



**Alef Medical Argentina**

# CONVUPIDIOL®

## Reporte #3

Seguimiento de uso de Convupidiol en pacientes con Epilepsia refractaria (Farmacorresistente)

*Titular de Autorización de Registro y Comercialización (TARC): ALEF*

Equipo de Farmacovigilancia

Fecha: Noviembre 2023

Este documento contiene información confidencial, la cual no debe ser copiada, consultada, divulgada o publicada sin la aprobación por escrito de ALEF Medical.



## Alef Medical Argentina

### Estimado Colega:

Nos dirigimos nuevamente a Ud., para acercarle el tercer reporte de Farmacovigilancia realizado en pacientes tratados con Convupidiol®. En este caso, además de ampliar la observación sobre el número total de pacientes tratados, incorporamos información de 12 a 24 meses de tratamiento (el primer reporte era sólo sobre 6 y el posterior hasta 12). Consideramos este detalle de gran importancia, ya que la Epilepsia Refractaria es una condición crónica y por lo tanto es vital contar con información a largo plazo. Dada la dinámica en inclusión de pacientes se siguió también incluyendo nuevos pacientes que aun no cumplen este plazo de seguimiento.

Este nuevo reporte implica mantener la continuidad del compromiso asumido por el Laboratorio Alef Medical con respecto a la seguridad de sus pacientes y el programa de Gestión de Riesgo aprobado por ANMAT. Al igual que en los reportes anteriores, el seguimiento cumpliendo la norma de confidencialidad prevista en la ley de 25.326 (protección de datos personales).

Durante este período participaron 19 médicos que durante todo el período de enrolamiento brindaron información de un total de 283 pacientes considerando todos aquellos que realizaron la visita de ingreso. Este informe se centra particularmente en el análisis de pacientes con 12 a 24 meses de tratamiento con Convupidiol®. Para este tercer reporte, se mantuvo el número de colegas participantes en 19. Asimismo, por la dinámica del estudio ingresaron pacientes nuevos, otros abandonaron y un número significativo, continuo durante los 24 meses, aumentando la robustez de los hallazgos.

Para continuar con la línea de objetividad y transparencia de los datos reportados, este informe y sus datos han continuado siendo recolectados y elaborados por IPRAT S.A., empresa con amplia trayectoria en realización de estudios de Farmacovigilancia.

Lo saludamos, cordialmente y quedamos a su entera disposición para responder a cualquier duda con respecto a estos u otros datos que pudieran surgir.

Dr. Diego Sarasola

**Dir. Médico Laboratorio ALEF SA.**



## Resumen ejecutivo

Convupidiol® fue el primer producto derivado del cannabis aprobado como producto farmacéutico en Argentina el 3 de Diciembre de 2020. Considerando datos hasta noviembre 2022 se ha llevado a cabo un detallado trabajo de Farmacovigilancia en cumplimiento de los requerimientos para un medicamento. Las actividades de Farmacovigilancia se desarrollan en colaboración con médicos prescriptores de Convupidiol, cuya participación es clave para hacer el seguimiento de Convupidiol® en el ámbito clínico.

Los prescriptores han registrado cada uno de sus pacientes tratados con Convupidiol® siguiendo la norma de confidencialidad prevista en la ley de 25.326 (Protección de datos personales). Para los prescriptores que quisieran reportar eventos adversos relacionados o no con el producto, se ofrecieron distintas vías: el documento para registro de pacientes, y también una vía telefónica y/o las vías electrónicas (correo, aplicaciones de mensajería, etc).

En caso de recibir un Evento Adverso, el equipo de Farmacovigilancia de Alef Medical iniciaba el proceso de recolección y procesamiento de datos, tanto del caso inicial como de los posibles casos de seguimiento. Todos los Eventos Adversos recibidos fueron notificados a ANMAT en tiempo y forma por el equipo de Farmacovigilancia de Alef Medical.

Dada la aplicación de la protección de datos personales, esta información es confidencial y no identifica a los pacientes según lo determinan las buenas prácticas de Farmacovigilancia y la legislación vigente.

## Abreviaturas

ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica
CBD	Cannabidiol
FVG	Farmacovigilancia
THC	Tetrahidrocannabinol



## Tabla de contenido

Resumen ejecutivo .....	2
Abreviaturas .....	2
Introducción .....	4
1.1 Información del producto .....	4
1.2 Indicación aprobada .....	4
1.3 Posología aprobada .....	4
1.4 Acción Farmacológica .....	5
2. Resumen del perfil de seguridad .....	5
2.1 Reacciones adversas .....	5
2.2 Acciones tomadas en el período por razones de seguridad .....	5
3. Investigación de datos de Farmacovigilancia .....	6
3.1 Exposición acumulada del trabajo de Farmacovigilancia .....	6
3.2 Recopilación de información de convulsiones al inicio y al año de tratamiento con Convupidiol® .....	6
3.3 Distribución de pacientes por rango de edad .....	8
3.4 Reducción de convulsiones anuales por edad .....	9
3.5 Eventos Adversos .....	10
4. Conclusiones .....	11



## Introducción

### 1.1 Información del producto

Convupidiol® es un medicamento cuyo principio activo es el cannabidiol.

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. Se especula que las propiedades anticonvulsivas del cannabidiol están mediadas por el sistema endocannabinoide al reducir la hiperexcitabilidad neuronal mediante la modulación del calcio intracelular a través del receptor GPR55 y el canal potencial de receptor transitorio (TRPV1), así como la modulación de la adenosina. Sin embargo, no activa el receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1) asociado con la psicoactividad.

El metabolismo del cannabidiol se realiza principalmente a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2C219. Además, el cannabidiol es un inhibidor directo de amplio espectro de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

El cannabidiol, es un medicamento antiepiléptico aprobado en 2018 por la Food and Drug Administration (FDA) con nombre comercial Epidiolex®, desarrollado por GW Pharmaceutical y comercializado en USA por Greenwich Biosciences Inc.). En Argentina el producto Convupidiol® fue aprobado por ANMAT el 3 de diciembre de 2020 con el número de certificado 59304. Cannabidiol es un derivado de la planta de cannabis.

### 1.2 Indicación aprobada

Convupidiol® está indicado como tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), el síndrome de Dravet (DS) en pacientes desde los 2 años de edad y la epilepsia secundaria a Esclerosis tuberosa a partir de un año de edad.

### 1.3 Posología aprobada

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

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

Los pacientes que hayan tolerado cannabidiol a 5 mg/kg dos veces al día y requieran un mejor control de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis



hasta un máximo de mantenimiento recomendada de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día), realizando 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 cada dos días.

### **1.4 Acción Farmacológica**

Mecanismo de acción.

Se desconocen los mecanismos precisos por los que el cannabidiol ejerce sus efectos anticonvulsivos en humanos. El cannabidiol no ejerce su efecto anticonvulsivo mediante la interacción con los receptores del canabinoide. El cannabidiol reduce la hiperexcitabilidad neuronal mediante una modulación del calcio intracelular a través del receptor acoplado a proteínas G 55 (GPR55) y los canales del receptor de potencial transitorio vaniloide I (TRPV1), además de la modulación de las señales mediadas por adenosinas mediante la inhibición de la recaptación celular de adenosinas a través del transportador de nucleósidos de equilibrio 1 (ENT-1).

Efectos por interacción farmacológica.

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

## **2. Resumen del perfil de seguridad**

### **2.1 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más habituales son somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fiebre, cansancio y vómitos.

### **2.2 Acciones tomadas en el período por razones de seguridad**

No se han tomado acciones por razones de seguridad durante el período de este reporte. Se cumplió con el requerimiento de ANMAT con respecto a los Informes Periodicos de Actualización Seguridad de rutina requeridos por la autoridad para este producto



### 3. Investigación de datos de Farmacovigilancia

#### 3.1 Exposición acumulada del trabajo de Farmacovigilancia

El presente informe de farmacovigilancia es la continuación de los reportes anteriores (informes 1 y 2). Este se realizó con datos recabados hasta el día 30 de Octubre del 2023. Para este segmento, se mantuvo la modalidad de registro realizado por médicos especialistas que prescribieron Convupidiol®, quienes acordaron brindar información clínica confidencial acerca del tratamiento de sus pacientes. El objetivo fue el registro de eventos adversos y las frecuencias de convulsiones en sus pacientes. Para eso debían registrar las frecuencias de convulsiones al inicio del tratamiento con Convupidiol y se volvieron a evaluar las frecuencias de convulsiones luego de 12 meses y luego entre los 12 y 24 meses siguientes de tratamiento con Convupidiol®.

Los prescriptores debían enrolar sus pacientes bajo las condiciones clínicas que como médicos tratantes dispusieran, sin intervención propuesta por protocolo.

Durante este período participaron 19 médicos que durante todo el período de enrolamiento brindaron información de 283 pacientes anónimos en total considerando todos aquellos que realizaron la visita de ingreso.

En algunos de estos pacientes no pudo realizarse el seguimiento y en otros se registraron datos no válidos, en el resto se registró información acerca de las frecuencias de convulsión iniciales, y en este informe en particular se considera la evaluación **entre 12 y 24** meses de tratamiento con Convupidiol®.

#### 3.2 Recopilación de información de convulsiones al inicio y al año de tratamiento con Convupidiol®

Al momento de cierre de datos en Octubre 2023 para la evaluación de datos de 12 a 24 meses se consideraron 122 pacientes.

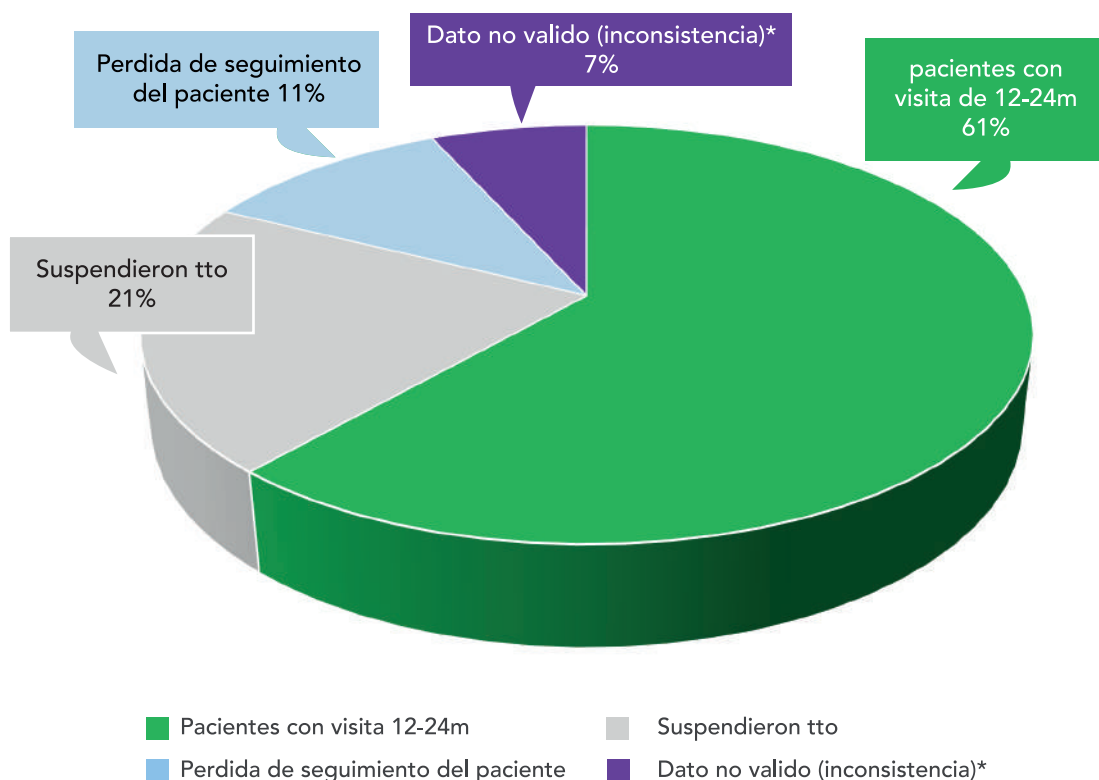
Esta información está reflejada en la tabla y gráfico a continuación:

Total pacientes	148	%
Pacientes con visita de 12-24m	91	61.49%
Suspendieron tto	31	20.95%
Perdida de seguimiento del paciente	16	10.81%
Dato no valido (inconsistencia)*	10	6.76%
<b>Total</b>	148	100.00%

(\*Inconsistencia por ejemplo no se informa datos iniciales de convulsiones)



### Pacientes tratados con CONVUPIDIOL® - Evaluación 12-24m



TOTAL Pacientes visita 12-24m	91	Porcentaje
Redujo mas de 50%	56	61.54%
Redujo más de 20-50%	7	7.69%
Sin cambios	26	28.57%
Aumentó crisis	2	2.20%

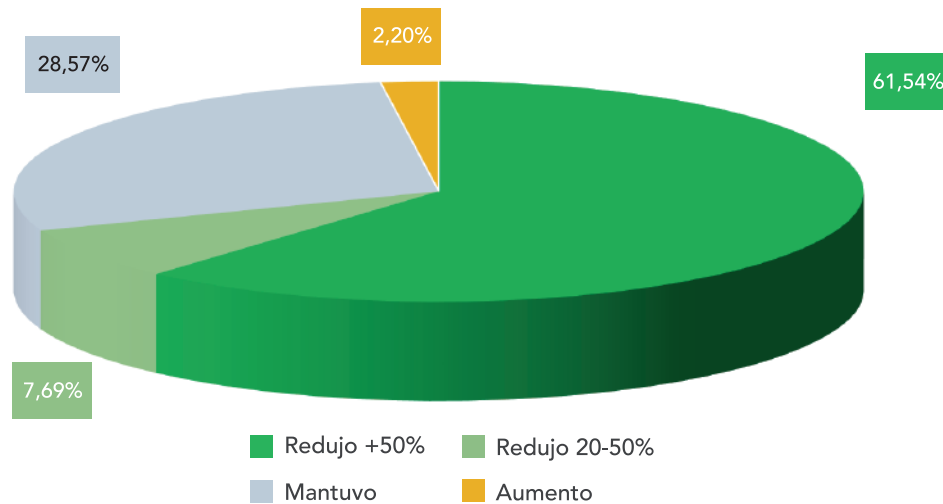
Analizando aquellos pacientes que redujeron las convulsiones, se puede observar que la mayoría de ellos redujeron las convulsiones en un porcentaje igual o mayor al 50%.

Si se evalúa solamente la población de pacientes de la cual se obtuvieron datos válidos, es decir eliminando los pacientes que se les perdió el seguimiento o aquellos que no presentaron datos válidos para evaluar al año obtenemos el siguiente gráfico:



