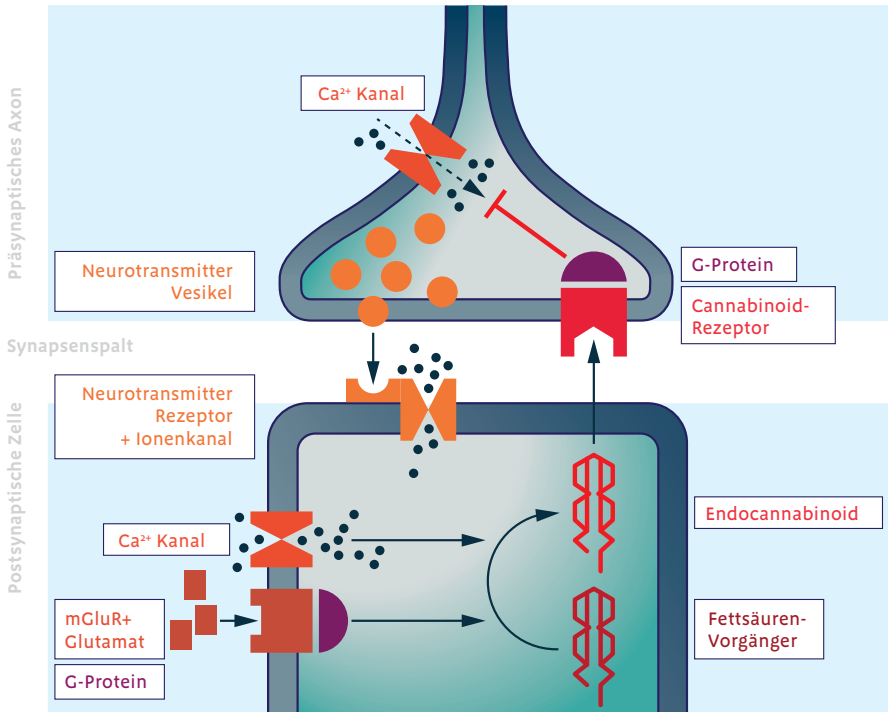




# DRONABINOL

## Wirkstoffprofil



Informationen für Ärzte und Apotheker





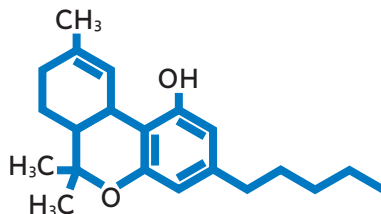
## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Bezeichnung des Wirkstoffs	4
Darreichungsform	4
Klinische Angaben	4
Pharmakologische Eigenschaften	14
Rezepturherstellung	18
Hinweise zur ärztlichen Verschreibung	20



## 1. BEZEICHNUNG DES WIRKSTOFFS

Dronabinol (INN),  
(-)-trans- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol,  
siehe DAC-Monographie



## 2. DARREICHUNGSFORM

Dronabinol ist in seiner ursprünglichen Form eine klare, farblose bis bernsteinfarbene, harzige Substanz, bei Raumtemperatur klebrig und hart bei Kühlttemperaturen.

Aus der Literatur bekannte Rezeptur-Zubereitungen:

- Kapseln mit **2,5** oder **5** oder **10** mg Dronabinol (NRF 22.7)
- orale Lösung enthält 25 mg Dronabinol/ml (NRF 22.8)

Weitere Details siehe Abschnitt 5.

## 3. KLINISCHE ANGABEN

### 3.1. Anwendungsgebiete

Dronabinol wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit

- Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer Krebs- bzw. Chemotherapie
- Appetitlosigkeit und Kachexie/Anorexie bei Krebs und AIDS

Weniger gut untersuchte Indikationen sind z.B.:

- Spastizität und spastische Schmerzen bei Patienten mit multipler Sklerose oder als Folge von Rückenmarksverletzungen
- chronischer oder neuropathischer Schmerz
- add-on Behandlung bei Patienten unter Opiattherapie
- Tourette Syndrom
- Schlafstörungen

Weitere Details siehe Abschnitt 3.2 und 4.1

### 3.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### *Dosierung:*

Dronabinol wird individuell verschrieben; daher können nur allgemeine Empfehlungen gegeben werden. Wirkungen sowie Nebenwirkungen von Dronabinol und damit Dosierungen sind individuell stark unterschiedlich (siehe auch 4.2).

Die Behandlung mit Dronabinol sollte vorzugsweise abends mit einer Dosis von **1,7 - 2,5 mg** beginnen. Eine Dosissteigerung bis zur optimalen Dosis erfolgt individuell über einen mehr oder minder langen Zeitraum, in Abhängigkeit von der Indikation sowie den beobachteten Effekten.

Die Tagesdosis wird üblicherweise auf **2**, mitunter auf **3** Gaben aufgeteilt.

#### CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTER ÜBELKEIT/ERBRECHEN

Dronabinol ist speziell zur Behandlung von Therapie-refraktären Fällen von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen geeignet.

<b>Anfangsdosis (niedrig):</b>	<b>5-7 mg</b> 2-3 Stunden vor Beginn der Chemotherapie, dann alle <b>4-6</b> Stunden (i.e. <b>3-4</b> Dosen) über <b>24</b> Stunden
<b>Dosistitration</b>	schrittweise bis auf eine maximale individuelle Einzeldosis von <b>10-15 mg</b> Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollte die maximale Tagesdosis von <b>90 mg</b> , aufgeteilt auf <b>6</b> Verabreichungen, nicht überschritten werden
<b>Mittlere wirksame Dosis</b>	<b>30 mg</b> pro Tag
<b>Maximaldosis</b>	<b>90 mg</b> pro Tag

#### APPETITSTIMULATION

<b>Anfangsdosis</b> - niedrig	<b>1,7 mg/d</b> ; ca. <b>60</b> Minuten vor der Mahlzeit, abends, mittags
- hoch	<b>2,5 mg</b> als Lösung oder <b>1 x 2,5 mg</b> Kapsel/d abends
<b>Dosistitration</b> - langsam	<b>1,7 mg</b> alle <b>1-3</b> Tage in Abhängigkeit von der Verträglichkeit
- schnell	<b>2,5 mg</b> als Lösung oder <b>2,5 mg</b> Kaps. alle <b>1-3</b> Tage in Abhängigkeit von der Verträglichkeit
<b>Mittlere wirksame Dosis</b>	<b>5 mg</b> pro Tag
<b>Maximaldosis</b>	<b>10 mg</b> pro Tag



## SONSTIGE INDIKATIONEN

Die unten angeführten Dosisempfehlungen verstehen sich als mittlere Richtwerte

## CHRONISCHER SCHMERZ

z.B. Fibromyalgie, Phantomschmerz, Spastizität, diabetische od. andere Neuropathien, add-on Medikation bei Patienten mit Opiat-Therapie

Neuropathie	5-25 mg pro Tag
Fibromyalgie	15-20 mg pro Tag
add-on bei Opiat-Therapie	10-20 mg pro Tag
Spastizität	10-30 mg pro Tag

## NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN

z.B. Multiple Sklerose (MS), Agitation bei M. Alzheimer, Dystonie/Bewegungsstörungen (z.B. Friedreich'sche Ataxie, hyperkinetische Bewegungsstörungen)

Alzheimer (Agitation)	2,5-5 mg pro Tag
Dyskinesie/Dystonie	5-15 mg pro Tag
Multiple Sklerose	15-25 mg pro Tag

## PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN

z.B. Tourette Syndrom, Tics/Obsessive Compulsive Disorders, Schlafstörungen/Alpträume, post-traumatisches Stress Syndrom (PTSD), Burn-Out, Depression, Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom (ADHD)

Schlafstörungen	5-20 mg pro Tag
Depression	5-7,5 mg pro Tag
Tics, ADHD	5-10 mg pro Tag
Obsessive Compulsive Disorders	2,5-15 mg pro Tag

Zur Einstellung bzw. Dosissteigerung und Finden der individuellen Dosis wird generell die Verwendung von Dronabinol 250 mg/10 ml orale Lösung empfohlen. Das Finden der individuell geeigneten Dosis kann 2-3 Wochen dauern; dann können Kapseln eingenommen werden. Dronabinol hat eine gute Langzeitverträglichkeit (siehe auch 3.8 und 3.9). Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die nächste Dosis laut Plan verabreicht werden.

Augenfällige Veränderungen des Gemüts (Angst, übertriebene Euphorie) sind wahrscheinliche Symptome einer Überdosierung (siehe Punkt 3.9). In solchen Fällen wird die Fortsetzung mit einer geringeren Dosis (Reduktion der Dosis um mindestens  $1/3$  bis zur Hälfte der letzten Tagesdosis) bis zum Abklingen der Nebenwirkungen empfohlen. Dann kann die Anpassung an die individuell geeignete Dosis fortgesetzt werden.

Nebenwirkungen sind häufiger zu Beginn, nehmen aber im Verlauf der weiteren Behandlung ab. Nach längerer Gabe von hohen Dosen wird ein schrittweises Absetzen empfohlen (siehe Punkt 3.4).

#### *Kinder*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dronabinol ist bei Patienten unter **18** Jahren nicht ausreichend untersucht. Dronabinol soll daher bei diesen Patienten nur nach individueller ärztlicher Abwägung angewendet werden.

#### *Spezielle Personengruppen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dronabinol ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht untersucht (siehe also Punkt 3.4, 3.5).

#### *Verabreichung der Tropfen*

Tropfen sollten mit einem Stück Brot oder mit einem fetthaltigen Nahrungsmittel (auf einem Löffel) verabreicht werden. Auch eine sublinguale Applikation ist möglich, wodurch die Resorption rascher erfolgt. Aufgrund des öligen Charakters von Dronabinol Tropfen soll keine Verabreichung mit Tee oder Wasser erfolgen.

Die Dosierungsempfehlungen gelten für normale Umgebungstemperaturen (bis  $25^{\circ}\text{C}$ ); daher sollte die Dronabinol Lösung nicht gekühlt werden!

### **3.3. Gegenanzeigen**

- *Psychiatrische Erkrankungen:* Psychosen (Schizophrenie), Panik-Attacken, endogene Depression oder bipolare Störungen
- *Erkrankungen des Nervensystems:* Krampfanfälle, Epilepsie in der Anamnese
- *Immunsystem:* Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder herstellungsbedingte Verunreinigung(en); (sehr selten)



### 3.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Dronabinol ein Hauptinhaltsstoff von Cannabis sativa ist, sind eventuelle Tests (z.B. Harn, Blut, Haare) auf Cannabis-Missbrauch während der Behandlung (bis zu 4 Wochen nach Absetzen) positiv.

Psychische Abhängigkeit (Sucht) ist im Zusammenhang mit einer Dronabinol-Therapie nicht bekannt.

Die Pharmakokinetik von Dronabinol ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht untersucht. Da Dronabinol in der Leber metabolisiert wird, wird bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen zur Vorsicht geraten.

Nach Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von Dronabinol können Entzugssymptome nicht völlig ausgeschlossen werden. Die Dosisreduktion sollte daher schrittweise über mindestens eine Woche, nach höheren Dosen 4-8 Wochen, erfolgen, um Nebenwirkungen vorzubeugen (siehe Punkt 3.2).

Nach abruptem Absetzen einer Dosis von 210 mg/Tag (etwa 10 x über einer normalen Dosis), verabreicht über eine Dauer von 12 bis 16 Tagen, wurde bei freiwilligen Versuchspersonen ein Abstinenzsyndrom beobachtet. Innerhalb von 12 Stunden nach Absetzen traten Reizbarkeit, Schlaflosigkeit und Unruhe auf. Etwa 24 Stunden nach Absetzen verstärkten sich die Entzugssymptome mit zusätzlichen Hitzewallungen („hot flashes“), Schwitzen, rinnender Nase, lockerem Stuhlgang, Schluckauf und Appetitlosigkeit. Diese Entzugssymptome verschwanden langsam in den darauffolgenden 48 Stunden ohne weitere Maßnahmen.

### 3.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dronabinol wird durch das Cytochrom P450 System metabolisiert (siehe auch 4.2); Dronabinol ist ein schwacher Inhibitor der Cytochrom P450 Enzym-Subtypen CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, und CYP2C19. Dronabinol ist auch ein Substrat für CYP1A1 und CYP2A6. Interaktionen mit Substanzen, die über diese Enzyme metabolisiert werden (z.B. Cumarine), können daher nicht völlig ausgeschlossen werden.

Dronabinol hat eine hohe Bindung an Plasmaproteine und kann daher andere Medikamente von ihrer Proteinbindung verdrängen.



Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Dronabinol die Wirkung von Opioiden verstärkt; es beugt einer Toleranzentwicklung vor und stellt eine Opiat-Analgesie wieder her, wenn eine vorangegangene Dosis unwirksam war.

Die Kombination mit Phenothiazinen wie Prochlorperazin zeigt eine additive oder synergistische Wirkung bei einer Reduktion der Nebenwirkungen von Dronabinol.

Mit anderen psychoaktiven oder zentral wirksamen Substanzen wie Alkohol, Benzodiazepinen, Antihistaminika, zentral wirksamen Muskelrelaxantien kann Dronabinol eine verstärkte Sedierung verursachen.

Interaktionen mit Antidepressiva sind möglich (Tachykardie, Verwirrtheit, Benommenheit, hypo-manische Episoden).

Die gemeinsame Verabreichung von Dronabinol mit nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Substanzen, „NSAIDs“ wie z.B. Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indomethacin kann wechselseitig die Wirkung der anderen Substanz antagonisieren.

Experimentelle Daten weisen auf antagonistische Effekte hin, wenn Dronabinol gemeinsam mit Corticosteroiden verabreicht wird.

Theophyllin-Plasmaspiegel können durch eine erhöhte Clearance reduziert werden.

### *Zusätzliche Informationen zu speziellen Personengruppen*

In klinischen Studien mit HIV-positiven Patienten hatte Dronabinol keine Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von anti-retroviralen Medikamenten, speziell von Protease-Inhibitoren.



### 3.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 4.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Dronabinol **während der Schwangerschaft vermieden** werden.

Dronabinol passiert rasch die Plazentarschranke bei Tieren und beim Menschen. Nach oraler Gabe betragen Dronabinol-Spiegel etwa **1/10** der Plasma-Konzentrationen der Mutter.

Dronabinol wird in der Muttermilch in solchen Mengen ausgeschieden, dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind wahrscheinlich sind (etwa **8x** höhere Konzentration als im mütterlichen Plasma). Daher soll Dronabinol **während der Stillzeit nicht angewendet** werden.

### 3.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dronabinol hat, in einer üblichen Dosierung, einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; nach einer Einzeldosis von **60 mg** bei freiwilligen Versuchspersonen war eine starke Beeinträchtigung zu beobachten.

Die Patienten sollten entsprechend informiert werden und sollten vom Lenken eines Fahrzeugs Abstand nehmen, vor allem in der Periode der Dosisfindung und bei jeder Dosissteigerung (Beeinträchtigung auch noch nach mehr als **12** Stunden). Es wird empfohlen, den Patienten einen Patientenpass mitzugeben, der zumindest folgende Informationen beinhaltet: Name und Vorname des Patienten, Geburtsdatum, Ausstellungsdatum, Datum des Ablaufs dieses Patientenpasses, Tagesdosis, Arztstempel und Unterschrift.

Im Hinblick auf das Schengener Abkommen (§75 Mitführen von Suchtgift/Betäubungsmitteln im Rahmen einer ärztlichen Behandlung) wird für Auslandsreisen die Mitführung eines beglaubigten Formulars empfohlen (max. **30** Tage gültig; Download unter <http://www.indro-online.de/formulare.htm>)

### 3.8. Unerwünschte Reaktionen

#### *Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils*

In Plazebo-kontrollierten Studien mit AIDS-Patienten betrafen die häufigsten unerwünschten Reaktionen das ZNS und wurden von **33** % der Patienten berichtet. Diese Nebenwirkungen verschwanden schrittweise in den darauffolgenden Wochen unter Aufrechterhaltung der Therapie.

Die häufigsten unerwünschten Reaktionen in anti-emetischen Studien waren Benommenheit, Verwirrtheit und vorübergehende Störungen der sensorischen und geistigen Wahrnehmung; in Studien an AIDS-Patienten waren dies Euphorie, Verwirrtheit, Somnolenz und Denkstörungen.

Andere bei der Anwendung von Dronabinol-haltigen Arzneimitteln berichtete Nebenwirkungen beinhalten Überempfindlichkeitsreaktionen, Krämpfe bzw. Krampf-ähnliche Anfälle, allergische Hautreaktionen (Exanthem, Juckreiz), Müdigkeit, Mundtrockenheit, Wirkungslosigkeit, allgemeine Schwäche und Stürze.

Eine übersteigerte Euphorie („high“) im Zusammenhang mit Dronabinol wie plötzliches Lachen, Hochgefühl, gesteigerte Wahrnehmung, aber auch Veränderungen des Gemüts (Angst) sind dosisabhängig. Dosen ab etwa **20** mg/d induzierten mit großer Wahrscheinlichkeit Angst, während niedrige Dosen zur Angstausschöpfung führten und gegen Angststörungen wie Alpträume, posttraumatisches Stress-Syndrom, Depression und Burn-Out wirksam waren.

Die akute Verabreichung von Dronabinol kann den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen, jedoch wurde gegenüber diesen Effekten eine rasche Toleranzentwicklung beobachtet.



Im Folgenden sind die unerwünschten Reaktionen zusammengefasst, die in Studien zu Chemotherapie-bedingter Übelkeit und Erbrechen sowie zu AIDS-bedingtem Gewichtsverlust beobachtet wurden.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass in diesen klinischen Studien Dronabinol in Dosierungen teilweise bis zu **90 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Tag**, also bis etwa **150 mg/d**, eingesetzt wurde. Derart hohe Gaben sind in der aktuellen klinischen Anwendung von Dronabinol unüblich. Selbst in der Akuttherapie des chemotherapie-induzierten Erbrechens, die jeweils nur für einen bis wenige Tage eingesetzt wird, erreicht die heute verwendete Dosis mit **30 mg/d** nur **20 %** des oben genannten Wertes. Vor dem Hintergrund, dass die Rate an unerwünschten Reaktionen unter Dronabinol stark dosisabhängig ist und durch behutsames Auftreten deutlich gesenkt werden kann, ist im Allgemeinen von einer insgesamt guten Verträglichkeit von Dronabinol auszugehen. Wird Dronabinol zu Behandlungsbeginn gut vertragen, so darf eine gute Verträglichkeit der Langzeittherapie erwartet werden. Umgekehrt können anfängliche moderate Nebenwirkungen im Therapieverlauf verschwinden bzw. in vielen Fällen durch vorübergehende Dosisreduktion deutlich vermindert werden.

Dronabinol wird heute überwiegend in Kombination mit klassischen Antiemetika, Analgetika oder Spasmolytika etc. eingesetzt. Die wirksame Dosis in der Dauertherapie liegt – je nach Indikation – in der Regel zwischen **5 mg/d** und **20 mg/d (30 mg/d)**.

## Auflistung möglicher Nebenwirkungen

### Erkrankungen des Nervensystems:

Amnesie, Bewegungsstörungen, Konfusion, Sprechstörungen, Tinnitus, Verwirrtheit, Paranoia, Somnolenz, Denkstörungen

### Psychiatrische Erkrankungen:

Angst/ Nervosität, Halluzination, Persönlichkeitsstörung, Euphorie, Depression, Alpträume

### Herzerkrankungen:

Herzklopfen, Tachykardie

**Gefäßerkrankungen:**

Gefäßerweiterung/ Gesichtsrötung (facial flush), Hypotension

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, fäkale Inkontinenz

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

Anfallsartige Rötung (flushing)

**Augenerkrankungen:**

Sehstörungen, Konjunktivitis

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:**

Myalgie

**3.9. Überdosierung**

Psychomimetische und kardiovaskuläre Symptome sind im Falle einer Überdosierung verstärkt.

Psychotische Reaktionen (Halluzinationen), Angst-Attacken und tiefe Sedierung sind Ausdruck einer extremen Überdosierung.

Die Behandlung einer schweren Überdosierung erfolgt symptomatisch unter engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktionen.

Die letale Dosis beim Menschen ist nicht bekannt. Aus Tierexperimenten lässt sich vermuten, dass die Toxizität sehr gering ist. Die orale Gabe von Dronabinol in Dosen zwischen **1.300** und **3.000** mg/kg Körpergewicht war bei Affen und Hunden nicht tödlich.



## 4. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 4.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Antiemetika und Antinausea, andere Antiemetika; ATC Code: A04AD10

<b>Entspannung</b>	Vitalfunktionen, Körpertemperatur, Blutdruck, Reduktion von physischer Aktivität, Schmerz, Muskeltonus
<b>Ruhe</b>	Schlafbahnung, Sedierung, Reduktion von Angst
<b>Vergessen</b>	Auslöschung von negativen Erinnerungen und konditionierter Angst
<b>Schutz</b>	Neuro- u. Zellprotektion, Stress-Erholung, Immunprozesse
<b>Nahrungsaufnahme</b>	Appetitsteigerung, Aktivierung von dopaminergen Neuronen (Belohnungseffekt)

#### *Wirkungsweise:*

Dronabinol ahmt die Wirkung körpereigener Substanzen, sogenannter Endocannabinoide, nach, die bei allen höheren Organismen eine vitale Rolle bei der Erhaltung der „Homöostase“ haben, insbesondere beim Energiehaushalt.

Dronabinol bindet an die C-Protein gekoppelten Rezeptoren CB<sub>1</sub> (Agonist bei niedrigem, Antagonist bei hohem Endocannabinoid-Tonus) und CB<sub>2</sub>, wirkt aber auch als Antioxidans. Rezeptoren wie CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub>, Endocannabinoide und Mechanismen von deren Synthese, Transport und Abbau bilden insgesamt das Endocannabinoid-System. Dieses ist bei zahlreichen Erkrankungen gestört.

#### *Pharmakodynamische Wirkung:*

Dronabinol führt zu einer Dosis-abhängigen Tachykardie und gesteigerter Auswurfleistung, wobei innerhalb weniger Tage eine Toleranzentwicklung erfolgt; eine transiente Gefäßerweiterung, orthostatische Hypotension und Rötung der Konjunktiven können in einem gewissen Umfang ebenfalls beobachtet werden. Auswirkungen auf die Atmung sind nach oraler Gabe auf eine mäßige Bronchodilatation beschränkt, ohne Langzeitauswirkungen.

Andere Auswirkungen wie auf Appetit, Muskelrelaxation, Erniedrigung des Augeninnendrucks, Gemüt und Neuroprotektion sind ebenfalls gut beschrie-

ben. Bei einer „add-on“ Behandlung mit Opioiden kann Dronabinol das Risiko einer Toleranzentwicklung vermindern und eine bestehende Opiat-Toleranz konvertieren.

Die Appetitstimulation bei konsumierenden Erkrankungen erfolgt über  $CB_1$ -Rezeptoren (Zufriedenheits- bzw. Belohnungsgefühl). Suchtgifte entfalten ihre Wirkung über  $CB_1$ -Rezeptoren; bei Entzugsbehandlung (Marijuana, Alkohol, Opioide etc.) wirkt Dronabinol als „Replacement Agonist“, ohne jedoch eine Abhängigkeit zu induzieren.

Bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen wurde ein gestörtes Endocannabinoidsystem beobachtet, das durch Dronabinol positiv beeinflusst werden kann. Dronabinol wirkt weiter neuroprotektiv, was bei neurodegenerativen Erkrankungen von Vorteil ist. Bei M. Alzheimer wurde in vitro außerdem die Hemmung der Acetylcholinesterase und Amyloid- $\beta$ -Aggregation beobachtet.

Bei epileptiformen Krampfanfällen dürfte das Endocannabinoidsystem, insbesondere  $CB_1$ -Rezeptoren, aktiviert werden. Die Übererregung (Exzitotoxizität) kann bei bestimmten Verlaufsformen durch Dronabinol gebremst werden.

Im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen wurden genetische Störungen, z.B. bei  $CB_1$ -Rezeptoren und der Fatty Acid Amid Hydrolase (FAAH), berichtet. Höhere Spiegel an Anandamid waren bei Schizophrenie-Patienten im Frühstadium mit einem reduzierten Auftreten psychotischer Symptome verbunden (protektiver Mechanismus). Möglicherweise ist dies auch eine Erklärung für das Ansprechen mancher Therapie-refraktärer Fälle auf Dronabinol.



## 4.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

### Aufnahme

Dronabinol wird rasch und nahezu vollständig resorbiert (**90 bis 95 %** nach einer oralen Einzeldosis), mit großen inter-individuellen Unterschieden. Die Resorption wird auch durch Begleitstoffe beeinflusst (eine Lösung in Öl verbessert die Resorption, ebenso fettthaltige Nahrung). Aufgrund der kombinierten Auswirkung eines „First Pass Effekts“ und einer hohen Lipid-Löslichkeit gelangen nur **10 bis 20 %** der verabreichten Dosis in den Systemkreislauf.

Nach oraler Gabe finden sich Dronabinol und dessen pharmakologisch aktiver Hauptmetabolit, **11-Hydroxy-D<sup>9</sup>-THC**, in etwa gleichen Konzentrationen im Plasma; die Plasmaspiegel von Dronabinol und **11-Hydroxy-D<sup>9</sup>-THC** bleiben für mehrere Stunden vergleichbar.

Die Konzentrationen sowohl der Muttersubstanz wie des aktiven Metaboliten erreichen nach oraler Gabe nach etwa **0,5 bis 3** Stunden ein Maximum, die Spiegel nehmen über mehrere Tage ab. **Der Wirkungseintritt erfolgt nach 0,5 bis 1 Stunde**, die beobachtete **Wirkdauer beträgt 8-12 Stunden**.

Die Tabelle zeigt pharmakokinetische Kennzahlen nach einer Einmalgabe von **10 mg** Dronabinol als ölige Tropfen.

	MITTELWERT	MIN - MAX
<b>C<sub>max</sub> [ng/ml]</b>	<b>4,11 ± 2,08</b>	<b>1,07 - 7,45</b>
<b>t<sub>max</sub> [h]</b>	<b>1,44 ± 0,56</b>	<b>0,67 - 2,50</b>
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>	<b>1,323 ± 0,865</b>	<b>0,68 - 4,46</b>

Der aktive Metabolit **11-OH-THC** erreicht einen etwas höheren C<sub>max</sub>-Wert und das Maximum liegt ein wenig später, t<sub>1/2</sub> ist mit **7,8** Stunden deutlich länger.

### Verteilung

Dronabinol hat aufgrund seiner Lipidlöslichkeit eine kurze Halbwertszeit der Verteilung von **0,24** Stunden und ein großes Verteilungsvolumen von ca. **10 l/kg** (im Gleichgewicht). Die Proteinbindung von Dronabinol und seiner Metabolite beträgt ca. **97 %**; die Bindung erfolgt vor allem an Low-Density Lipoproteine.



### *Biotransformation*

Eine Metabolisierung erfolgt vornehmlich in den Lebermikrosomen. Dronabinol wird hauptsächlich durch CYP 3A1 metabolisiert, wobei das 4-mal stärker psychoaktive 11-Hydroxy-THC entsteht. Die Hauptmetaboliten sind 11-Hydroxy-delta 9-tetrahydrocannabinol (HO-THC) und das inaktive 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol (COOH-THC).

### *Elimination*

Nach oraler Gabe zeigt Dronabinol eine rasche Halbwertszeit von **0,5 bis 1** Stunde, hauptsächlich aufgrund der Sequestration in Körpergewebe, gefolgt von einer langsamen Phase von ca. **60** Stunden, in der in einem gewissen Umfang eine enterohepatische Rezirkulation stattfindet. Dronabinol wird überwiegend biliär ausgeschieden.

Innerhalb von **72** Stunden nach oraler Gabe werden ca. **50 %** der Dosis in den Faeces gefunden; weitere **10 bis 15 %** finden sich unverändert oder als Metabolite im Harn. Nach **5** Tagen entspricht die Elimination **65 %** in den Faeces und **20 %** im Harn.

Die durchschnittliche Plasma-Clearance liegt bei **0,2 l/kg/h**, ist aber aufgrund der komplexen Verteilung und Metabolisierung äußerst variabel [Frauen: **11,8 ± 3,0 l/h (197 ± 50 ml/min)**; Männer: **14,9 ± 3,7 l/h (248 ± 62 ml/min)**].

### *Linearität/Nicht-Linearität*

In Studien mit gesunden männlichen und weiblichen Versuchspersonen wurde mit Einfachgaben von **2,5, 5, 10 mg** und Mehrfachgaben von **2,5, 5, 10 mg b.i.d.** über **10** Tage ein leicht überproportionaler Anstieg der mittleren  $C_{max}$  sowie des Verhältnisses  $AUC_{0-\infty}$  (Einfachgabe)/ $AUC_{0-12h}$  (Mehrfachgabe) von Dronabinol beobachtet.

## **4.3 DATEN ZUR SICHERHEIT**

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Eine Kardiotoxizität wurde unter Dronabinol bei Patienten bisher nie berichtet; dies lässt den Schluss zu, dass diesbezügliche Studien am Tier das kardiovaskuläre Risiko überschätzt haben.

Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* hemmte Dronabinol eine Reihe von soliden und hämatologischen Tumoren, verbunden mit einer Reduktion der Zellproliferation, Tumor-Zell-Apoptose und Reduktion der Angiogenese.



### *Environmental Risk Assessment (ERA)*

Dronabinol ist eine natürlich vorkommende Substanz und stellt kein Risiko für die Umwelt dar.

## **5. REZEPTURHERSTELLUNG**

### **5.1. Verwendbare sonstige Bestandteile**

#### *Kapseln*

Softisan ad **430 mg/Kapsel** (Kapselinhalt); Gelatine (Hülle), DAC/NRF **2012/1**

#### *Tropfen*

Lösungsmittel zur Rekonstitution: Miglyol **812** (mittelkettige Triglyceride) ad **950 mg/1ml** Palmitoylascorbinsäure **E304** (Antioxidans; DAC/NRF **2012/1**), **0,5 mg/ml** Lösung

### **5.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **5.3. Dauer der Haltbarkeit**

Wirkstoff: **36** Monate

Nach Rekonstitution (Kapseln): **6** Monate

Nach Rekonstitution (ölige Lösung): **6** Monate

Nach der ersten Entnahme (ölige Lösung): **3** Monate

### **5.4. Besondere Lagerungshinweise**

Lichtschutz erforderlich; Dronabinol ist lichtempfindlich.

– Kapseln: **2° - 8° C**

– Tropfen: (nach Rekonstitution, bis zur Verwendung) **2° - 8° C**

Lagerung während der Verwendung, nach dem ersten Öffnen:  
Raumtemperatur bis **25° C**

## 5.5. Materialien zur Rezepturherstellung von Kapseln und Tropfen

Der Wirkstoff ist in Abfüllungen zu **100 mg, 150 mg, 250 mg, 300 mg, 500 mg, 1 g, 2,5 g** und **5 g** erhältlich.

### *Sets zur Kapselherstellung:*

Diese Sets enthalten neben **120** Hartgelatinekapseln eine Dose mit kindersicherem Verschluss.

### *Sets zur Herstellung der oralen Lösung:*

In diesem Set sind neben dem Lösungsmittel Miglyol eine Braunglasflasche mit kindersicherem Verschluss und verschiedene Dosiersysteme enthalten.



*Wirkstoffsets zur Rezepturherstellung enthalten einen Schnelltest zum Nachweis von Dronabinol*

## 5.6. Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise







## ZU DRONABINOL BIETEN WIR IHNEN AUßERDEM AN:

**Anwendungshinweise für Dronabinol-Patienten**



Dronabinol ist ausschließlich zu Ihrem persönlichen Gebrauch bestimmt!  
Für Kinder unzugänglich aufbewahren!

**Infoblatt zur Abgabe an Ihre Patienten**  
Wissenswertes zur Dronabinol-Einnahme für Ihre Patienten

**Bionorica<sup>®</sup> ethics**

**ACHTUNG: Seite 9**

**VERORDNUNGSFÄHIGKEIT VON DRONABINOL ZU LASTEN DER GKV – ERSTATTUNGSFÄHIGKEIT IN DER PKV**

Mit diesem Merkblatt möchten wir Ihnen eine Übersicht geben, wann Dronabinol zu Lasten der GKV bzw. PKV verordnungsfähig ist.

