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/14/1339: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome (EU/3/14/1339) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141339>
- 41-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EMEA-001964-PIP01-16-M02 European Medicines Agency decision P/0350/2020 [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001964-pip01-16-m02>
- 42-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EMEA-001964-PIP02-19. European Medicines Agency decision P/0350/2020 [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001964-pip02-19>
- 43-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/17/1920: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of West syndrome (EU/3/17/1920) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171920>
- 44-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/16/1718: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of graft-versus-host disease (EU/3/16/1718) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161718>
- 45-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/16/1645: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the prevention of graft-versus-host disease (EU/3/16/1645) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161645>
- 46-European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EU / 3/15/1520: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia (EU/3/15/1520) [acceso: 10/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151520>

SIGLAS

ALT: alanina-aminotransaminasa

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

AST: aspartato aminotransaminasa

CBD: cannabidiol

CE: Comisión Europea

COMP: *Committee for Orphan Medicinal Products*

DS: Síndrome de Dravet (por sus siglas en inglés)

DV: Droga vegetal

GGT: gamma-glutamyl transferasa

IFA: ingrediente/s farmacéutico/s activo/s

LGS: Síndrome de Lennoux Gastaut (por sus siglas en inglés)

MH: Medicamento herbario

MHUT: Medicamento herbario de uso tradicional

MSN: Ministerio de Salud de la Nación

SNC: sistema nervioso central

THC: Δ 9-tetrahidrocannabinol

TSC: Esclerosis Tuberosa (por sus siglas en inglés)

ULN: límite superior normal (por sus siglas en inglés)

El **Boletín CIME-FCQ-UNC** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

ISSN 3008-7007

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.