



Zubereitungsspezifische
Herstellungsanweisung
nach § 7 Abs. 1a bzw. § 8 Abs. 1 ApBetrO

Rezepturbezeichnung: **Standardisierter, öliger Cannabis-Extrakt mit THC X mg/ml und/oder CBD Y mg/ml ZRB O13-K01**

Dokument-Nr.: **HA-Panaxia #1**

Applikationsart: **Oral**

Plausibilitätsprüfung: **PL-Panaxia #1**

Zusammensetzung:

Ausgangsstoffe	Menge verordnet	Menge Soll	Waage ausgewählt	Korrekturfaktor
Standardisierter, öliger Cannabis-Extrakt mit THC 250 mg/ml	x g*	x g*!		ja
Standardisierter, öliger Cannabis-Extrakt mit CBD 250 mg/ml	x g*	x g*!		ja
Mittelkettige Triglyceride (MCT)	x g*	x g*		

* Die einzuwiegenden Mengen ergeben sich aus der ärztlichen Verordnung und können mithilfe folgender Gleichungen bzw. des zur Verfügung gestellten THC/CBD-Rezepturrechners ermittelt werden. Um eine hinreichende Genauigkeit zu gewährleisten, erfolgt die Dosierung der Extrakte bei der Herstellung ausschließlich nach Masse und nicht Volumen.

Hinweis: Bei allen Rechenschritten sind mindestens vier Nachkommastellen zu berücksichtigen. Die Berechnung erfolgt mindestens auf 1 mg genau, und die ermittelten Massen müssen auf $\pm 1\%$ genau eingewogen werden.

Die folgenden Gleichungen dienen zur Berechnung der einzuwiegenden Mengen von standardisiertem, öligem Cannabis-Extrakt mit THC bzw. CBD 250 mg/g für die Herstellung eines Rezepturarzneimittels mit definiertem THC- bzw. CBD-Gehalt. Sie berücksichtigen, dass in THC-reichem, standardisiertem Cannabis-Extrakt stets auch eine gewisse Menge CBD enthalten ist und umgekehrt. Je nachdem, ob THC- bzw. CBD-reiche standardisierte Cannabis-Extrakte miteinander gemischt werden oder lediglich einer der beiden mit mittelkettigen Triglyceriden (MCT) verdünnt wird, ist der jeweils zutreffende Gleichungssatz (A, B oder C) zu verwenden.

Achtung: Durch Mischen der beiden standardisierten, öligen Cannabis-Extrakte mit THC bzw. CBD 250 mg/g kann nicht jede beliebigen THC/CBD-Konzentrationskombination hergestellt werden. In Fällen, in denen die Kombination nicht möglich ist, ergeben sich negative Ergebnisse für die einzuwiegende Masse der mittelkettigen Triglyceride (MCT).



Zur Vermeidung von Rechenfehlern und zur Sicherstellung der pharmazeutischen Qualität wird empfohlen, in jedem Einzelfall eine Kontrollrechnung nach D) vorzunehmen. Die in den Gleichungen verwendeten Variablen haben folgende Bedeutung:

V_{Pat}	Verordnete Gesamtmenge des herzstellenden Rezepturarzneimittels in [ml]
ρ_{ExTHC}	Dichte des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit THC 250 mg/g in [g/ml] (Angabe lt. Prüfzertifikat)
ρ_{ExCBD}	Dichte des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit CBD 250 mg/g in [g/ml] (Angabe lt. Prüfzertifikat)
ρ_{MCT}	Dichte der mittelkettigen Triglyceride (MCT) in [g/ml] (Angabe lt. Prüfzertifikat)
THC_{ExTHC}	THC-Konzentration des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit THC 250 mg/g in % (m/m) (Angabe lt. Prüfzertifikat)
CBD_{ExTHC}	CBD-Konzentration des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit THC 250 mg/g in % (m/m) (Angabe lt. Prüfzertifikat)
THC_{ExCBD}	THC-Konzentration des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit CBD 250 mg/g in [% (m/m)] (Angabe lt. Prüfzertifikat)
CBD_{ExCBD}	CBD-Konzentration des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit CBD 250 mg/g in [% (m/m)] (Angabe lt. Prüfzertifikat)
$THC_{Pat(mg/ml)}$	Verordnete THC-Konzentration des herzstellenden Rezepturarzneimittels in [mg/ml]
$CBD_{Pat(mg/ml)}$	Verordnete CBD-Konzentration des herzstellenden Rezepturarzneimittels in [mg/ml]
m_{ExTHC}	Einzuwiegende Masse des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit THC 250 mg/g in [g]
m_{ExCBD}	Einzuwiegende Masse des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit CBD 250 mg/g in [g]
m_{MCT}	Einzuwiegende Masse der mittelkettigen Triglyceride (MCT) in [g]

A) Berechnung für die Herstellung eines Rezepturarzneimittels mit definierter THC- und CBD-Konzentration durch Mischung von standardisiertem, öligem Cannabis-Extrakt mit THC 250 mg/g und standardisiertem, öligem Cannabis-Extrakt mit CBD 250 mg/g.
Die einzuwiegenden Extraktmassen sowie die Masse der ggf. hinzuzufügenden mittelkettigen Triglyceride (MCT) errechnen sich wie folgt:

$$m_{ExTHC} = \frac{V_{Pat} \cdot 0,1 \cdot (THC_{Pat(mg/ml)} \cdot CBD_{ExCBD} - CBD_{Pat(mg/ml)} \cdot THC_{ExCBD})}{THC_{ExTHC} \cdot CBD_{ExCBD} - CBD_{ExTHC} \cdot THC_{ExCBD}}$$

$$m_{ExCBD} = \frac{V_{Pat} \cdot 0,1 \cdot THC_{Pat(mg/ml)} - m_{ExTHC} \cdot THC_{ExTHC}}{THC_{ExCBD}}$$

$$m_{MCT} = \rho_{MCT} \cdot \left(V_{Pat} - \frac{m_{ExTHC}}{\rho_{ExTHC}} - \frac{m_{ExCBD}}{\rho_{ExCBD}} \right)$$

B) Berechnung für die Herstellung eines Rezepturarzneimittels mit definierter THC-Konzentration durch Verdünnung mit mittelkettigen Triglyceriden (ohne Verwendung des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit CBD 250 mg/g):

$$m_{ExTHC} = \frac{V_{Pat} \cdot 0,1 \cdot THC_{Pat(m/m)}}{THC_{ExTHC}}$$

$$m_{MCT} = \rho_{MCT} \cdot \left(V_{Pat} - \frac{m_{ExTHC}}{\rho_{ExTHC}} \right)$$



C) Berechnung für die Herstellung eines Rezepturarzneimittels mit definierter CBD-Konzentration durch Verdünnung mit mittelkettenigen Triglyceriden (ohne Verwendung des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit THC 250 mg/g):

$$m_{ExCBD} = \frac{V_{Pat} \cdot 0,1 \cdot CBD_{Pat(mg/ml)}}{CBD_{ExCBD}}$$

$$m_{MCT} = \rho_{MCT} \cdot \left(V_{Pat} - \frac{m_{ExCBD}}{\rho_{ExCBD}} \right)$$

D) Kontrollrechnung zur Überprüfung der Konzentrationen des herzustellenden Rezepturarzneimittels:

$$THC_{Kontrolle} = \frac{[(m_{ExTHC} \cdot THC_{ExTHC}) + (m_{ExCBD} \cdot THC_{ExCBD})] \cdot 10}{V_{Pat}} \quad (\text{sollte } THC_{Pat(mg/ml)} \text{ entsprechen})$$

$$CBD_{Kontrolle} = \frac{[(m_{ExTHC} \cdot CBD_{ExTHC}) + (m_{ExCBD} \cdot CBD_{ExCBD})] \cdot 10}{V_{Pat}} \quad (\text{sollte } CBD_{Pat(mg/ml)} \text{ entsprechen})$$

Packmittel: • Braunglasflasche mit kindergesichertem Originalitätsverschluss und Steckeinsatz
• Dosierspritze mit Verschlusskappe

Vorbereitung des Arbeitsplatzes:

Der Arbeitsplatz ist gemäß Hygieneplan (§ 4a ApBetrO) vorzubereiten (u.a. Reinigung und Desinfektion der Arbeitsflächen einmal täglich sowie vor jedem Arbeitsgang). Sowohl die internen Festlegungen über hygienisches Verhalten am Arbeitsplatz und zur Schutzkleidung des Personals (§ 4a ApBetrO), als auch die allgemeinen Maßnahmen bezüglich Arbeitsschutz und Personalhygiene (z.B. Händedesinfektion, Kopfhaube, geschlossener Kittel) sind einzuhalten.

Arbeitsschutzmaßnahmen:

Handschuhe

Das Rezepturarzneimittel enthält Gefahrstoffe. Entsprechende Schutzmaßnahmen sind anzuwenden und einzuhalten (z.B. Rezepturstandards der BAK).

Besondere Maßnahmen/Hinweise:

Zur Vermeidung von Kontaminationen bzw. Kreuzkontaminationen ist der Arbeitsplatz von allen nicht für die Herstellung benötigten Materialien zu befreien. Vorratsgefäße sind zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen eindeutig zu kennzeichnen und nach jeder einzelnen Entnahme sofort zu verschließen. Dies gilt insbesondere, wenn mehrere Mitarbeiter gleichzeitig in der Herstellung tätig sind oder stark staubende Substanzen verarbeitet werden. Einwegspritzen dürfen immer nur zur Entnahme des Extraks verwendet werden, für den sie zuerst eingesetzt wurden.
Einwegspritzen ggf. beschriften!

Herstellungstechnik: Mischen einer Flüssigkeit in einer Braunglasflasche (ohne Wärme)

Benötigte Geräte und Ausrüstungsgegenstände:

5-ml-Einwegspritze mit Konusspitze und 0,1-ml-Teilung



Herstellungsparameter/Herstellungsschritte:

- 1) Die 5-ml-Einwegspritze mit Konusspitze auf den Steckeinsatz des Vorratsbehältnisses aufstecken, die verordnete bzw. berechnete Menge des standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit THC bzw. CBD 250 mg/ml luftblasenfrei aufziehen und in das Abgabegefäß überführen. Die Dosierung erfolgt ausschließlich nach Masse, die Skalierung der Spritze bleibt hierbei gänzlich unberücksichtigt.

CAVE: Die mitgelieferte 5-ml-Einwegspritze ist für den Mehrfachgebrauch bestimmt, hierfür sollte sie jedoch nach jedem Einsatz gespült und gereinigt werden. Unabhängig davon sind, um Kreuzkontaminationen zu vermeiden, für standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakt mit THC und standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakt mit CBD unterschiedliche Spritzen zu verwenden. Eine 5-ml-Einwegspritze darf daher immer nur zur Entnahme des Extrakts verwendet werden, für den sie zuerst eingesetzt wurde.

- 2) Falls die benötigte Menge eine Spritzenfüllung übersteigt, wird der Vorgang wiederholt, bis die gewünschte Menge in das Abgabegefäß überführt wurde.
- 3) Falls erforderlich, werden die Schritte 1-2 für den anderen standardisierten, ölichen Cannabisextrakt wiederholt.
- 4) Dann die berechnete Masse mittelkettiger Triglyceride zuwiegen.
- 5) Anschließend wird das Abgabegefäß fest mit einem kindergesicherten Originalitätsverschluss mit Steckeinsatz verschlossen und der Flascheninhalt durch mindestens zehnmaliges Kippen des Abgabegefäßes um 180° gemischt.
- 6) Bei der Abgabe der Zubereitung erhält der Patient eine Dosierspritze mit Verschlusskappe als Dosier- und Applikationshilfe.

Inprozesskontrollen, soweit durchführbar:

- 1) Die errechnete Masse des einzuwiegenden standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit THC 250 mg/g wurde quantitativ in das Abgabegefäß überführt. Die Abweichung von der Sollmasse beträgt maximal 1%.
- 2) Die errechnete Masse des einzuwiegenden standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts mit CBD 250 mg/g wurde quantitativ in das Abgabegefäß überführt. Die Abweichung von der Sollmasse beträgt maximal 1%.
- 3) Die errechnete Masse der einzuwiegenden mittelkettigen Triglyceride wurde quantitativ in das Abgabegefäß überführt. Die Abweichung von der Sollmasse beträgt maximal 1%.
- 4) Nach dem Mischen des/der standardisierten, ölichen Cannabis-Extrakts/e mit den mittelkettigen Triglyceriden ist die Mischung klar, homogen und frei von Schlieren. Das Aussehen entspricht dem DAB-Monographen (grünliche oder gelbe bis braune Lösung), wie es auch unter "Sollergebnis der organoleptischen Prüfung des Endprodukts" angegeben ist.

Sollergebnis der organoleptischen Prüfung des Endprodukts:

Homogene, grünliche oder gelbe bis braune Flüssigkeit ohne signifikanten Niederschlag.

Der kindergesicherte Originalitätsverschluss funktioniert.

Kennzeichnung (Etikett):

Das anzufertigende Rezepturarzneimittel ist gemäß § 14 ApBetrO zu kennzeichnen.

Entsorgungshinweise/Sonstige Hinweise:

1 ml enthält ____ mg Δ^9 -Tetrahydrocannabinol bzw. ____ mg Cannabidiol.

Entsorgen Sie das Arzneimittel keinesfalls über das Abwasser. Kleinere Restbestände können über den Hausmüll entsorgt werden, sofern dieser verbrannt wird. Hierbei ist zu gewährleisten, dass dem Hausmüll vor der Verbrennung nichts davon missbräuchlich wieder entnommen werden kann.

Verschreibungspflichtig. Falls THC enthalten ist: BtM-Rezept.

**Laufzeit:**

Für Naxiva Panaxol THC 250 mg/g beträgt die Laufzeit 24 Monate, für Naxiva Panaxol CBD 250 mg/g 12 Monate.

Haltbarkeit nach Anbruch:

Für Naxiva Panaxol THC 250 mg/g beträgt die Haltbarkeit nach Anbruch 6 Monate, für Naxiva Panaxol CBD 250 mg/g 5 Monate.

Aufbewahrungshinweise:

Dicht verschlossen, lichtgeschützt und nicht über 25 °C aufbewahren. Verschlossene Flasche möglichst nicht schütteln oder stark kippen.

Warnhinweise/Besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Das Rezepturarzneimittel ist gemäß obiger Anweisung herzustellen und vor der Abgabe durch einer Apothekerin/einem Apotheker organoleptisch zu prüfen und freigeben zu lassen.

Die Herstellung ist auf einem gesonderten Herstellungsprotokoll zu dokumentieren.

Datum

Unterschrift verantwortliche/r Apotheker/in