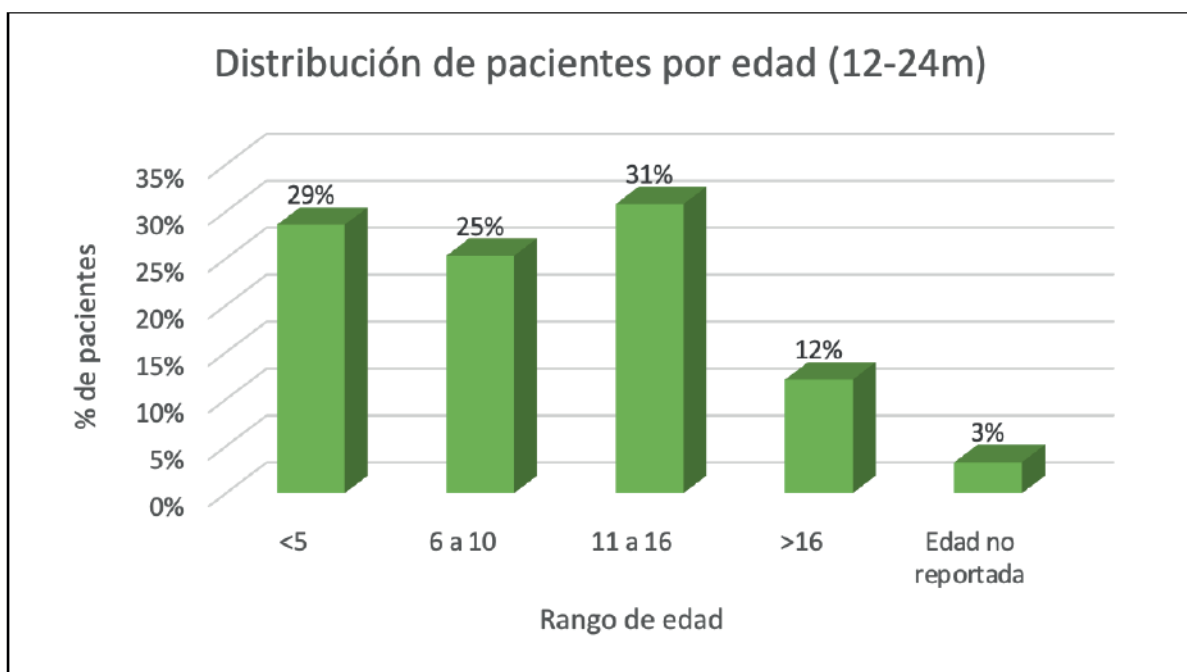


### Porcentaje de reducción en pacientes con seguimiento a 12-24 meses



### 3.3 Distribución de pacientes por rango de edad

Considerando la distribución etaria de pacientes evaluados a los 2 años de tratamiento, la mayoría de los pacientes tratados con Convupidiol® correspondían al rango de edad de 11-16 años. Ver gráfico a continuación:

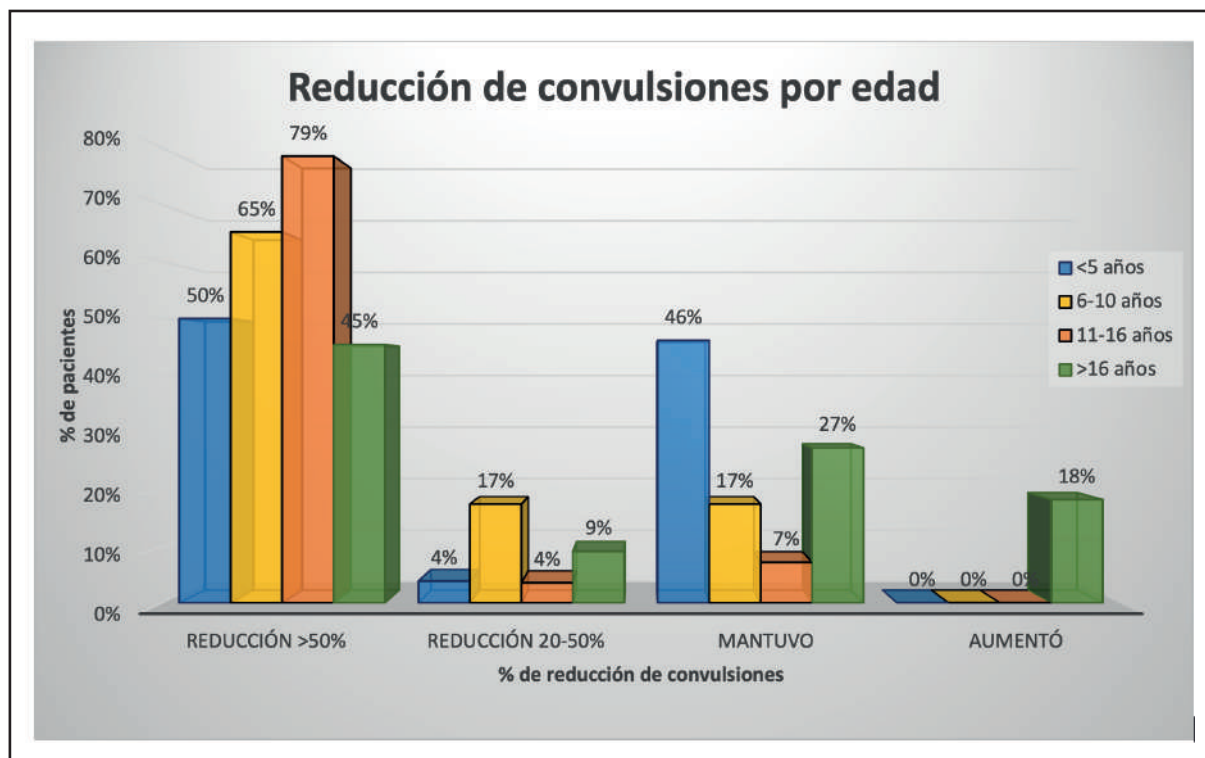




### 3.4 Reducción de convulsiones anuales por edad

Considerando los datos por edad se puede observar que la mayoría de los pacientes evaluados entre 12-24 meses respondieron reduciendo sus convulsiones en más del 50%. Al comparar las respuestas por los grupos etarios, se observó una respuesta algo mayor para pacientes en el rango de edad de 11 a 16 años, donde un 79% de los pacientes redujeron sus convulsiones en más de la mitad.

A su vez, en los rangos etarios de <5 y de 6-10 años de edad, se observó un 50 % y 65% respectivamente de los pacientes que redujeron sus convulsiones en más de la mitad.





### 3.5 Eventos Adversos

Durante el período de evaluación de este informe se registraron los siguientes Eventos Adversos. (ver tabla a continuación) para todos los pacientes monitoreados.

Evento Adverso	Serio (si/no)	Cantidad de Pacientes
Anorexia, constipación y deshidratación	SI	1
Diarrea	NO	1
Insomnio	NO	1
Neumonía con derrame pleural y depresión del sensorio	SI	1
Metrorragia	SI	1
Convulsiones	SI	1
Alteraciones conductuales	NO	1
Irritabilidad	NO	1

Han ocurrido dos fallecimientos, que en ambos los decesos reportados no referían relación causal con el tratamiento con Convupidiol® y 3 casos de falta de eficacia.

Todos estos eventos fueron reportados a la autoridad sanitaria según los requerimientos delineados por ANMAT, al momento de tomar conocimiento de los mismos.



#### 4. Conclusiones:

Este tercer corte de farmacovigilancia sobre uso de Convupidiol® en la Epilepsia Refractaria, amplía los hallazgos en el informe anterior -tanto en número de pacientes como en tiempo de seguimiento- extendiendo el tiempo de observación y configurando entonces un estudio más representativo del "real world" que enfrentan los especialistas día a día en su consultorio, ya que la Epilepsia es una condición crónica y muchas veces los estudios tienen una extensión escasa (semanas o meses).

El mantenimiento de la reducción de las convulsiones es un dato clave y alentador, ya que muchas veces los antiepilépticos pueden reducir su eficacia a lo largo del tiempo.

Al recortarse el estudio sobre la muestra de pacientes que cumplieron el mayor intervalo, se observa que aproximadamente el 70% disminuyeron el número de convulsiones.

El perfil de seguridad y el balance costo/beneficio en cuanto a eficacia, dan muestras claras de que Convupidiol®, constituye una gran opción terapéutica para los pacientes que sufren Epilepsia Refractaria, mejorando su calidad de vida y la de su familia.



# Alef Medical Argentina