In Deutschland gibt es zur Zeit kein zugelassenes Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Dronabinol. Der Wirkstoff (Behandlungsmittel) ist aber in der Anlage 18 zu § 9 Abs. 1 BfMDg seit 1.2.1998 aufgenommen, so dass der Wirkstoff verkehrts- und verordnungsfähig ist. Dronabinol kann daher als so genanntes Rezeptur- oder Offizinalarzneimittel verordnet werden. Solche Arzneimittel bedürfen keiner Zulassung nach § 21 AMG.

**Entattungsfähigkeit in der PKV:**

Die Erstattungsfähigkeit nicht allgemein anerkannter Leistungen im Rahmen der PKV wurde 2008 durch ein Urteil des OLG Koblenz (Az.: 10 O 1407/07) positiv bestätigt. Das OLG Koblenz entschied am 11.07.2008, dass die Kosten für eine Therapie selbst dann von privaten Krankenkassen erstattet werden müssen, wenn man, z. B. wegen fehlender Langzeitstudien bei individuellen Indikationen davon ausgeht, dass die Therapie noch im experimentellen Stadium ist.

Eine medizinische Notwendigkeit der Behandlung – und damit ein Versicherungsfall – liegt nach dieser Entscheidung bereits vor, sobald es zum Zeitpunkt der Behandlung medizinisch vertretbar war, sie als notwendig anzusehen. Daraus ging das OLG Koblenz aus. Der Annahme einer medizinisch notwendigen Heilbehandlung steht dabei nicht entgegen, wenn eine Behandlungsmethode noch nicht in der wissenschaftlichen Literatur nach wissenschaftlichem Standard dokumentiert und bewertet ist.

Soweit nachweisbar ist, dass schon zuvor Behandlungen in größerer Anzahl stattgefunden haben, wird konkret unterstrichen, dass die erstrebte Wirkung wahrscheinlich zu erreichen ist. Die medizinische Notwendigkeit kann dann erst recht angenommen werden.

Ausdrücklich stelle das Gericht fest, dass es, weil sonst kein medizinischer Fortschritt möglich wäre, unethisch ist, ob eine andere allgemein anerkannte Methode existiert. Bei mehreren zur Verfügung stehenden Therapien haben allein die Versicherte und sein Arzt das Recht, die im Einzelfall durchschnittliche Therapie auszuwählen. Die private Krankenversicherung darf insoweit keine Vorgaben machen. Nur wenn eine Methode zur Heilung, Linderung oder Verhinderung einer Krankheit ungeeignet wäre, darf die private Krankenversicherung die Kostenersatzung einer neuen Behandlungsmethode ablehnen.

- 1 -

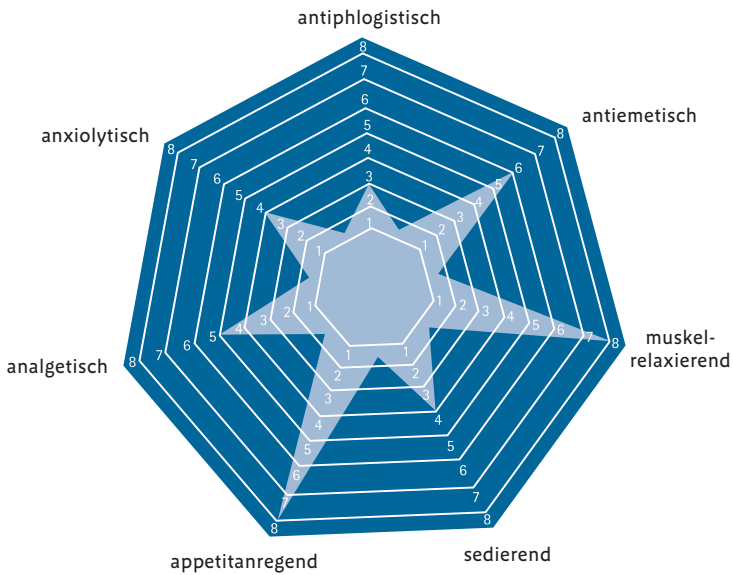
**Informationen zur Verordnungsfähigkeit von Dronabinol zu Lasten der GKV und Erstattungsfähigkeit in der PKV**

Diese Unterlagen und weitere Informationen finden Sie unter [www.bionorica-ethics.de](http://www.bionorica-ethics.de) im Download-Center



## DARSTELLUNG DER WIRKEIGENSCHAFTEN VON DRONABINOL

Die Länge der Spitzen veranschaulicht die relative Stärke der Wirkung



### IHRE HOMEPAGE RUND UM DRONABINOL

[www.bionorica-ethics.de](http://www.bionorica-ethics.de)

### BIONORICA ETHICS GMBH

Kerschensteinerstraße 11-15  
92318 Neumarkt  
Deutschland

Telefon: +49 (0) 9181 / 231-350  
Telefax: +49 (0) 9181 / 231-341  
E-Mail: [info@bionorica-ethics.de](mailto:info@bionorica-ethics.de)

Stand: 03/2015