



Intercambiabilidad de preparados derivados de cannabis medicinal (cannabidiol) en Uruguay

Dra. Q.F. Irene Wood, Dr. Santiago Cabral.

Existen preparados registrados para uso medicinal que consisten en formulaciones aisladas de cannabidiol (CBD), con una concentración normalizada o preestablecida (ejemplo 20 mg/ml) y extractos de la planta conteniendo CBD que, además de normalizar su concentración de este principio activo, deben limitar su contenido de tetrahidrocannabinol (THC) a <1% del volumen total (lo que se denominan trazas) (1,2). Esto determina que, para ambos tipos de formulaciones registradas, su condición de venta sea bajo receta profesional o control médico recomendado y que se prescriba utilizando una receta blanca (3). Por encima del límite de THC mencionado, se considera cannabis psicoactivo según las Leyes 14.294 y 19.172 (4,5). Sin embargo, en la actualidad no existen preparados medicinales registrados que superen esta concentración. En la tabla 1 se exponen las presentaciones disponibles de CBD en Uruguay.

Tanto THC como CBD son los fitocannabinoides más abundantes y extensamente estudiados derivados de la planta de *Cannabis sativa* (6). Respecto de sus perfiles farmacológicos, comparten su acción sobre algunos receptores y enzimas similares pertenecientes al sistema endocannabinoide, si bien pueden tener mecanismos opuestos sobre los mismos (6–8). Pero también presentan acciones individuales en otros sitios de modulación que determinan los diferentes efectos observados para estos compuestos (7). Además de poder interactuar farmacodinámicamente sobre receptores comunes a ambos, pueden interactuar entre ellos a nivel de su disponibilidad y metabolismo, es decir, farmacocinéticamente (8). Sin embargo, hasta el momento actual los efectos de las interacciones farmacocinética y farmacodinámica entre THC y CBD están poco estudiadas a los niveles de concentración de THC mencionados ($\leq 1\%$), así como también la relevancia clínica de las mismas.

Las preparaciones farmacéuticas sin THC podrían tener algunas ventajas potenciales. Por un lado, no presentar estas posibles interacciones. Además, la ausencia de THC hace que la regulación de formulaciones conteniendo únicamente CBD sea más "laxa" en cuanto a que la OMS ha reconocido el menor efecto psicoactivo y mejor perfil de seguridad de CBD sobre THC (9). Por último, las formulaciones conteniendo solo CBD también permiten la comparabilidad de los efectos de este compuesto con otras formulaciones registradas en el país o a nivel internacional.

**Tabla 1.** Presentaciones de cannabidiol disponibles en Uruguay ⁽³⁾

Medicamento	Principio activo, concentración	Forma farmacéutica	Origen del CBD	Contenido THC/THCA	Laboratorio
Epifractan 2%®	Cannabidiol 20 mg/mL	Solución oral	Extracto	<0.1%	MEDIC PLAST
Bidiol 3®	Cannabidiol 30 mg/mL	Solución oral	Extracto	<1%	ICC LABS INC. dist. por APITER SA.
Epifractán 5%®	Cannabidiol 50 mg/mL	Solución oral	Extracto	<0.2%	MEDIC PLAST
Xannadiol 5%®	Cannabidiol 50 mg/mL	Solución oral	Aislado	Sin trazas	HAYMANN
Bidiol 10®	Cannabidiol 100 mg/mL	Solución oral	Extracto	<1%	ICC LABS INC. dist. por APITER SA.
Xalex 10®	Cannabidiol 100 mg/dL	Solución oral	Aislado	*	MEDIC PLAST
Xannadiol 10%®	Cannabidiol 100 mg/dL	Solución oral	Aislado	Sin trazas	HAYMANN

*: Sin dato

Es importante aclarar que, los medicamentos con CBD disponibles en Uruguay se encuentran regulados por diferentes normativas. En particular, aquellos que se elaboran a partir de extractos de la planta son considerados fitomedicamentos (10). A partir de la definición de los mismos, los medicamentos que contienen principios activos aislados y químicamente definidos, aún siendo de origen vegetal, no son considerados como fitomedicamentos, sino como si fueran medicamentos de síntesis. Esta clasificación surge de la interpretación de la norma, ya que dicha información no figura ni en los prospectos a los que se puede acceder ni en las normativas correspondientes.

Por otro lado, en Uruguay, para poder intercambiar un medicamento por otro similar, es decir por un medicamento que contiene el o los mismo/s principio/s activo/s, concentración, forma farmacéutica, vía de administración, posología e indicación terapéutica (equivalentes farmacéuticos), se debe demostrar bioequivalencia, según los requisitos que plantea el Decreto N° 12/007 (11). Esta normativa no alcanza a los medicamentos biológicos ni a los fitoterápicos. Mientras que los medicamentos biológicos tienen explícitamente regulada la intercambiabilidad, no sucede lo mismo con los fitomedicamentos (11,12). Además, en el caso de los medicamentos de síntesis, las soluciones orales están exentas de la demostración de bioequivalencia (11). Por lo tanto, para poder intercambiar dos soluciones orales equivalentes farmacéuticas, es necesario determinar su equivalencia terapéutica.

Un equivalente farmacéutico es un medicamento que contiene el mismo principio activo, en la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, posología e indicación



terapéutica pudiendo diferir solamente en las características relativas al tamaño y forma del producto, excipientes, envase y rotulado (11).

Por otro lado, un equivalente terapéutico hace referencia a aquel tratamiento (del mismo grupo farmacológico) que tiene suficiente similitud, o que sus diferencias son tan discretas, que del punto de vista práctico (efectividad y seguridad), resulta difícil su diferenciación. Por tanto el concepto de equivalencia terapéutica, lleva implícito el de intercambiabilidad (13).

En suma

Las presentaciones farmacéuticas de cannabidiol difieren en su composición y se rigen por diferentes normativas. Los extractos son considerados fitomedicamentos y exentos de estudios de bioequivalencia. Los preparados aislados están exentos de la obligación de demostrar bioequivalencia para intercambiarse debido a que son soluciones orales. Para determinar intercambiabilidad entre preparados aislados y extractos se debe establecer equivalencia terapéutica. No obstante se desconoce la interacción entre CBD y THC, la cual puede o no reducir los efectos clínicos de CBD en los extractos. Frente a esta situación no se puede establecer intercambiabilidad entre presentaciones de cannabidiol. Si un paciente tiene una respuesta clínica favorable se recomienda mantener el tratamiento con el mismo preparado. En los casos en los que se realice un cambio entre preparados, se recomienda reforzar la monitorización clínica del paciente.

Referencias

1. Listado Medicamentos [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
2. Farmanuario [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Portal de Salud y Medicamentos. Disponible en: <https://farmanuario.com/>
3. Decreto N° 298/017 [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/298-2017>
4. Ley N° 19172 [Internet]. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19172-2013>
5. Decreto Ley N° 14294 [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-ley/14294-1974>
6. Mechoulam R, Hanuš L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. Chem Phys Lipids [Internet]. noviembre de 2000 [citado 23 de octubre de 2023];108(1-2):1-13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009308400001845>
7. Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. Front Pharmacol [Internet]. 2020 [citado 23 de octubre de 2023];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00124>
8. Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. Neuron [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 23 de octubre de 2023];111(3):302-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627322011199>



9. WHO recommends rescheduling of cannabis | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/news/2019/who-recommends-rescheduling-of-cannabis_en
10. Decreto N° 403/016 [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/403-2016>
11. Decreto N° 12/007 [Internet]. [citado 24 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/12-2007>
12. Decreto N° 38/015 [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/38-2015>
13. Arias TD (ed), Tapia JL (ed). Glosario de medicamentos : desarrollo, evaluación y uso [Internet]. OPS; 1999 [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/751>