

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SANDOMIGRAN[□] 0,5 mg, omhulde tabletten 0,5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is pizotifeenwaterstofmalaat.

Elke omhulde tablet van 0,5 mg bevat 0,73 mg pizotifeenwaterstofmalaat overeenkomend met 0,50 mg pizotifeen.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

0,5 mg omhulde tabletten: ronde, biconvexe omhulde tabletten, gebroken wit van kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Profylaxe van klassieke en atypische migraine en clusterhoofdpijn.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

In de meeste gevallen bedraagt de dosering 1,5 mg per dag, die in één keer 's avonds laat (3 omhulde tabletten van 0,5 mg) of verdeeld over de dag in 3 keer (3 omhulde tabletten van 0,5 mg) ingenomen kan worden.

De dosering moet aan de behoefte van de individuele patiënt worden aangepast: in hardnekkige gevallen 3 tot 4,5 mg per dag.

Doseringen tot 3 mg mogen in één keer ('s avonds) worden gegeven.

In het algemeen wordt aanbevolen de eerste week insluitend te doseren.

Er zijn tot dusver geen aanwijzingen, dat de therapie na enige tijd onderbroken zou behoeven te worden.

Kinderen (> 2 jaar)

Meestal 0,5 tot 1,5 mg per dag; bij doseringen tot 1 mg kan deze in één keer ('s avonds) gegeven worden.

Kinderen jonger dan 2 jaar dienen geen Sandomigran te krijgen.

Speciale patiëntenpopulaties

Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis dient voorzichtigheid te worden betracht en kan een doseringsaanpassing nodig zijn (zie rubriek 5.2)

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Kinderen jonger dan 2 jaar.
- Nauwehoekglaucoom.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gevallen van leverbeschadiging zijn gemeld, variërend van verhoogde transaminase waarden tot ernstige hepatitis. De behandeling met Pizotifeen moet worden gestaakt als er sprake is van klinisch bewijs van leverdisfunctie tijdens de behandeling en tot de oorzaak van de leverafwijking is bepaald.

Vanwege het, overigens geringe, anticholinerge effect van pizotifeen is voorzichtigheid geboden bij patiënten met urineretentie (bijvoorbeeld bij prostaathypertrofie).

Toevallen worden als bijwerking regelmatig gemeld bij patiënten met epilepsie. Sandomigran dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met epilepsie.

Ontwenningverschijnselen zoals depressie, tremor, misselijkheid, angst, malaise, duizeligheid, slaapstoornis en gewichtsafname zijn gemeld na abrupt staken van de behandeling met pizotifeen (zie rubriek 4.8). Daarom wordt een geleidelijke vermindering aanbevolen.

Hulpstoffen

Sandomigran omhulde tabletten bevatten lactose en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose- of fructose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie of sucraseisomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende geneesmiddelen kunnen een interactie vertonen met pizotifeen, indien deze gelijktijdig worden toegediend.

Glucuronidatie

Pizotifeen wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door N-glucuronidatie. Verhoogde pizotifeenplasmaconcentraties kunnen niet worden uitgesloten bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die uitsluitend glucuronidatie ondergaan.

Centraal zenuwstelsel agentia

De centrale effecten van sedativa, hypnotica en antihistaminica (met inbegrip van bepaalde producten tegen verkoudheid) en alcohol kunnen versterkt worden.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver echter geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

Sandomigran dient tijdens de zwangerschap derhalve slechts op dringende indicatie te worden voorgeschreven.

Borstvoeding

Pizotifeen wordt in de moedermelk uitgescheiden; Sandomigran dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gezien de bijwerkingen, zoals sedatie, slaperigheid, duizeligheid en andere centrale bijwerkingen, is een beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken te verwachten. Patiënten dienen hiervan op de hoogte te worden gesteld en hiermee rekening te houden.

Patiënten moeten ook gewaarschuwd worden voor het gebruik van alcohol of andere geneesmiddelen die deze effecten kunnen versterken (zie rubriek 4.5).

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie; de meest frequente eerst, gebruik makend van volgende overeenkomst: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties; gezichtsoedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: verhoogde eetlust; gewichtstoename

Psychische stoornissen

Zelden: depressie; stimulatie van centraal zenuwstelsel (bijvoorbeeld agressie, agitatie); hallucinatie; slapeloosheid; angst

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: sedatie (inclusief slaperigheid); duizeligheid

Zelden: paresthesie

Zeer zelden: convulsies

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid; droge mond

Soms: constipatie

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: leverenzymen verhoogd; geelzucht; hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: urticaria; rash

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zelden: myalgie
Zeer zelden: spierkrampen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid

Ontwenningverschijnselen

Ontwenningverschijnselen zijn gemeld na abrupt staken van de behandeling met pizotifeen. Daarom wordt een geleidelijke vermindering aanbevolen (zie rubriek 4.4). Ontwenningverschijnselen kunnen zijn: depressie, tremor, misselijkheid, angst, malaise, duizeligheid, slaapstoornissen en gewichtsafname.

4.9. Overdosering

Symptomen

Slaperigheid, misselijkheid, hypotensie, duizeligheid, opwindingstoestanden, tremoren, hallucinaties en convulsies (deze symptomen van het centrale zenuwstelsel worden bij kinderen eerder waargenomen dan bij volwassenen), ademhalingsdepressie en coma.

Bij een grote hoeveelheid pizotifeen kunnen tachycardie, wijde pupillen, droge mond en temperatuursverhoging voorkomen.

Behandeling

Toediening van geactiveerde kool in combinatie met een osmotisch werkend laxans wordt aanbevolen. In het geval dat de inname zeer recent heeft plaatsgevonden, kan een maagspoeling worden overwogen.

Indien de patiënt bewusteloos is eerst intuberen. Opwindingstoestanden en convulsies kunnen behandeld worden met benzodiazepines. Zo nodig dient symptomatische behandeling van respiratoire en cardiovasculaire symptomen te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: migraine-middel, ATC code: N02C X01

Werkingsmechanisme

Pizotifeen wordt gekarakteriseerd door zijn polyvalent remmende werking op verschillende lichaamseigen amines, in het bijzonder serotonine, histamine en tryptamine.

Pharmacodynamiek

Pizotifeen heeft een langdurige werking, die aan de werkzame substantie zelf moet worden toegeschreven. Pizotifeen bezit ook eetluststimulerende eigenschappen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van pizotifeen verloopt snel en bijna volledig. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is ongeveer 80%. Na orale inname van een enkelvoudige 2 mg dosering van pizotifeen was de gemiddelde maximum plasmaspiegel (C_{max}) van pizotifeen en het Nglucuronideconjugaat samen gemeten ongeveer 8 ng/mL ($T_{max} = 4,8$ uur). Na toediening van 1 mg driemaal per dag gedurende zes dagen werd de gemiddelde maximum plasmaspiegel bij steady-state 4 uur na toediening waargenomen ($C_{max,ss} = 14$ ng/mL) en de gemiddelde dalplasmaspiegel was ongeveer

11 ng/mL($C_{\min,ss}$).

Distributie

Pizotifeen wordt uitgebreid en snel verdeeld over het lichaam met een schijnbaar distributievolume van 833 l. voor pizotifeen en 70 l. voor de N-glucuronidemetaboliet. De eiwitbinding van pizotifeen bedraagt ongeveer 91%.

Metabolisme

Pizotifeen wordt praktisch volledig gemetaboliseerd in de lever door glucuronidatie. De belangrijkste metaboliet is het N- glucuronideconjugaat dat voor tenminste 50% deel uitmaakt van de blootstelling in plasma.

Eliminatie

Ongeveer een derde van een oraal toegediende dosis wordt via de gal uitgescheiden. Een significant gedeelte van het oorspronkelijke geneesmiddel, overeenkomend met ongeveer 18% van de toegediende dosering, wordt teruggevonden in de feces. Het overblijvende deel van de toegediende dosis (ongeveer 55%) wordt voornamelijk uitgescheiden in de vorm van metabolieten in de urine. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden. Pizotifeen en het belangrijkste metaboliet, het Nglucuronideconjugaat, worden geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 23 uur.

Speciale patiëntenpopulaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies verricht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Hoewel pizotifeen voornamelijk in de vorm van metabolieten wordt uitgescheiden in de urine, kan de mogelijkheid van accumulatie van inactieve metabolieten – en vervolgens van pizotifeen – niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid dient daarom betracht te worden bij patiënten met een nierfunctiestoornis en aanpassing van de dosering kan nodig zijn.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Hoewel er geen specifieke farmacokinetische studies zijn verricht bij patiënten met een leverfunctiestoornis, is bekend dat pizotifeen uitgebreid wordt gemetaboliseerd in de lever en voornamelijk in de vorm van glucuroniden wordt uitgescheiden in de urine. Voorzichtigheid dient daarom betracht te worden bij patiënten met een leverfunctiestoornis en aanpassing van de dosering kan nodig zijn.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren werd alleen toxiciteit gezien bij doseringen die voldoende hoog zijn in vergelijking met de maximale humane dosering. De proefdiergegevens wijzen dus niet op een veiligheidsrisico voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Sandomigran 0,5, omhulde tablet 0,5 mg: magnesiumstearaat (E470b); talk (E553b); povidon; maïszetmeel; lactosemonohydraat; isopropylalcohol; siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij) (E551); arabische gom; titaandioxide (E171); sucrose; cetylpalmitaat.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3. Houdbaarheid

Sandomigran 0,5 mg, omhulde tabletten 0,5 mg: 3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Sandomigran 0,5 mg, omhulde tabletten 0,5 mg: 30 stuks in blisterverpakking
(PVC/PVDC/Al)

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Phoenix Labs
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee
County Meath
Ierland
Telefoon: +353 (0)18 06 8600
E-mail: info@phoenixlabs.ie

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het Register van Geneesmiddelen ingeschreven onder:

Sandomigran 0,5 mg, omhulde tabletten 0,5 mg RVG 06258

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Sandomigran 0,5 mg, omhulde tabletten 0,5 mg 23 juni 1971

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 4.2 en 8: 31 december 2016