1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Canemes 1 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Canemes Kapseln enthalten 1,0 mg Nabilon pro Kapsel.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln
Canemes sind gelb-weiße Kapseln aus Hartgelatine, gefüllt mit einem weißen Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Canemes 1 mg Kapseln sind für die Behandlung von chemotherapiebedingter Emesis und Nausea bei jenen Krebs-Patienten indiziert, die auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Canemes ist für die Verwendung beim Erwachsenen angezeigt, nicht für Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht dokumentiert wurden.

Erwachsene
Normalerweise beträgt die Dosierung von Canemes 1 bis 2 mg zweimal täglich. Um Nebenwirkungen zu minimieren wird empfohlen, bei Beginn der Therapie die niedrige Dosierung (1 mg) zu verabreichen und diese bei Bedarf zu steigern. Die erste Dosierung sollte am Abend vor Beginn der Chemotherapie erfolgen, die zweite Verabreichung 1 bis 3 Stunden vor Gabe der ersten Dosierung im Rahmen der Chemotherapie.

Die maximal verabreichte Dosis sollte 6 mg in 3 geteilten Dosierungen nicht überschreiten. Canemes kann über den vollständigen Chemotherapie-Zyklus verabreicht werden und, falls notwendig, darüber hinaus für 48 Stunden nach Beendigung der Chemotherapie. Daten zu chronischen Gaben liegen nicht vor.

Ältere Patienten
Für ältere Patienten ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Eine Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen wird nicht empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Es liegen keine Daten vor. Eine Anwendung soll mit Vorsicht erfolgen.

Kinder und Jugendliche
Eine Anwendung wird nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Canemes ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Cannabinoide kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung des Arzneimittels Canemes kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Da Nabilon primär biliär ausgeschieden wird, kann die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht empfohlen werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden keine Studien durchgeführt. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht angebracht.

Patienten unter Nabilon Behandlung sollten genau beobachtet werden, am besten im Rahmen eines stationären Klinikaufenthalts. Das ist besonders bei unbehandelten Patienten wichtig. Nabilon kann aber auch bei Patienten, die bereits vorher mit Cannabinoiden behandelt wurden, zu unerwarteten schwerwiegenden Reaktionen führen. Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass es möglicherweise zu Stimmungsänderungen und anderen Beeinträchtigungen im Verhalten kommen kann.

Nabilon sollte bei Patienten mit Suchtmittel- oder Medikamentenmissbrauch einschließlich Alkoholmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

Da Nabilon die Herzfrequenz bei Patienten in Rückenlage oder im Stehen erhöhen und haltungsbedingt Hypotonie hervorrufen kann, sollte es bei älteren sowie Patienten mit Hypertonie und Herzerkrankungen vorsichtig angewendet werden.

Patienten mit psychischen Erkrankungen einschließlich manisch-depressiver Erkrankungen und Depressionen sollten Canemes nicht anwenden.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird Canemes nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Canemes hat eine additive, ZNS hemmende Wirkung bei gleichzeitiger Gabe mit Diazepam, Na-Secobarbital, Alkohol oder Codein.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Cannabinoiden wurden Wechselwirkungen mit folgenden Substanzen beobachtet:

Amphetamine, Kokain, andere Sympathomimetika
Atropin, Scopolamin, Antihistaminika, andere Anticholinergika
Amitriptylin, Amoxapin, Desipramin, andere trizyklische Antidepressiva
Barbiturate, Benzodiazepine, Lithium, Opioide, Buspiron, Muskelrelaxanzien, ZNS hemmende Substanzen
Disulfiram
Fluoxetin
Antipyrine
Theophyllin
Naltrexon

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkung in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es gibt keine ausreichend kontrollierten Studien an Schwangeren, und es ist nicht bekannt, ob Canemes in die Muttermilch übergeht. Canemes soll daher während der Schwangerschaft nur bei zwingender klinischer Notwendigkeit angewendet werden. Ist eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich, soll vor dem Behandlungsbeginn abgestillt werden.

Reproduktionsstudien an Ratten bei 150facher Dosierung und an Kaninchen bei 40facher Dosierung im Vergleich zum Menschen ergaben eine dosisabhängige Reduktion der Wurfgröße und eine erhöhte Inzidenz von Totgeburten sowie Resorption von Föten. Bei der 150fach erhöhten Dosis im Vergleich zur empfohlenen Dosis am Menschen führte Canemes zu einer Reduktion der Überlebensrate von Neugeborenen. Canemes hat einen hemmenden Effekt auf die Prolaktin-Ausschüttung. Ebenso wurde Hypothermie bei gebärenden Tieren beobachtet.

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

Canemes kann zu Beeinträchtigungen der mentalen und physischen Fähigkeiten führen, die zur Ausübung von Tätigkeiten mit erhöhtem Aufmerksamkeitsbedarf (z. B. Lenken von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen) notwendig sind. Der Patient sollte darüber entsprechend unterrichtet werden. Die Wirkung von Canemes kann nach oraler Verabreichung unterschiedlich und unvorhersehbar lange andauern. Psychische Nebenwirkungen können für 48 bis 72 Stunden nach Beendigung der Therapie bestehen.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention
Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Somnolenz, Ataxie, Konzentrationsschwierigkeiten, Kopfschmerzen

Selten: Koordinationsschwierigkeiten, Tremor

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Euphorie, Schlafstörungen, Dysphorie

Selten: Konfusion, Desorientierung, Halluzinationen, Psychosen, Depressionen, Angst, Depersonalisation

Augenerkrankungen
Häufig: Sehstörungen

Ohrenerkrankungen
Häufig: Vertigo

Metabolische Erkrankungen
Selten: Appetitverlust

Herzerkrankungen
Häufig: Hypotonie

Selten: Tachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Mundtrockenheit, Nausea

Selten: Abdominalschmerzen

In kontrollierten klinischen Studien mit Nabilon zeigten Patienten mindestens eine Nebenwirkung.

Die Toleranz hinsichtlich ZNS-Wirkungen wie Relaxation, Schläfrigkeit und Euphorie entwickelt sich rasch und ist reversibel.

Nabilon ist - bei therapeutischen Dosierungen - potentiell ein Suchtmittel mit möglichen subjektiven Nebenwirkungen wie Euphorie. Verschreibungen sollten sich daher auf die notwendige Dauer (einige Tage) während der Chemotherapie beschränken. Das physische Abhängigkeitspotential von Nabilon ist unbekannt. Patienten in klinischen Studien, die bis zu 5 Tage dauerten, zeigten keine Entzugserscheinungen nach Absetzen der Substanz.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Es treten klinische Zeichen und Symptome der psychomimetischen und physiologischen Nebenwirkungen in verstärkter Form auf. Eine Überdosierung könnte gegeben sein, wenn selbst in therapeutischen Dosierungen belastende psychische Symptome auftreten. Weitere Dosierungen sollten unterbleiben, bis der Patient seinen normalen mentalen Status wieder erlangt hat und bei gegebener Indikationsstellung anschließend die Therapie mit reduzierter Dosierung fortgesetzt wird. In kontrollierten klinischen Studien bildeten sich Veränderungen des mentalen Status, die auf Canemes Verwendung zurückgeführt wurden, innerhalb von 72 Stunden ohne zusätzliche Therapie zurück. Vitalzeichen sollten monitiert werden, da Hypertonie, Hypotonie und Tachykardie vorkommen.

Es wurde über keine Fälle von Überdosierungen von mehr als 10 mg/Tag in klinischen Studien berichtet. Bei extremer Überdosierung sind klinische Zeichen und Symptome wie psychotische Reaktionen, einschließlich Halluzinationen und Angstzustände, respiratorische Depression und Koma zu erwarten.

Behandlung: wenn möglich konservativ (z. B. Zureden und Beruhigung). In schweren Fällen können antipsychotische Medikamente hilfreich sein, obwohl diese nicht systematisch untersucht wurden. Die

Patienten sollten wegen möglicher Interaktionen (z. B. additive ZNS hemmende Effekte von Canemes und Chlorpromazin) sorgfältig beobachtet werden.

Eine generelle Weiterbetreuung der Patienten wird empfohlen. Die Gabe von Aktivkohle zur Reduktion der Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt kann erwogen werden. Verstärkte Diurese, Peritonealdialyse, Hämodialyse, Hämoperfusion oder Gabe von Cholestyramin sind nicht dokumentiert, da der Großteil von Canemes biliär ausgeschieden wird.

Zur Behandlung einer respiratorischen Depression oder eines komatösen Zustandes werden symptomatische und unterstützende Therapien verwendet. Auf die Möglichkeit einer Hypothermie wird hingewiesen. An den Einsatz von Flüssigkeitszufuhr, inotroper und/oder vasopressorischer Substanzen gegen Hypotonie sollte gedacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Nabilon
ATC-Code: A04AD11

Nabilon ist ein synthetisches Cannabinoid mit einer ausgeprägten und antiemetischen Wirkung bei Patienten unter Chemotherapie für maligne Neoplasien. Der Wirkmechanismus wurde an Katzen und Hunden studiert. Obwohl der genaue Mechanismus noch nicht voll geklärt wurde, ist eine Reihe von möglichen Angriffspunkten im Körper für die antiemetische Wirkung von Nabilon beschrieben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption
Nüchternen Freiwilligen wurde eine Dosis von 2 mg ^{14}C-Nabilone verabreicht. Nabilon wurde sofort aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Ein pharmakokinetischer Vergleich nach oraler und intravenöser Verabreichung belegt, dass der Großteil von Nabilon nach oraler Gabe resorbiert wurde. Auch der Prozentsatz der Radioaktivität in den Fäzes und im Urin mit ungefähr 60% bzw. 24% war nach oraler oder intravenöser Gabe ähnlich, ein weiterer Beleg für die hohe orale Absorption von Nabilon.

Halbwertszeit
Die Plasmahalbwertszeit von Nabilon bei diesen Freiwilligen betrug ungefähr 2 Stunden. Die ungefähre Halbwertszeit des Carbinol Metaboliten war mit etwa 5 bis 10 Stunden deutlich länger. Die Gesamtradioaktivität hatte eine Halbwertszeit von etwa 35 Stunden.

Elimination
Die absorbierte Substanz verschwindet rasch aus dem Plasma und deutet auf eine extensive Gewebeverteilung und rasche Metabolisierung und Exkretion hin.

Metabolismus
Zwei mögliche Metabolisierungswege sind beschrieben: die Hauptmetabolisierung führt durch direkte Oxidation von Nabilon zu Hydroxyl- und Carboxylanaloga. Diese Komponenten stellen wahrscheinlich die Hauptmenge der verbleibenden Radioaktivität im Plasma dar, wenn der Metabolit Carbinol bereits aus dem Plasma eliminiert ist.

Exkretion
Nach oraler Gabe von 2 mg ^{14}C-Nabilone wurden über 60% der Gesamtradioaktivität in den Fäzes und etwa 20% im Urin eliminiert. Respiratorisch ausgeschiedenes $^{14}C\ CO_2$ betrug etwa 15%, sodass die Diskrepanz hinsichtlich der Gesamtmenge wahrscheinlich auf analytische Schwierigkeiten zurückzuführen ist. Ein Vergleich mit den Daten nach intravenöser Verabreichung ergab keine

signifikanten Unterschiede, sodass die biliäre Ausscheidung der Hauptеliminierungsweg von Nabilon ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Affen zeigen nach einer Dosierung von 2 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von einem Jahr keine signifikanten Nebenwirkungen. Diese Resultate unterscheiden sich von Ergebnissen einer einjährigen Studie an Hunden, bei denen im Zusammenhang mit Konvulsionen bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg/Tag Todesfälle auftraten. Der erste Todesfall trat bei einem Hund nach 56 Tagen bei einer Dosis von 2 mg/kg/Tag auf. Die Ursache für die Anfälligkeit von Hunden ist nicht genau bekannt. Die hypothetische Erklärung liegt in der Tatsache begründet, dass Hunde sich deutlich von anderen Spezies (einschließlich des Menschen) in der Metabolisierung von Nabilon unterscheiden.

Karzinogenese, Mutagenese, Fertilität
Karzinogenitätsstudien wurden für Nabilon nicht durchgeführt. Der Einfluss auf Fertilität und Reproduktion wurde bei im Vergleich zum Menschen 150fach bzw. 40fach erhöhten Dosierungen an Ratten und Kaninchen untersucht. Es ergab sich in diesen Studien kein Hinweis auf Teratogenität. In hohen Dosierungen verursachte Nabilon eine leichte Reduktion der Wurfgröße, obwohl die Anzahl der Nidationen unverändert war.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Eine Kapsel enthält Povidon, vorverkleisterte Stärke, gelbes Eisenoxid (E 172), Titandioxid (E 171), Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyethylen-Flasche zu 28 Kapseln. **N1**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

90890.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.09.2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel