

Venta bajo receta archivada Solución Oral

Convupidiol <p>Solución oral</p> <p>Cannabidiol 100 mg / ml</p>
<p>Cada ml de Solución oral contiene:</p> <p>Cannabidiol 100,00 mg</p> <p>Sabor Vainilla 0,46 mg</p> <p>Aceite de Semilla de sésamo c.s.p. 1,00 ml</p>
<p>Acción Terapéutica</p> <p>Anticonvulsivante.</p>
<p>Indicaciones</p> <p>Está indicado como tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) o el síndrome de Dravet (DS), en conjunto con clobazam en pacientes de 2 años de edad y mayores.</p>
<p>Acción Farmacológica</p> <p>Mecanismo de acción</p> <p>Se desconocen los mecanismos precisos por los cuales Convupidiol ejerce su efecto anticonvulsivante en humanos. El cannabidiol no parece ejercer sus efectos anticonvulsivos a través de la interacción con los receptores de cannabinoides. Cannabidiol reduce la hiperexcitabilidad neuronal a través de la modulación de calcio intracelular vía canales en receptores de proteína GPR55 y receptores TRPV-1, como también la modulación de la señal mediada por adenosina a través de la inhibición de la recaptación de adenosina vía el nucleósido transportador equilibrante ENT-1.</p>
<p>Farmacocinética</p> <p>El cannabidiol demostró en pacientes un incremento en la exposición que fue menos que proporcional a la dosis en el rango de 5 a 20 mg/kg/día.</p>
<p>Absorción</p> <p>El cannabidiol tiene un tiempo hasta la concentración plasmática máxima (Tmax) de 2.5 a 5 horas en estado estacionario. Las concentraciones plasmáticas estables se obtienen luego de 2 a 4 días con una dosificación diaria, dos veces al día, basado en concentraciones pre-dosificación. Llegar a una concentración estable está relacionado al perfil multifásico de eliminación de la droga donde la terminal de eliminación representa solamente una pequeña fracción del aclaramiento de la droga. Efecto de la comida</p> <p>La administración conjunta de Cannabidiol con una comida rica en grasas / calorías aumentó la Cmáx en 5 veces, el AUC en 4 veces y redujo la variabilidad total, en comparación con el estado de ayuno en voluntarios sanos (ver Dosificación y administración). Para minimizar la variabilidad en la biodisponibilidad de cannabidiol en pacientes individuales, la administración de cannabidiol debe estar estandarizado en relación a la ingesta de comida, incluyendo una dieta ketogénica (alta en contenido graso).</p>
<p>Distribución</p> <p>El volumen aparente de distribución en voluntarios sanos fue de 20,963 L a 42,849 L, y mayor que el agua total corporal, sugiriendo una amplia distribución del cannabidiol. La unión a proteínas plasmáticas del cannabidiol y sus metabolitos fue > 94% in vitro, con preferencia para la unión de albúmina de suero humano.</p>
<p>Biotransformación y Eliminación</p> <p>La vida media del cannabidiol en plasma fue de 56 a 61 horas después de la administración dos veces al día durante 7 días en voluntarios sanos. El Cmax y AUC de cannabidiol están en proporción a la dosis en el rango terapéutico. Luego de una única dosis, la exposición en el rango de 750-6000mg incrementa en menor maneara que en proporción a la dosis, indicando que la absorción de cannabidiol puede ser saturable.</p>
<p>Metabolismo</p> <p>Cannabidiol es extensamente metabolizado por el hígado vía enzimas CYP450 y enzimas UGT. Las principales isoformas CYP450 responsables por el metabolismo fase I de cannabidiol son CYP2C19 y CYP3A4. Las isoformas UGT responsables por la fase II de conjugación del cannabidiol son UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7. Estudios en voluntarios sanos mostraron que no había mayor diferencia en la exposición plasmática de cannabidiol en CYP2C19 intermedio y metabolizadores ultra rápidos cuando se compararon metabolizadores extensivos. Los metabolitos fase I identificados en ensayos in vitro standard fueron 7-COOH-CBD, 7OH-CBD, y 6OH-CBD (un metabolito de menor circulación). Luego de múltiples dosis con cannabidiol, el metabolito 7-CO-CBD (activo en un modelo preclínico de convulsiones) circula en plasma humano a concentraciones menores que la droga madre cannabidiol (aprox 40% de exposición de CBD) basado en AUC.</p>
<p>Excreción</p> <p>El aclaramiento plasmático de cannabidiol luego de una dosis única de Convupidiol 1500 mg (1.1 veces la dosis diaria máxima recomendada) es de 1,111 L/hs. Cannabidiol es principalmente eliminado por metabolismo en el hígado e intestino y es excretado por heces, con un aclaramiento renal de la droga madre siendo una vía menor. Cannabidiol no interactúa con los transportadores hepáticos y renales en una manera que pueda resultar en interacciones droga-droga relevantes.</p>
<p>Poblaciones Específicas</p> <p>Efecto de la edad, peso, sexo y raza</p> <p>La población de análisis farmacocinético demostró que no hubo efectos clínicos relevantes en cuanto a edad, peso corporal, sexo, o raza en exposición de cannabidiol. Pacientes mayores</p> <p>Farmacocinética de cannabidiol no ha sido estudiada en pacientes mayores de 55 años de edad. Pacientes pediátricos</p> <p>Farmacocinética de cannabidiol no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. Insuficiencia renal</p> <p>No se observaron efectos en la Cmax o AUC de cannabidiol luego de la administración de una única dosis de cannabidiol 200mg en pacientes con falla renal, leve, moderada o severa, cuando se comparó con pacientes con función renal normal. No se han estudiado pacientes con falla renal en estadio terminal. Pacientes con insuficiencia hepática</p> <p>No se observaron efectos sobre las exposiciones de cannabidiol o de metabolitos después de la administración de una dosis única de cannabidiol de 200 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave tenían un AUC de aproximadamente 2.5 a 5.2 veces mayor, en comparación con los voluntarios sanos con función hepática normal. Se recomienda una dosis inicial más baja en pacientes con falla hepática moderada o severa. (ver Dosificación y administración, Advertencias y precauciones, Uso en poblaciones específicas)</p>
<p>Estudios de interacción farmacológica</p> <p>Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas</p> <p>Enzimas metabolizadoras de fármacos</p> <p>El cannabidiol es un sustrato para las enzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). El cannabidiol tiene el potencial de inhibir CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 a concentraciones clínicamente relevantes. El cannabidiol puede inducir o inhibir CYP1A2 y CYP2B6 a concentraciones clínicamente relevantes. El cannabidiol inhibe las enzimas uridina 5'-difosfo- glucuronosiltransferasa (UGT) UGT1A9 y UGT2B7, pero no inhibe las isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 o UGT2B17. (ver Interacciones farmacológicas)</p>
<p>Farmacodinámica</p> <p>En pacientes, hay un potencial efecto anticonvulsivante adicional de la farmacocinética bi- direccional por la interacción entre cannabidiol y clobazam, que lleva al incremento de niveles circulantes de sus metabolitos respectivos; 7-OH-CBD (aproximadamente 1,5-veces) y N-CLB (aproximadamente 3 veces). No se anticipa que el cannabidiol y el metabolito del cannabidiol, 7-OH-CBD, interactúen con BCRP, BSEP, MDR1 / P-pg, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 o OATP1B3. El metabolito de cannabidiol, 7-COOH-CBD, no es un sustrato de BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u OCT1. Sin embargo, 7-COOH-CBD es un sustrato para P-gp. El 7-COOH-CBD es un inhibidor del transporte mediado por BCRP y BSEP a concentraciones clínicamente relevantes.</p>
<p>Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas</p> <p>Cannabidiol es un sustrato para CYP3A4, CYP2C19, UGT1A9 y UGT2B7. Los datos in vitro sugieren que cannabidiol es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 y UGT2B7 mediando actividad en concentraciones clínicas relevantes. El metabolito 7- carboxi-cannabidiol (7COOH-CBD) es un inhibidor de UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A6 mediando actividad, in vitro en dosis clínicas relevantes. La inhibición de P-gp del flujo de salida mediada por cannabidiol en el intestino no puede ser descartado. Cannabidiol induce CYP1A2 y CYP2B6 a la expresión mRNA en condiciones clínicas relevantes. Cannabidiol y el metabolito 7-OH-CBD no interactúan con el principal transporte de recapturación renal o hepático, y por lo tanto es poco probable que resulte en interacciones droga-droga relevantes: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 y OATP1B3. Cannabidiol no es un sustrato o un inhibidor para el flujo de salida de transportador P-gp/MDR1, BCRP o BSEP en concentraciones plasmáticas clínicas relevantes. El metabolito 7COOH-CBD es un sustrato P-gp/MDR1 y tiene el potencial de inhibir BCRP, OATP1B3 y OAT3.</p>
<p>Evaluación in vivo de interacciones farmacológicas</p> <p>Estudios de interacción farmacológica con AED (Drogas antiepilépticas)</p> <p>EL potencial de interacción entre cannabidiol (750mg dos veces al día en voluntarios sanos y 20mg/kg/día en pacientes) y otras AED fue investigado en estudios de interacción droga-droga en voluntarios sanos y en pacientes en una población de análisis farmacocinético de concentración de droga plasmática de estudios controlados con placebo en el tratamiento de pacientes con LGS. La combinación de cannabidiol con clobazam causó un aumento en la exposición al metabolito activo N-desmetilclobazam.</p>
<p>Aunque la exposición a cannabidiol no fue afectado de manera notable por el uso de clobazam, los niveles del metabolito activo, 7OH-CBD, se vieron aumentados por esta combinación. Por lo tanto, ajustes de dosis de cannabidiol o clobazam pueden ser requeridos. Las interacciones se resumen en la siguiente tabla:</p>

Industria Argentina

Droga antiepiléptica concomitante	Influencia de la droga antiepiléptica sobre el cannabidiol	Influencia del cannabidiol sobre la droga antiepiléptica.
Clobazam	Sin efecto en niveles de cannabidiol. Interacción resulta en un aumento de exposición de metabolito activo 7OH-CBD en estudio en voluntarios sanos	Sin efecto sobre niveles de clobazam. Interacción resulta en aumento en aproximadamente 3x del metabolito de N-desmetilclobazam.
Valproato	Sin efecto	Sin efecto
Stirpentol	Sin efecto en niveles de cannabidiol. Interacción resulta en una disminución (aproximadamente 30%) en Cmax y AUC del metabolito activo 7OH-CBD en estudio con voluntarios sanos.	Interacción resultando en un aumento aproximado de 28% en Cmax y 55% aumento en AUC.

Efecto de cannabidiol en Midazolam

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

Posología/Dosificación – Modo de administración

Convupidiol® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de epilepsia.

Evaluaciones a realizar antes de iniciar el tratamiento con Convupidiol®

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

Dosificación

- Convupidiol debe administrarse por vía oral.

- La dosis inicial es de 2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día).

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

- Los pacientes que toleran cannabidiol 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

Los alimentos pueden afectar los niveles de cannabidiol.

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.

Discontinuación o interrupción de Convupidiol

Al suspender Convupidiol, la dosis debe disminuirse gradualmente. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la interrupción abrupta cuando sea posible, para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico (ver Advertencias y precauciones).

Olvido de dosis

En el caso de una o más dosis olvidadas, las dosis olvidadas NO deben ser compensadas. Se debe continuar con la dosis existente al momento del tratamiento. En el caso del olvido de más de 7 días de dosificación, se debe volver a calcular la dosis a recibir.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (65 años o más)

La seguridad y eficacia de cannabidiol en pacientes de más de 65 años no ha sido establecido.

En general, la elección de dosis para pacientes adultos mayores debe ser estudiada, generalmente comenzando por una dosis en el rango inferior, reflejando una mayor incidencia de problemas en la función hepática, renal, cardíaca o de enfermedades concomitantes o con terapias concomitantes.

Insuficiencia renal

Cannabidiol puede ser administrado a pacientes con falla renal leve, moderada o severa sin ajuste de dosis. No hay experiencia en pacientes con pacientes con enfermedad renal en estadio final. Se desconoce si cannabidiol es dializable.

Pacientes con insuficiencia hepática

Cannabidiol no requiere ajuste de dosis en pacientes con falla hepática leve (Child-Pugh A).

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver Advertencias y precauciones, Uso en poblaciones específicas). Puede ser necesario un incremento de dosis más lenta en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave que en pacientes sin insuficiencia hepática. Ver tabla a continuación:

Ajuste de dosis en pacientes con falla hepática moderada o severa

Deterioro hepático	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima recomendada
Leve	2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)	10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día)
Moderado	1.25 mg/kg dos veces al día (2.5 mg/kg/ día)	2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día)	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)
Severo	0.5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día)	1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día)	2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día)

Población pediátrica

No hay datos de uso relevante de cannabidiol en niños menores de 6 meses. No hay datos disponibles de seguridad y eficacia de cannabidiol en niños de 6 meses a 2 años de edad.

Ajuste de dosis

El médico especialista en tratamiento de pacientes tratados con medicación antiepiléptica concomitante deberá evaluar la necesidad de ajuste de dosis de cannabidiol o del producto médico concomitante para manejar las potenciales interacciones medicamentosas.

Contraindicaciones

Convupidiol está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes del producto (ver Advertencias y precauciones). Pacientes con elevación de transaminasas mayor que 3 veces el límite superior normal (ULN) y bilirrubina mayor de 2 veces el ULN.

Advertencias y Precauciones

Lesión hepatocelular

Cannabidiol provoca elevaciones de las transaminasas hepáticas relacionadas con la dosis (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]). En estudios controlados para LGS y DS, la incidencia de elevaciones de ALT por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN) fue del 13% en pacientes tratados con Cannabidiol en comparación con el 1% en pacientes con placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con Cannabidiol tenían niveles de ALT o AST superiores a 20 veces el ULN. En ensayos clínicos, las elevaciones de las transaminasas séricas generalmente ocurrieron en los primeros dos meses de inicio del tratamiento; sin embargo, hubo algunos casos observados hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, particularmente en pacientes que tomaban valproato concomitante.

En estudios clínicos, la mayoría de los aumentos de ALT ocurrieron en pacientes que tomaban valproato concomitante. El uso concomitante de clobazam también incrementó la incidencia de aumento de transaminasas, aunque a un menor grado que con valproato. El ajuste de dosis o discontinuación de valproato o ajuste de dosis de clobazam debe ser considerado si ocurre un aumento de transaminasas. La resolución de las elevaciones de transaminasas se produjo con la interrupción de Cannabidiol o la reducción de Cannabidiol y/o valproato concomitante en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, las elevaciones de transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuo con Cannabidiol, sin reducción de la dosis.

Pacientes con niveles basales de transaminasas superiores al ULN experimentaron tasas de aumento de transaminasas mayores cuando recibían cannabidiol. En algunos pacientes un efecto sinérgico de tratamiento concomitante con valproato con una base de transaminasas elevadas resultó en un mayor riesgo de aumento de transaminasas.

En un estudio no controlado en pacientes en una indicación diferente (no epilepsia), 2 pacientes mayores experimentaron aumentos de niveles de fosfatasa alcalina 2 veces por arriba del ULN en combinación con aumento de transaminasas. Los aumentos se resolvieron con la discontinuación de cannabidiol.

Factores de riesgo para la elevación de transaminasas

Valproato y clobazam concomitantes

La mayoría de las elevaciones de ALT ocurrieron en pacientes que tomaban valproato concomitante (ver Interacciones farmacológicas). El uso concomitante de clobazam también aumentó la incidencia de elevaciones de transaminasas, aunque en menor medida que el valproato (ver Interacciones farmacológicas). En pacientes tratados con Cannabidiol, la incidencia de elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN fue del 30% en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitantes, 21% en pacientes que tomaron valproato concomitante (sin clobazam), 4% en pacientes que

tomaron clobazam concomitante (sin valproato) y 3% en pacientes que no toman ninguno de los medicamentos. Considerar suspender o ajustar la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de las enzimas hepáticas.

Dosis

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

Elevaciones basales de transaminasas

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

Monitoreo

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

Antes de comenzar el tratamiento con Cannabidiol, controlar las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las concentraciones séricas de transaminasas y de bilirrubina total deben obtenerse a 1 mes, 3 meses y 6 meses después del inicio del tratamiento con Cannabidiol, y periódicamente a partir de entonces o según esté clínicamente indicado.

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

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

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura) determinar rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpir o suspender el tratamiento con Cannabidiol, según corresponda. Suspender Convupidiol en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas mayores de 3 veces el ULN y niveles de bilirrubina mayores de 2 veces el ULN. Los pacientes con elevaciones sostenidas de transaminasas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento. Los pacientes con elevaciones prolongadas de las transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas. Considerar el ajuste de la dosis de cualquier medicamento administrado conjuntamente que se sabe que afecta el hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

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

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Somnolencia y sedación

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 Cannabidiol, en comparación con el 11% en pacientes tratados con placebo y estuvo relacionada con la dosis (34% de los pacientes que tomaron Cannabidiol 20 mg/kg/día, en comparación con el 27% en pacientes que toman Cannabidiol 10 mg/kg/día). La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (46% en pacientes tratados con Cannabidiol que tomaron clobazam en comparación con 16% en pacientes tratados con Cannabidiol que no recibieron clobazam). En general, estos efectos fueron más comunes al inicio del tratamiento y pueden disminuir con el tratamiento continuo. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar el efecto de somnolencia y sedación de Convupidiol.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

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

Letargo

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

Neumonía

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

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Aumento de la frecuencia de convulsiones

Como con otras drogas antiepilépticas, un aumento clínicamente relevante en la frecuencia de convulsiones puede ocurrir durante el tratamiento con cannabidiol, que puede requerir un ajuste de dosis de cannabidiol y/o las drogas antiepilépticas o discontinuación de cannabidiol, si el riesgo fuese negativo. En ensayos clínicos fase III la frecuencia observada de estatus epiléptico fue similar entre grupos cannabidiol y grupos placebo.

Comportamiento e ideación suicida

Los fármacos antiepilépticos (AED), incluido Cannabidiol, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas, o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta. Un meta-análisis de ensayos randomizados controlados con placebo con AED ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de comportamiento e ideación suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo aumentado para cannabidiol.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (terapia mono y complementaria) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de suicidio, pensamiento o comportamiento en comparación con pacientes asignados al azar a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta o ideación suicida entre 27863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con drogas en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir una conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio. El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan pronto como 1 semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente consistente entre las drogas en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con los AED de diferentes mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad. (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los DEA evaluados.

Tabla 1: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado

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

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

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

Los pacientes deben ser monitoreados por signos de comportamiento e ideación suicida y en tal caso se debe considerar el tratamiento apropiado. Los pacientes y cuidadores de pacientes deben buscar asistencia médica en casos de aparición de signos de ideación y comportamiento suicida.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad
Cannabidiol puede causar reacciones de hipersensibilidad. Un sujeto en los ensayos clínicos de Cannabidiol tenía prurito, eritema y angioedema que requirieron tratamiento con antihistamínicos. Los pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los ingredientes de Cannabidiol fueron excluidos de los ensayos clínicos. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con Convupidiol, se debe suspender el medicamento. Convupidiol está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o cualquier

ra de los ingredientes del producto, que incluye el aceite de semillas de sésamo.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Interrupción del tratamiento de medicamentos antiepilépticos

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

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Impacto en el desarrollo cognitivo

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

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

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Interacciones farmacológicas

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 o CYP2C19

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

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Inductores potentes de CYP3A4 o CYP2C19

La administración conjunta con un inductor fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 disminuirá las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede disminuir la eficacia de Convupidiol.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

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

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Efecto de Cannabidiol con otras drogas

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

Los datos in vitro predicen interacciones farmacológicas con sustratos de CYP1A2 (p. Ej., Teofilina, cafeína), sustratos de CYP2B6 (p. Ej., Bupropión, efavirenz), uridina 5´difosfo- glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9) (p. Ej., Diflunisal, propofol, fenofibrato), y UGT2B7 (p. Ej., Gemfibrozilo, lamotrigina, morfina, lorazepam) cuando se coadministra con Cannabidiol. También se predice que la administración conjunta de Cannabidiol causa interacciones clínicamente significativas con sustratos CYP2C8 y CYP2C9 (por ejemplo, fenitoína). Debido a la posible inhibición de la actividad enzimática, considere una reducción en la dosis de sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 y CYP2C9, según sea clínicamente apropiado, si se experimentan reacciones adversas cuando se administra concomitantemente con Cannabidiol.

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

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Sustratos sensibles de CYP2C19

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

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Clobazam

La administración conjunta de Cannabidiol produce un aumento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de N-desmetilclobazam, el metabolito activo de clobazam (un sustrato de CYP2C19) como así también un aumento de la exposición a 7-hidroxi-cannabidiol (metabolito activo de cannabidiol). Esto puede aumentar los efectos farmacológicos y la incidencia de reacciones adversas. (ver Advertencias y precauciones).

El uso concomitante de cannabidiol y clobazam incrementa la incidencia de somnolencia y sedación comparado con placebo. Considerar una reducción en la dosis de clobazam si se experimentan reacciones adversas que se sabe que ocurren con clobazam cuando se administra conjuntamente con Cannabidiol.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Valproato

El uso concomitante de cannabidiol y valproato incrementa la incidencia del aumento transaminasas. El mecanismo de esta interacción es desconocido. Si ocurren aumentos significativos de transaminasas, cannabidiol y/o valproato deben ser reducidos o discontinuados en todos los pacientes hasta observarse la recuperación del nivel de transaminasas. No hay datos suficientes disponibles para evaluar el riesgo de administración concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos y cannabidiol.

El uso concomitante de cannabidiol y valproato aumenta la incidencia de diarrea y eventos de disminución del apetito. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Stiripentol

Cuando se combina cannabidiol con stiripentol, se observó un leve aumento en niveles de stiripentol del 28% para Cmax y 55% para AUC. Se desconoce la relevancia clínica de este dato, sin embargo se sugiere monitorear de cerca a estos pacientes por posibles reacciones adversas.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Fenitoína

La exposición a fenitoína puede estar incrementado cuando se co-administra con cannabidiol, ya que la fenitoína es metabolizada principalmente vía CYP2C9, que es inhibida por cannabidiol in vitro. No se han realizado ensayos clínicos formalmente investigando esta interacción. La fenitoína tiene un índice terapéutico estrecho, por lo tanto en combinación con cannabidiol este debe ser iniciado con precaución y si surgen problemas de tolerancia se deberá considerar reducir la dosis de fenitoína.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Lamotrigina

Lamotrigina es un sustrato para las enzimas UGT, incluyendo UGT2B7 que es inhibida por cannabidiol in vitro. No se han realizado ensayos clínicos formalmente investigando esta interacción. Los niveles de lamotrigina pueden estar aumentados cuando se co-administra con cannabidiol.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Depresores del SNC y alcohol

El uso concomitante de Cannabidiol con otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia (ver Advertencias y precauciones).

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

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

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tomar Cannabidiol y cualquier efecto adverso potencial en el lactante de Cannabidiol o de la afección materna subyacente.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos, sobre el efecto de cannabidiol en la fertilidad.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Cannabidiol para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet se han establecido en pacientes de 2 años de edad y mayores.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cannabidiol en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de Cannabidiol en el tratamiento de LGS y DS no incluyeron pacientes de más de 55 años para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico (ver Dosis y Administración, Advertencias y precauciones)

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Insuficiencia renal

No se observaron efectos en el Cmax o AUC de cannabidiol luego de la administración de una única dosis de cannabidiol 200mg en pacientes con una falla renal leve, moderada o severa cuando en comparación con pacientes con función renal normal. No se han estudiado pacientes con enfermedad renal en estadio terminal.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Insuficiencia hepática

Los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, debido a un aumento en la exposición a Cannabidiol, (ver Dosificación y administración, Advertencias y precauciones y Acción Farmacológica). Cannabidiol no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Dependencia

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

Efecto de otras drogas con Convupidiol®

Abuso

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

produce efecto recompensa.

REACCIONES ADVERSAS

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.

Las frecuencias se clasificaron de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a 1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de seriedad:

Sistema Órgano o Clase	Frecuencia	Reacciones adversas de ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Neumonía, Bronquitis, nasofaringitis, infección de tracto urinario
Metabolismo y trastornos de 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
Respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Tos
Gastrointestinales	Muy Frecuente	Diarrea, vómitos
Hepatobiliares	Frecuente	Aumento de AST , Aumento de ALT, aumento de GGT, test de función renal anormal.
Piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sarpullido (rash)
General y en sitio de administración	Muy Frecuente	Pirexia, fatiga
Investigación	Frecuente	Disminución de peso

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Injuria hepática

Cannabidiol causa aumentos de ALT y AST relacionados a la dosis (Ver advertencias y precauciones especiales).

Hubo casos de aumentos de transaminasas asociadas a hospitalización en pacientes tratados con cannabidiol.

Factores de riesgo para injuria hepática: uso concomitante con Valproato, Clobazam, dosis de cannabidiol y niveles elevados de transaminasas de base. En pacientes tratados con cannabidiol la incidencia de aumentos de ALT era mayor que 3 veces el ULN por 23% en pacientes con tanto valproato como clobazam.

Dosis: Los aumentos de ALT mayores a 3 veces el ULN se reportaron en 16% de los pacientes tratados con cannabidiol 20 mg/kg/día comparado con 3% en pacientes tratados con cannabidiol 10mg/kg/día.

Transaminasas elevadas de inicio: EN estudios controlados en pacientes tratados con 20 mg/kg/día, 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 cannabidiol 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.

Somnolencia y sedación

Eventos de somnolencia y sedación han sido observados en estudios controlados con cannabidiol en LGS y DS. La frecuencia en pacientes recibiendo cannabidiol 10mg/kg/día junto con clobazam fue del 36%, la frecuencia en pacientes recibiendo cannabidiol 20mg/kg/día junto con clobazam fue del 41%.

Disminución de peso

Cannabidiol 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 Cannabidiol 20mg/kg/día tuvieron una disminución de peso ≥ 5% de su peso inicial, en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron cannabidiol 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. La continua pérdida de peso/ausencia de aumento de peso debe ser controlada periódicamente para evaluar si el tratamiento con cannabidiol debe ser continuado.

Anomalías hematológicas

Cannabidiol 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/dL en pacientes tratados con cannabidiol. También se observó una disminución correspondiente en el hematocrito, con un cambio medio de -1.4% en pacientes tratados con Cannabidiol.

Aumentos en la creatinina

Cannabidiol 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 Cannabidiol. El aumento fue reversible en adultos sanos. La reversibilidad no se evaluó en estudios en LGS y DS.

Conductas Agresivas

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

Retención urinaria

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

Sobredosificación

La experiencia con dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada es limitada. Se ha reportado diarrea leva 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 70kg. Estas reacciones adversas resolvieron al completarse el estudio.

En el evento de una sobredosis el paciente debe ser observado y se le debe aplicar el tratamiento asintomático correspondiente incluyendo monitoreo de signos vitales.

"Aún no se han reportado casos en donde haya habido sobredosis no tratada",

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

Presentación:

1 Frasco de vidrio ámbar con Tapa a prueba de niños, conteniendo 35 ml de Solución Oral.

1 Dosificador Bucal de 1,0 ml, de uso oral, graduado con escala impresa desde 0 a 1,0 ml, con una precisión de 0,1 ml. Se debe utilizar

para dosis de 1 ml ó menos de 1 ml.

1 Adaptador para colocar en el frasco y permitir perfecto ajuste del Dosificador Bucal de 1 ml

1 Dosificador Bucal de 5,0 ml, de uso oral, graduado con escala impresa desde 0 a 5,0 ml, con una precisión de 0,25 ml. Se debe utilizar

para dosis de más de 1 ml.

1 Adaptador para colocar en el frasco y permitir perfecto ajuste del Dosificador Bucal de 5 ml

1 Prospecto de Información para Prescripción.

1 Información para el Paciente.

CONSERVACION:

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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Laboratorio Alef Medical Argentina S.A.: Fraga 1401 CABA
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:
Elaborado en Martiniano Chilavert 1124 - C.A.B.A.
Dirección Técnica: Farm. y Lic. Ind. Bioq.-Farm. S. N. Chiarelli
Fecha última revisión: