

Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exilby® Flüssigkeit zum Einnehmen 19 mg/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Flüssigkeit zum Einnehmen enthält 28–32 mg Dickextrakt aus Cannabisblüten (*Cannabis sativa* L. DKJ127, *flos*), entsprechend 19 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)

Auszugsmittel: Ethanol 96 % (V/V)

1 Dosiereinheit (1 n = 0,129 ml) entspricht 2,5 mg THC.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält durchschnittlich 892 mg raffiniertes Sesamöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zum Einnehmen

Grüne bis gelb-braune Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Exilby ist als Monotherapie bei chronischen Schmerzen im unteren Rückenbereich mit radikulärer (neuropathischer) Komponente bei Erwachsenen indiziert, wenn eine vorherige Therapie mit Nicht-Opioide-Analgetika unzureichend wirksam war oder nicht vertragen wurde.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Exilby wird mit einer wiederverwendbaren oralen Dosierspritze geliefert, die in 7 Dosiereinheiten (n) unterteilt ist, 1 Dosiereinheit entspricht 2,5 mg THC.

Dosierung

Da die gleichzeitige Einnahme mit einer Mahlzeit die Bioverfügbarkeit im Vergleich zum nüchternen Zustand erhöht, sollte Exilby stets einheitlich in Bezug auf die Nahrungsaufnahme eingenommen werden (d. h. immer mit oder immer ohne eine Mahlzeit), um Schwankungen in der Exposition zu minimieren (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können Dosisanpassungen erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.5).

Titration

Die Titration der individuellen Behandlungsdosis sollte gemäß dem in Tabelle 1 dargestellten Titrationsschema erfolgen und kann bis zu 3 Wochen dauern. Die morgendliche Dosis sollte zwischen dem Aufwachen und Mittag eingenommen werden und die abendliche Dosis zwischen 16:00 Uhr und dem Schlafengehen. Die Titration sollte mit der Einnahme von 1 Dosiereinheit (2,5 mg THC) abends beginnen. Die Dosis sollte dann alle 3 Tage um eine Dosiereinheit (2,5 mg THC) morgens und eine Dosiereinheit abends erhöht werden. Die Dosis wird so lange erhöht, bis der Patient eine ausreichende Symptomlinderung verspürt, ohne dass schwere oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten. Die maximale Tagesdosis beträgt 13 Dosiereinheiten (32,5 mg THC, 7 Dosiereinheiten (17,5 mg THC) abends und 6 Dosiereinheiten (15 mg THC) morgens).

Tabelle 1. Exilby Titrationsschema

Tag	Anzahl der Dosiereinheiten morgens (n)	Anzahl der Dosiereinheiten abends (n)	Gesamtzahl der Dosiereinheiten pro Tag (n)	Gesamtmenge an THC pro Tag (mg)
1	0	1	1	2,5
2	0	1	1	2,5
3	0	1	1	2,5
4	1	2	3	7,5
5	1	2	3	7,5
6	1	2	3	7,5
7	2	3	5	12,5
8	2	3	5	12,5
9	2	3	5	12,5
10	3	4	7	17,5
11	3	4	7	17,5
12	3	4	7	17,5
13	4	5	9	22,5
14	4	5	9	22,5
15	4	5	9	22,5
16	5	6	11	27,5
17	5	6	11	27,5
18	5	6	11	27,5
19	6	7	13	32,5
20	6	7	13	32,5
21	6	7	13	32,5

Nebenwirkungen während der Titration

Während der Titration können bei Patienten Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Schläfrigkeit oder Übelkeit auftreten. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel leicht bis mittelschwer und klingen typischerweise ohne Dosisreduktion ab.

Wenn Nebenwirkungen mit mittelschwerer Intensität länger als 24 Stunden anhalten, wird eine Dosisreduktion auf die zuletzt vertragene Dosis empfohlen. Sobald die Nebenwirkungen abgeklungen sind und die analgetische Wirksamkeit weiterhin unzureichend ist, kann die Titration gemäß dem empfohlenen Titrationsschema fortgesetzt werden.

Bei schweren oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen (z. B. starkes Schwindelgefühl, Synkope, Verwirrtheit, Halluzinationen oder Suizidgedanken) sollte die Behandlung mit Exilby gestoppt werden. Die Behandlung darf nicht ohne vorherige medizinische Beurteilung wieder aufgenommen werden. Bei erneuter Verabreichung wird eine Dosisreduktion auf die zuletzt vertragene Dosis empfohlen.

Exilby sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn nach erneuter Verabreichung wiederum schwere oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten.

Über eine Dosisreduktion, einen Behandlungsabbruch oder eine erneute Titration sollte durch den behandelnden Arzt von Fall zu Fall entschieden werden, unter Berücksichtigung der Art, des Schweregrads und der Dauer der Nebenwirkungen, des klinischen Gesamtkontexts und der individuellen Toleranz des Patienten.

Ausgelassene Dosen und Behandlungsunterbrechungen

Bei einer oder mehreren ausgelassenen Dosen sollten diese nicht nachgeholt werden. Die Behandlung sollte gemäß dem regulären Titrationsschema fortgesetzt werden.

Wird die Behandlung vorübergehend für mehr als 48 Stunden unterbrochen, wird empfohlen, die Behandlung mit bis zu 50 % der letzten Dosis des Patienten wieder aufzunehmen. Die Dosis kann anschließend gemäß dem Titrationsschema in Tabelle 1 erhöht werden.

Erhaltungsphase

Nach der Titration sollten die Patienten ihre individuelle Behandlungsdosis beibehalten. Die Tagesdosis kann bei unzureichender Symptomlinderung, beim Auftreten schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen oder bei Änderungen relevanter Begleitmedikation angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Einzeldosis von 7 Dosiereinheiten (17,5 mg THC) und eine Tagesdosis von 13 Dosiereinheiten (32,5 mg THC) dürfen jedoch nicht überschritten werden.

Der Patient sollte regelmäßig hinsichtlich eines anhaltenden klinischen Nutzens erneut beurteilt werden. Wenn trotz Dosisoptimierung keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Absetzen

Wenn die Behandlung abgebrochen werden muss, kann die Einnahme abrupt beendet werden. Um das Risiko selten berichteter Entzugerscheinungen zu minimieren, kann eine schrittweise Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Exilby ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Festlegung der Behandlungsdosis sollte das in Tabelle 1 dargestellte Titrationsschema befolgt werden.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Exilby bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Nach oraler Gabe von Exilby wird THC intensiv in der Leber metabolisiert. Exilby kann Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Die Verabreichung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da Informationen zu einer möglichen Akkumulation von Metaboliten nach Mehrfachgabe fehlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Exilby bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. In dieser Subpopulation könnte die Wirkung von Exilby jedoch verstärkt oder verlängert sein. Nach oraler Verabreichung von Exilby wird THC intensiv in der Leber metabolisiert. Die entstehenden Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren oder den Stuhl ausgeschieden. Die Anwendung von Exilby wird bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Exilby ist ausschließlich zur Einnahme bestimmt.

Exilby sollte immer zur gleichen Zeit in Bezug auf Mahlzeiten eingenommen werden (d. h. immer mit oder immer ohne eine Mahlzeit), um Schwankungen in der Exposition zu minimieren (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekannter oder vermuteter Anamnese bzw. Familienanamnese von Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Erkrankung; Anamnese einer schweren Persönlichkeitsstörung oder anderer schwerwiegender psychiatrischer Störungen einschließlich einer schweren Depression.

Patientinnen, die schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psychiatrische Nebenwirkungen

Psychiatrische Symptome wie Verwirrheitszustand, depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen und Angst wurden berichtet. Im Allgemeinen waren diese Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Intensität und klangen nach einer Dosisreduktion oder dem Absetzen des Arzneimittels ab.

Schwerwiegende psychiatrische unerwünschte Ereignisse inklusive Halluzinationen (visuelle, auditive oder nicht näher bezeichnete) und, selten, Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden in klinischen Studien berichtet. Nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung klangen diese Ereignisse typischerweise ab.

Die Behandlung mit Exilby sollte sofort gestoppt werden, wenn schwerwiegende psychiatrische Symptome auftreten und der Patient sollte überwacht werden, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Exilby wurden Hypotonie, Hypertonie, Tachykardie und Arrhythmien berichtet. Daher wird die Anwendung von Exilby bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen nicht empfohlen. Sollte Exilby bei Patienten mit einer schweren kardiovaskulären Erkrankung angewendet werden, wird eine Überwachung von Blutdruck und Herzfrequenz empfohlen, insbesondere während der Titration.

Epilepsie und Krampfanfälle

Bei der Behandlung von Patienten mit Epilepsie oder wiederkehrenden Krampfanfällen in der Anamnese ist Vorsicht geboten.

Cannabiskonsumstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Verabreichung von THC-haltigen Arzneimitteln wie Exilby können sich Toleranz und psychische Abhängigkeit entwickeln. In der Literatur wurde über iatrogene Cannabiskonsumstörungen nach therapeutischer Anwendung von THC berichtet.

Die wiederholte Anwendung von Exilby kann zu einer Cannabiskonsumstörung führen, insbesondere bei höheren Dosen oder bei längerer Anwendung. Der Missbrauch oder die absichtliche Fehlanwendung von Exilby kann zu verstärkten Nebenwirkungen, kognitiver Beeinträchtigung oder psychiatrischen Ereignissen wie Angst, Halluzinationen oder depressiver Verstimmung führen.

Das Risiko, eine Cannabiskonsumstörung zu entwickeln, ist erhöht bei Patienten mit persönlicher oder familiärer Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister) von Substanzgebrauchs-

störungen (einschließlich Alkohol oder Cannabis), bei aktuellen Tabakkonsumenten oder bei Patienten mit einer persönlichen Vorgeschichte psychischer Störungen (z. B. schwere Depression, Angst, Schizophrenie oder Persönlichkeitsstörungen).

Die Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (z. B. wiederholte Anforderungen vorzeitiger Folgeverschreibungen, Dosiserhöhungen) oder Missbrauch überwacht werden. Dies umfasst die Überprüfung der gleichzeitigen Einnahme von ZNS-dämpfenden Substanzen (z. B. Benzodiazepine, Opioide, Antipsychotika). Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome von Missbrauch oder Abhängigkeit zeigen, sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Exilby bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Nach oraler Gabe von Exilby wird THC intensiv in der Leber metabolisiert. Exilby kann Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Die Verabreichung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da Informationen zu einer möglichen Akkumulation von Metaboliten nach Mehrfachgabe fehlen (siehe Abschnitte 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Exilby bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Bei dieser Patientengruppe kann die Wirkung von Exilby verstärkt oder verlängert sein. Die Anwendung von Exilby wird bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Aufrechterhaltung der Wirkung

Die Aufrechterhaltung des analgetischen Effekts während einer Langzeitbehandlung ist nicht nachgewiesen. Das Ansprechen des Patienten muss regelmäßig neu bewertet werden, um den anhaltenden Nutzen zu bestätigen. Wenn trotz Dosisoptimierung keine ausreichende Schmerzlinderung aufrechterhalten werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Sonstiger Bestandteil raffiniertes Sesamöl

Raffiniertes Sesamöl kann selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

Doping-Warnhinweis

Die Anwendung von Exilby kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Bei der Anwendung von Exilby als Dopingmittel kann es zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Relevante Informationen wurden aus der Literatur sowie aus *In-vitro*-Studien mit Exilby abgeleitet.

Potenzial von Exilby, andere Arzneimittel zu beeinflussen

In vitro erwies sich Exilby als reversibler und/oder zeitabhängiger Inhibitor der CYP-Isoenzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Eine Inhibition der CYP-Isoenzyme wurde jedoch nur bei Konzentrationen beobachtet, die einer Exposition (C_{max}) entsprachen, die mehr als das 32-fache (CYP3A4 mehr als das 73-fache) über der maximalen menschlichen Exposition lag, die voraussichtlich klinisch erreicht wird. Dies wird außerdem durch Literaturdaten gestützt, die keine Hemmung der CYP-Isoenzyme durch THC-haltige Produkte bei klinisch relevanten Dosen von Exilby zeigen.

In vitro zeigte sich, dass Exilby CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 auf mRNA-Ebene nicht induziert.

In vitro erwies sich Exilby als reversibler Inhibitor von UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 und UGT2B15 sowie als schwacher Inhibitor von UGT1A1. Metaboliten zeigten zusätzlich eine Hemmung der rekombinanten humanen UGT-Enzyme 1A3 und 1A4. Eine Hemmung der UGT-Isoenzyme wurde jedoch nur bei Konzentrationen beobachtet, die einer Exposition (C_{max}) entsprachen, die mehr als das 8-fache der maximalen menschlichen Exposition betrug, die voraussichtlich klinisch erreicht wird. Dies wird außerdem durch Literaturdaten gestützt, die eine UGT-Hemmung durch THC und seinen Metaboliten bei Dosen zeigten, die weit über denjenigen lagen, die voraussichtlich klinisch erreicht werden.

Potenzial von anderen Arzneimitteln, Exilby zu beeinflussen

Die Hauptkomponente von Exilby, Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), wird durch das Cytochrom-P-450-Enzymsystem metabolisiert.

CYP3A4- oder CYP2C9-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Behandlung mit dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg) erhöhte die Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von THC um das 1,2- bzw. 1,8-fache sowie C_{max} und AUC des primären aktiven Metaboliten von THC, 11-OH-THC, um das 3- bzw. 3,6-fache. Deshalb kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, wenn während der Behandlung mit Exilby eine begleitende Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) begonnen oder beendet wird.

Die gleichzeitige Behandlung mit dem CYP2C9-Inhibitor Fluconazol (200 mg) erhöhte C_{max} von THC um das 1,2-fache und AUC um das 1,3-fache. Die Exposition gegenüber dem

aktiven Metaboliten 11-OH-THC war etwa um das 2,1-fache für $C_{\max}$ und das 2,5-fache für AUC erhöht, was darauf hindeutet, dass Fluconazol den weiteren Metabolismus inhibieren könnte. Andere starke CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Amiodaron) können ebenfalls eine Erhöhung der Exposition gegenüber THC und 11-OH-THC in ähnlichem Ausmaß bewirken. Die klinische Relevanz dieser Arzneimittelwechselwirkung ist nicht vollständig geklärt. Dennoch ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Exilby mit starken CYP2C9-Inhibitoren Vorsicht geboten, da dies zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber THC und seinen Metaboliten führen kann.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Behandlung mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin senkte THC- $C_{\max}$ um 36 % und die THC-AUC um 24 %. Die Exposition gegenüber dem Hauptmetaboliten 11-OH-THC war bezüglich $C_{\max}$ um 85 % und bezüglich AUC um 87 % verringert. Eine gleichzeitige Behandlung mit anderen starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Falls dies als notwendig erachtet wird, wird eine vorsichtige Titration empfohlen, insbesondere innerhalb der ersten zwei Wochen nach Absetzen des Induktors.

Substanzen, die auf das zentrale Nervensystem wirken

Das Risiko einer Anwendung von Exilby in Kombination mit anderen auf das zentrale Nervensystem wirkenden Arzneimitteln wurde nicht systematisch untersucht. Generell ist Vorsicht geboten, wenn Exilby in Kombination mit anderen auf das ZNS wirkenden Arzneimitteln oder Substanzen (z. B. Benzodiazepinen, Opioid-Analgetika, Antipsychotika, Phenobarbital, Gabapentin, sedierenden Antihistaminika) eingenommen wird, da es zu einer Verstärkung der sedierenden und muskelrelaxierenden Wirkungen kommen kann.

Exilby kann mit Alkohol wechselwirken und die Koordination, Konzentration und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen. Generell sollten alkoholische Getränke während der Anwendung von Exilby vermieden werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einer Dosisänderung. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Alkoholkonsum während der Anwendung von Exilby die additiven Wirkungen auf das ZNS die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen und das Sturzrisiko erhöhen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen hinsichtlich der Auswirkungen von Exilby auf die menschliche Fortpflanzung vor. Basierend auf Daten aus Tierstudien und der Literatur weist Exilby ein embryo-/fetotoxisches Potenzial auf. Daher sollten Männer und

Frauen im gebärfähigen Alter während der gesamten Therapie und mindestens drei Monate nach Beendigung der Therapie zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. In Tierstudien hatte Exilby keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher Ratten und bei weiblichen Ratten traten Wirkungen erst bei Dosen auf, die weit über den Dosen lagen, die voraussichtlich klinisch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.3). Veröffentlichte Literatur deutet jedoch darauf hin, dass Cannabinoide die Spermatogenese beeinträchtigen können.

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr wenige Daten zur Anwendung von Exilby bei Schwangeren vor. Im Allgemeinen haben Tierversuche eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Exilby ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten zu Exilby hinsichtlich der Ausscheidung in die Muttermilch, der Auswirkungen auf das gestillte Kind oder der Auswirkungen auf die Milchbildung vor. In der Literatur wurde über die Ausscheidung von THC und seinen Metaboliten in die Muttermilch sowie in Tiermilch berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Exilby ist während der Stillzeit kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Exilby beeinträchtigt die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

ZNS-Wirkungen wie Schwindelgefühl und Somnolenz können das Urteilsvermögen und die Ausführung von Tätigkeiten, die Geschicklichkeit erfordern, beeinträchtigen, beispielsweise das Führen von Kraftfahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keine Kraftfahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sie genügend Erfahrung gesammelt haben, um einschätzen zu können, ob Exilby ihre Fähigkeiten beeinträchtigt. Darüber hinaus sollten Patienten darauf hingewiesen werden, dass Exilby in wenigen Fällen mit Bewusstlosigkeit aufgrund einer Synkope in Verbindung gebracht wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit und Somnolenz. Nebenwirkungen traten vor allem während der Titration auf und waren in der Regel von leichter bis mittelschwerer Intensität. Die Symptome waren typischerweise vorübergehend und nahmen bei fortgesetzter Behandlung ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten basieren auf klinischen Studien mit mehr als 1 300 Patienten mit chronischen Schmerzen im unteren Rückenbereich.

Unerwünschte Wirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) aufgeführt. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf gepoolten Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien. Nebenwirkungen, die ausschließlich in unverblindeten Studien berichtet wurden, wurden der Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“ zugeordnet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Gastroenteritis
	Gelegentlich	Harnwegsinfektion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, Appetitsteigerung
	Gelegentlich	Appetitstörung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depressive Verstimmung, Schlaflosigkeit, Angst, Verwirrtheitszustand, Stimmungsschwankungen
	Gelegentlich	Suizidgedanken, Suizidversuch*, Halluzination, Reizbarkeit, Parasomnie, Psychomotorische Verlangsamung, Apathie, Illusionen, Anomales Denken, Paranoia, Euphorie, Verminderte Libido, Derealisation, Persönlichkeitsveränderung, Stereotypie, Trance
	Nicht bekannt	Dissoziation, Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz
	Häufig	Sprechstörung, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie, Gedächtnisstörung, Gleichgewichtsstörung
	Gelegentlich	Synkope, Tremor, Orale Parästhesie, Gestörte Koordination, Kognitive Störung, Dysgeusie, Bradykinesie, Verlangsamte Reaktion auf Stimuli, Hyporeflexie, Bewegungsstörung, Dyskinesie
	Nicht bekannt	Krampfanfall
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörung
	Gelegentlich	Okuläre Hyperämie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Angina pectoris, Arrhythmie, Tachykardie, Sinusbradykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
	Nicht bekannt	Blutdruckfluktuation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskuloskeletale Steifheit
	Gelegentlich	Myalgie, Muskelzucken
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Zwischenblutung, Verzögerte Menstruation

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue, Gefühl des Betrunkenseins, Anomales Gefühl, Unwohlsein
	Gelegentlich	Erniedrigtes Gewicht, Gangstörung, Asthenie, Hitzewallung, Schüttelfrost, Entzugssyndrom
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Sturz

*Einzelfall eines Patienten mit Vorgeschichte von Angst, Depressionen und einer gemischten Angst- und depressiven Störung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während der Titration, in den ersten drei Wochen der Behandlung, waren Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit und Somnolenz sehr häufige Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer ausgeprägt und klangen auch ohne Dosisanpassung innerhalb weniger Tage ab (siehe Abschnitt 4.2). Bei Einhaltung des Titrationsschemas war die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen nach den ersten drei Wochen deutlich reduziert. Entzugssymptome (z. B. Unruhe, Nervosität, Reizbarkeit) wurden in klinischen Studien nach abruptem Abbruch der Behandlung selten beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aus klinischen Studien mit Exilby ist ein Fall einer Überdosierung bekannt. Die Patientin nahm etwa 280 n (700 mg THC) ein und litt unter vorübergehendem Bewusstseinsverlust, Zittern und Tachykardie. Alle Symptome klangen ohne Folgeschäden ab und die Patientin erholte sich vollständig. Laut Literatur können Anzeichen und Symptome einer THC-Überdosierung bekannte Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Paranoia sowie Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie und Bradykardie umfassen.

Therapie

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Therapie sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cannabinoide, ATC-Code: N02BG10

Wirkmechanismus

Exilby enthält als Wirkstoff eine pflanzliche Zubereitung, die aus den Blüten von *Cannabis sativa* L. (DKJ127) gewonnen wird.

Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC), die hauptsächlich wirksame Komponente dieser pflanzlichen Zubereitung, ist ein Cannabinoid, das als partieller Agonist an den Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 des Endocannabinoidsystems wirkt. Der genaue Mechanismus, durch den THC bei chronischen Schmerzen eine schmerzstillende Wirkung entfaltet, ist nicht vollständig geklärt. Experimentelle Daten deuten auf zentrale und periphere Wirkungen hin, die durch die Aktivierung der CB1/CB2-Rezeptoren vermittelt werden.

Klinische Wirksamkeit

Placebokontrollierte Phase-III-Studie

Die Wirksamkeit von Exilby wurde in einer klinischen Phase-III-Studie bei Patienten mit chronischen Schmerzen im unteren Rückenbereich untersucht, bei denen eine medikamentöse Behandlung indiziert war und bei denen frühere Behandlungen mit Nicht-Opioid-Analgetika nicht zu einer ausreichenden Schmerzlinderung geführt hatten oder aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten ungeeignet waren. Zur Teilnahme an der Studie waren nur Patienten zugelassen, die in den letzten 7 Tagen vor Studienbeginn keine Analgetika eingenommen hatten.

Phase A war als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie konzipiert, die mit einer einwöchigen Ausgangsphase begann, auf die eine dreiwöchige Titrationsphase und eine zwölfwöchige Behandlungsphase folgten.

Insgesamt wurden 815 Patienten randomisiert. Davon wiesen 180 Patienten eine radikuläre (neuropathische) Schmerzkomponente auf, definiert durch einen PainDETECT-Score > 18, was der zugelassenen Zielpopulation entspricht. In Phase A erhielten 88 dieser 180 Patienten Exilby und 91 Placebo. In dieser Subpopulation waren 35,5 % der Patienten männlich

und 64,5 % weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 55,2 Jahre, wobei 24,8 % der Patienten 65 Jahre oder älter waren.

In dieser Subpopulation wurde am Ende der Behandlungsphase bei den mit Exilby behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der mittleren NRS-Schmerzintensität gegenüber dem Ausgangswert beobachtet (Behandlungsunterschied: -1,1 Punkte [-1,7; -0,5]; $p < 0,001$). Diese Analysen sind explorativ und wurden nicht als bestätigende Endpunkte vorab festgelegt. Darüber hinaus wurde bei Exilby im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verringerung der neuropathischen Symptome gemessen anhand des Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) beobachtet (mittlere Differenz -4,5 Punkte; $p = 0,0145$). Zudem wurden signifikante Verbesserungen bei der Schlafqualität, der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Lebensqualität und der Gesamteinschätzung der Patienten hinsichtlich der Veränderung beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Exilby eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung chronischer Schmerzen gewährt (Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der Verabreichung ist THC rasch im Plasma nachweisbar. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration beträgt 1 bis 2 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem THC liegt unter 20 %. Dies ist hauptsächlich auf einen umfangreichen First-Pass-Metabolismus zurückzuführen. Pharmakokinetische Parameter weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Nach Verabreichung einer Exilby Einzeldosis von 1 Dosiereinheit (2,5 mg THC) auf nüchternen Magen wies der mittlere THC-Plasmaspiegel einen Variationskoeffizienten (CV) von 42,03 % für $C_{\max}$ (Spanne 0,33 bis 0,96 ng/ml) und einen CV von 70,41 % für AUC_{0-24} (Spanne 0,18 bis 2,16 ng*h/ml) auf. Nach Verabreichung einer Exilby Einzeldosis von 8 Dosiereinheiten (20 mg THC) auf nüchternen Magen wies der mittlere THC-Plasmaspiegel einen CV von 34,23 % für $C_{\max}$ (Spanne 5,74 bis 17,36 ng/ml) und einen CV von 25,36 % für AUC_{0-24} (Spanne 15,41 – 32,67 ng*h/ml). Außerdem weisen pharmakokinetische Parameter eine hohe intraindividuelle Variabilität nach Mehrfachgabe auf. Von 16 Studienteilnehmern, die Exilby vier Tage lang in täglichen Dosen von 5, 10 und 32,5 mg THC erhielten, wiesen 7 Teilnehmer am Tag 4 im Vergleich zu Tag 1 eine Abnahme der $C_{\max}$ auf, während bei 9 Teilnehmern ein Anstieg zu verzeichnen war.

Nach vier Tagen mit zweimal täglicher Verabreichung von 2 Dosiereinheiten (5 mg THC),

4 Dosiereinheiten (10 mg THC) oder 5 Dosiereinheiten morgens (12,5 mg THC) und 8 Dosiereinheiten abends (20 mg THC) betrugen die entsprechenden mittleren $C_{\max}$ -Werte 2,48 ng/ml, 7,20 ng/ml bzw. 5,95 ng/ml.

Die gleichzeitige Einnahme mit einer Mahlzeit erhöhte die mittlere $C_{\max}$ und AUC von THC im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen um das 1,7-fache bzw. das 3,2-fache. Um Schwankungen in der Exposition zu minimieren, sollte Exilby stets gleich bezüglich Nahrungsaufnahme verabreicht werden (d. h. entweder immer mit oder immer ohne Nahrung).

Im Vergleich zu inhaliertem Cannabis führt die orale Einnahme von Exilby zu niedrigeren THC-Plasmakonzentrationen und einem verzögerten $T_{\max}$. Das Verdampfen und Inhalieren von Cannabis mit einem THC-Gehalt von 15,3 mg führt zu einer $C_{\max}$, die etwa sechsmal höher ist als die nach oraler Einnahme von Exilby. Gleichzeitig wurde der $T_{\max}$ in etwa 1/50 der Zeit erreicht. Ähnliche Ergebnisse wurden nach dem Rauchen von Cannabis beobachtet.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter für die Einmal- und Mehrfachgabe von Exilby sowie für die verdampfte und gerauchte Verabreichung von Cannabis aus veröffentlichter Literatur

Intervention	Mittlere $C_{\max}$ THC [ng/ml]	Median $T_{\max}$ THC [h]	Mittlere AUC_{0-t} THC [ng*h/ml]
Exilby – Einzeldosis¹			
1 n (2,5 mg THC)	0,69	1,87	0,98
2 n (5 mg THC)	1,78	1,25	2,40
4 n (10 mg THC)	3,97	1,38	8,38
8 n (20 mg THC)	11,10	1,50	22,95
Exilby – Mehrfachdosis²			
2 n (5 mg THC)	2,48	1,38	4,09
4 n (10 mg THC)	7,20	1,00	12,39
13 n (32,5 mg THC)	5,95	1,75	17,47
Verdampftes Cannabis			
Gehalt: 15,3 mg THC ³	68,95	0,03	46,00
Gehalt: 30,6 mg THC ³	112,45	0,03	69,76

n = Dosiereinheit.

¹ $AUC_{0-24\text{ h}}$.

² 4-tägige Verabreichung der halben Dosis morgens und der halben Dosis abends; für die 13-n-Gruppe 5 n morgens und 8 n abends; AUC_{0-inf} .

³ Abrams et al., Clinical Pharmacology & Therapeutics 2007

Verteilung

Nach oraler Einnahme sinken die THC-Plasmakonzentrationen aufgrund des Metabolismus in der Leber und der Verteilung in das Gewebe rasch ab. THC ist sehr lipophil und wird zunächst von stark durchbluteten Geweben aufgenommen. Bei längerer Exposition gegenüber dem Wirkstoff reichert sich THC im Fettgewebe an, wo es über längere Zeiträume gespeichert werden kann, bevor es langsam wieder in den Blutkreislauf freigesetzt wird.

Im Plasma sind THC sowie seine Hauptmetaboliten weitgehend an Proteine gebunden, vor allem an Lipoproteine. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen lag bei gesunden Probanden im Bereich von 2,98 bis 4,91 Litern.

THC und seine Metaboliten können sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazenta passieren.

Biotransformation

THC wird weitgehend in der Leber unter Mitwirkung von CYP450-Enzymen metabolisiert. Zudem unterliegt ein Teil des THC einem hepatischen First-Pass-Metabolismus zu 11-OH-THC. CYP2C9 katalysiert die Bildung von 11-OH-THC, dem pharmakologisch aktiven Primärmetaboliten von THC. 11-OH-THC wird durch CYP2C9 weiter zu dem pharmakologisch inaktiven Metaboliten THC-COOH metabolisiert. THC-COOH ist ein Substrat der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT), die eine Glucuronidgruppe anfügen, um THC-COO-Gluc zu bilden, das Hauptendprodukt der THC-Biotransformation beim Menschen. Darüber hinaus katalysiert CYP3A4 die Bildung anderer hydroxylierter Nebenmetaboliten.

Der THC-Metabolismus kann durch CYP2C9-Polymorphismen beeinflusst werden. $C_{\max}$ und AUC für THC sind bei Patienten mit geringerer CYP2C9-Enzymaktivität (Träger des CYP2C9*3-Allels) wahrscheinlich erhöht.

Elimination

In der Literatur werden nach kurzer Einnahmedauer terminale Eliminationshalbwertszeiten von 25–36 Stunden für THC und von 12–36 Stunden für 11-OH-THC angegeben. Diese Werte spiegeln die terminale Phase eines pharmakokinetischen Mehrkompartimentmodells wider und werden durch die Umverteilung aus lipophilen Geweben beeinflusst.

Aufgrund der Akkumulation und der langsamen Freisetzung aus Fettgewebe wird die terminale Eliminationshalbwertszeit von THC nach längerer Einnahmedauer auf etwa 4 Tage geschätzt.

THC wird überwiegend durch Metabolismus in der Leber abgebaut und über den Stuhl ausgeschieden, wobei die renale Clearance des Ausgangswirkstoffs einen untergeordneten Anteil darstellt.

Geschlecht

$C_{\max}$ und AUC können bei Frauen höher sein als bei Männern. Die Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren jedoch im Vergleich zur inter- und intraindividuellen Variabilität relativ gering und rechtfertigen keine Empfehlung, bei weiblichen Patientinnen niedrigere Dosen zu verabreichen.

Körpergewicht

Es liegen keine klinischen oder nichtklinischen Daten zur Pharmakokinetik von THC bei adipösen Patienten vor. Da THC eine sehr lipophile Verbindung ist, kann es zu einer überproportionalen Verteilung in das Fettgewebe kommen. Dies könnte theoretisch zu einem erhöhten Verteilungsvolumen, einer verringerten $C_{\max}$ und einer verlängerten Halbwertszeit führen.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Exilby bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Nach oraler Einnahme von Exilby wird THC in der Leber intensiv metabolisiert. Exilby kann Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Die Verabreichung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da Informationen zu einer möglichen Akkumulation von THC, 11-OH-THC oder anderer Metaboliten nach Mehrfachgabe fehlen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Exilby bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Die Wirkungen von Exilby können verstärkt oder verlängert sein. Nach oraler Einnahme von Exilby wird THC hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Die entstehenden Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren (z. B. THC-COOH-Gluc) oder den Stuhl (z. B. 11-OH-THC) ausgeschieden. Die Anwendung von Exilby wird bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe des in Exilby enthaltenen Cannabisextrakt an Ratten und einem ähnlichen Extrakt an Hunde traten dosisabhängige Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (z. B. verminderte Aktivität, Lethargie) auf, die reversibel waren und mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen von THC übereinstimmten. Bei keiner der getesteten Dosen wurde eine Zielorgantoxizität beobachtet. Die Expositionsmargen lagen bei beiden Tierarten deutlich über der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen.

Mutagenität und Karzinogenität

Genotoxizitätsstudien mit dem in Exilby enthaltenen Cannabisextrakt und einem ähnlichen Extrakt mit vergleichbarer Zusammensetzung haben keine mutagene oder klastogene Wirkung festgestellt. Langzeitstudien zum karzinogenen Potenzial von THC haben keine Hinweise auf Karzinogenität ergeben.

Reproduktionstoxizität

Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologische Studien, die an Ratten mit einem ähnlichen Extrakt durchgeführt wurden, zeigten keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit von Männchen oder Weibchen, weder hinsichtlich der Anzahl der sich paarenden Tiere noch hinsichtlich der Anzahl fruchtbarer Männchen und Weibchen oder der Kopulation. Es kam zu einem verringerten absoluten Gewicht der Nebenhoden und einer geringeren Spermienzahl, ohne Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung, was zu einem NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Level) von 25 mg THC/kg Körpergewicht/Tag für die männliche Fruchtbarkeit führte. Für die weibliche Fruchtbarkeit wurde ein NOAEL von 10 mg THC/kg Körpergewicht/Tag definiert. Höhere Dosierungen führten zu verringerten Trächtigkeitsraten und unregelmäßigen Östruszzyklen. Die Expositionen (AUC) bei den NOAEL-Werten für die Fruchtbarkeit bei Ratten wurden auf das 216-Fache bzw. 70-Fache der maximalen Exposition beim Menschen für Männer und Frauen geschätzt.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten mit einem ähnlichen Extrakt wurde der NOAEL für die maternale Toxizität während der Trächtigkeit aufgrund eines erhöhten Gewichtsverlusts bei höheren Dosierungen auf 5 mg THC/kg Körpergewicht/Tag festgelegt. Bei keiner Dosierung wurden tote oder missgebildete Feten beobachtet. Für die fetale Toxizität wurde ein NOAEL von 25 mg THC/kg KG/Tag ermittelt. Die Expositionen bei den NOAELs lagen um das 18,6-Fache (AUC) über der maximalen Exposition beim Menschen für die Dosis von 5 mg THC/kg KG/Tag bzw. um das 138,7-Fache (AUC) für die Dosis von 25 mg THC/kg KG/Tag. Die gleichen NOAEL-Werte von 5 mg THC/kg KG/Tag für die maternale Toxizität und 25 mg THC/kg KG/Tag für die fetale Toxizität wurden in einer Studie zur embryofetalen Entwicklung dieses Extrakts bei Kaninchen ermittelt. Als maternale Toxizität wurden erhöhter Gewichtsverlust und neurologische Symptome beobachtet. Dieser Gewichtsverlust war bei der höchsten getesteten Dosis von 50 mg THC/kg Körpergewicht/Tag mit toten Feten und Fehlbildungen in einem Wurf assoziiert. Bei 5 und 25 mg THC/kg KG/Tag wurden keine fehlgebildeten Feten beobachtet. Die Expositionen bei den NOAELs lagen um das 2,4-Fache (AUC) über der maximalen Exposition beim Menschen für die Dosis von 5 mg THC/kg KG/Tag bzw. um das 14,2-Fache (AUC) für die Dosis von 25 mg THC/kg KG/Tag.

Es wurden keine Studien zur postnatalen Entwicklung mit Exilby durchgeführt. Veröffentlichte Studien zur pränatalen und postnatalen Entwicklung bei Gabe von THC an Ratten

zeigten eine Beeinträchtigung des Überlebens der Jungtiere und des Säugeverhaltens. In der Muttermilch wurden erhebliche THC-Konzentrationen festgestellt. Nach Mehrfachgabe reicherte sich THC in der Milch an (40- bis 60-Faches des Plasmaspiegels). Darüber hinaus wurde berichtet, dass Nachkommen von trächtigen Ratten, denen während und nach der Organogenese THC verabreicht wurde, Neurotoxizität mit nachteiligen Auswirkungen auf die Gehirnentwicklung aufweisen, darunter abnormale neuronale Verbindungen und Beeinträchtigungen der kognitiven und motorischen Funktionen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Sesamöl

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 8 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Den Behälter fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Typ III Braunglasflasche (30-ml-Behälter aus braun getöntem Natronkalk-Silikatglas), verschlossen mit einem Polypropylen-Schraubverschluss, einer Einlage aus Tresylene, die aus einem extrudierten geschlossenzelligen Schaumstoff (LD-PE) besteht, der beidseitig mit Aluminiumfolie und PET beschichtet ist, sowie einem Manipulationsschutzring aus Polyethylen niedriger Dichte. Die Flasche ist mit dem mitgelieferten Flaschenadapter auszustatten, um die Verwendung der mitgelieferten wiederverwendbaren oralen Dosierspritze zu erleichtern. Die orale Dosierspritze kann bis zu 7 Dosiereinheiten (n) pro Füllung dosieren.

Die Flasche muss durch Einsetzen des Flaschenadapters für die Verbindung mit der oralen Dosierspritze vorbereitet werden. Mit Hilfe der Dosierspritze wird das zu verabreichende Produktvolumen (Einzeldosis) abgemessen.

Packungsgröße: 28 ml.

Die Packungsgröße von 28 ml ermöglicht die Abgabe von bis zu 218 Dosiereinheiten zu je 0,129 ml.

1, 2 oder 3 Glasflaschen in einem gemeinsamen Karton, einschließlich 1, 2 bzw. 3 Flaschenadaptern und wiederverwendbaren oralen Dosierspritzen.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

VERTANICAL GmbH

Am Haag 14

82166 Gräfelfing

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7016978.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30.05.2026

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig