

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sandomigran  
0,5 mg, obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna obalená tableta obsahuje 0,73 mg liečiva pizotifénium-hydrogén-maleátu, čo zodpovedá 0,5 mg pizotifénu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy, sacharóza.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Obalené tablety.

Okrúhle bikonvexné biele obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Profylaktická liečba recidivujúcich vaskulárnych bolestí hlavy, ako sú

- typická alebo atypická migréna
- migrenózna neuralgia („cluster headache“).

Medzinárodná klasifikácia bolestí hlavy (ICHD-II, 2.vydanie) je štandardná klasifikácia bolestí hlavy používaná zdravotníkymi profesionálmi, podľa ktorej sú vyššie uvedené poruchy popísané ako: profylaktická liečba migrenózne neuralgie a opakovanej migrény s aurou alebo bez aury.

Sandomigran nie je účinný v zmiernení rozvinutého záchvatu migrény.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Všeobecná cieľová populácia:

Liečba sa začína dávkou 0,5 mg denne a dávkovanie sa postupne zvyšuje. Priemerná udržiavacia dávka 1,5 mg denne sa podáva buď rozdelená na čiastkové dávky, alebo ako jedna dávka večer. V refraktérnych prípadoch môže lekár postupne zvýšiť dávkovanie na 3 - 4,5 mg denne, podané v 3 čiastkových dávkach.

##### Pediatrická populácia (deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov):

Liečba sa začína dávkou 0,5 mg denne a dávkovanie sa môže zvýšiť až na 1,5 mg, ktoré sa podajú v čiastkových dávkach, alebo 1 mg možno podať ako jednu dávku večer.

Sandomigran sa nemá podávať deťom vo veku do 2 rokov.

#### Osobitné populácie pacientov

U pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo pečene je nutná opatrnosť a môže byť potrebné upraviť dávkovanie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na pizotifén alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Sandomigran sa nemá podávať deťom vo veku do 2 rokov.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Existujú hlásenia o poškodení pečene, od zvýšenia hladín aminotransferáz až po ťažkú hepatitídu. Pokiaľ sa počas liečby vyskytne akýkoľvek klinický dôkaz o poškodení funkcie pečene a nie je stanovená príčina, liečba pizotifénom má byť ukončená.

Vzhľadom na slabý anticholínergický účinok pizotifénu je potrebná opatrnosť u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom (s výnimkou tých, ktorí boli úspešne liečení chirurgicky), alebo s retenciou moču (napr. pri zväčšení prostaty).

Záchvaty kŕčov ako nežiaduci účinok sa pozorovali častejšie u pacientov s epilepsiou. Pri použití pizotifénu u pacientov s epilepsiou sa má postupovať opatrne.

Po náhlom ukončení liečby pizotifénom boli hlásené abstinenčné symptómy ako sú depresia, triaška, nevoľnosť, úzkosť, nepokoj, závraty, poruchy spánku a zníženie telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu sa odporúča postupné vysadenie liečby.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Predpokladané interakcie, pri ktorých je potrebná opatrnosť

Pizotifén je v značnom rozsahu metabolizovaný pečeňou, primárne N-glukuronidáciou. Pri súčasnom podávaní s liečivami, ktoré sú metabolizované výhradne glukuronidáciou, nemožno vylúčiť zvýšenie plazmatických koncentrácií pizotifénu.

#### Cisaprid

Súčasné podávanie pizotifénu s cisapridom môže viesť k zníženiu účinnosti cisapridu.

#### Látky pôsobiace na CNS

Pizotifén môže zvýšiť centrálné účinky sedatív, hypnotík, antihistaminík (vrátane niektorých bežných liekov proti prechladnutiu) a alkoholu.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Pretože klinické údaje o použití pizotifénu v gravidite sú veľmi obmedzené, Sandomigran sa má podávať v gravidite iba v nevyhnutných prípadoch.

#### Dojčenie

Hoci koncentrácie pizotifénu stanovené v mlieku liečených matiek pravdepodobne nemajú účinok na dojča, použitie Sandomigranu u dojčiacich matiek sa neodporúča.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pizotifén môže spôsobiť útlm, somnolenciu, závraty a iné účinky na CNS. Preto je potrebná opatrnosť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov. Pacientov, ktorí užívajú Sandomigran a u ktorých sa objaví útlm a/alebo záchvaty somnolencie, je potrebné poučiť, že nemajú viesť vozidlo alebo vykonávať činnosti, pri ktorých v dôsledku zhoršenej pozornosti môžu ohroziť seba alebo iných.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú zvýšenie chuti do jedla, zvýšenie telesnej hmotnosti a útlm (vrátane somnolencie a únavy).

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pri čom sa používajú nasledujúce dohodnuté kritériá: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), vrátane ojedinelých hlásení.

Tabuľka 1

<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé:	Reakcie z precitlivenosti, edém tváre
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	Zvýšenie chuti do jedla a zvýšenie telesnej hmotnosti
<b>Psychické poruchy</b>	
Zriedkavé:	Depresia, stimulácia CNS (napr. agresivita, agitovanosť), halucinácie, nespavosť, úzkosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Útlm (vrátane somnolencie), závraty
Zriedkavé:	Parestézie
Veľmi zriedkavé:	Záchvaty kŕčov
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Nauzea, suchosť v ústach
Menej časté:	Zápcha
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Zriedkavé:	Urtikária, exantém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Zriedkavé:	Myalgia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Časté:	Únava

#### Nežiaduce účinky hlásené po uvedení lieku na trh

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pri pizotiféne identifikované na základe spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh. Keďže uvedené účinky sú hlásené na dobrovoľnej báze z populácie nejasej veľkosti, nie je vždy možné hodnoverne odhadnúť ich frekvenciu.

#### Poruchy pečene a žľových ciest

Frekvencia neznáma: zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov, žltacka, hepatitída

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Frekvencia neznáma: svalové kŕče

### **Abstinénčné symptómy**

Po náhlom ukončení liečby pizotifénom boli hlásené abstinénčné symptómy ako sú depresia, triaška, nevoľnosť, úzkosť, nepokoj, závraty, poruchy spánku a zníženie telesnej hmotnosti (pozri časť 4.4). Z tohto dôvodu sa odporúča postupné vysadenie liečby.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky:

Ospalosť, nauzea, sucho v ústach, tachykardia, pyrexia, hypotenzia, závraty, stavy podráždenosti (u detí), útlm dýchania, kŕče (najmä u detí), kóma.

### Liečba:

Odporúča sa podanie aktívneho uhlia. Pri celkom nedávnom požití možno uvážiť výplach žalúdka. Ak je to potrebné, má sa podať symptomatická liečba vrátane monitorovania kardiovaskulárnych a respiračných symptómov. Pri stavoch agitovanosti alebo kŕčoch možno použiť benzodiazepíny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antimigreniká, ATC kód: N02CX01.

### Mechanizmus účinku

Pre pizotifén je charakteristický jeho polyvalentný inhibičný účinok na biogénne amíny, ako je sérotonín, histamín a tryptamín. Je vhodný na profylaktickú liečbu migrény, pretože znižuje frekvencia záchvatov.

Pizotifén tiež zvyšuje chuť do jedla.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní je pizotifén rýchlo a takmer úplne absorbovaný z gastrointestinálneho traktu. Priemerná hodnota absolútnej biologickej dostupnosti po perorálnom podaní je približne 80 %. Po jednorazovom perorálnom podaní 2 mg pizotifénu bola priemerná hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $C_{max}$ ) pizotifénu a jeho metabolitu (stanovená spolu) približne 5 ng/ml ( $T_{max}$ : 5,5 hod.). Po opakovanom podaní 1 mg dávky trikrát denne po dobu šiestich dní bola pozorovaná priemerná hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie v rovnovážnom stave 4 hodiny po podaní dávky ( $C_{max,ss}$ : 14 ng/ml) a priemerná hodnota minimálnej plazmatickej koncentrácie v rovnovážnom stave 11 ng/ml ( $C_{min,ss}$ ).

### Distribúcia

Pizotifén je rozsiahlo a rýchlo distribuovaný do celého tela s priemernou hodnotou distribučného objemu 883 l a pre jeho N-glukuronidový konjugát 70 l. Približne 91 % liečiva sa viaže na bielkoviny plazmy. Podľa dvojkompartmentového modelu bola kinetika distribúcie a eliminácie vo všeobecnosti popísaná bi- exponenciálnou funkciou.

### Metabolizmus

Pizotifén sa vo veľkom rozsahu metabolizuje v pečeni glukuronidáciou. Hlavný metabolit je N-glukuronidový konjugát, ktorému zodpovedá najmenej 50 % expozície v plazme.

### Eliminácia

Približne jedna tretina perorálne podanej dávky sa vylúči žľou. Významný podiel nezmeneného liečiva, ktorý zodpovedá asi 18 % podanej dávky, sa nájde v stolici. Zvyšná frakcia podanej dávky (okolo 55 %) je primárne vylúčená močom vo forme metabolitov. Menej ako 1 % podanej dávky pizotifénu sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Pizotifén a jeho hlavný metabolit, N-glukuronidový konjugát, sa eliminujú s polčasom približne 23 hodín.

### **Osobitné populácie**

#### Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek neboli vykonané žiadne špecifické farmakokinetické štúdie. Hoci pizotifén sa primárne vylučuje močom vo forme metabolitov, nemožno vylúčiť kumuláciu neaktívnych metabolitov zapríčínujúcu následnú kumuláciu materskej zlúčeniny. U pacientov s poškodenou funkciou obličiek je nutná opatrnosť, pričom môže byť potrebné upraviť dávkovanie.

#### Poškodenie funkcie pečene

Hoci u pacientov s poškodením funkcie pečene neboli vykonané žiadne špecifické farmakokinetické štúdie, je známe, že pizotifén sa v značnej miere metabolizuje v pečeni a vo forme glukuronidov sa primárne vylučuje močom. U pacientov s poškodenou funkciou pečene je nutná opatrnosť, pričom môže byť potrebné upraviť dávkovanie.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Toxicita po opakovanom podaní

Štúdie toxicity po opakovanom podaní boli vykonané u potkanov a psov v trvaní do 2 rokov. Na základe histopatologických nálezov boli cieľovými orgánmi u potkanov pečeň, obličky a pravdepodobne štítna žľaza, u psov pečeň, štítna žľaza a slezina. Dávka, pri ktorej neboli pozorované toxické účinky (NOEL), bola u psov aj potkanov 3 mg/kg, čo predstavuje približne 30-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u ľudí.

### Reprodukčná toxicita

Pizotiféniumhydrogénmalát bol hodnotený vo viacerých štúdiách reprodukčnej a vývojovej toxicity pre jeho účinky na fertilitu, embryotoxický, fetotoxický a teratogénny potenciál ako aj možnú toxicitu na vývoj. V štúdiách na myšiach, potkanoch alebo králikoch neboli pozorované žiadne účinky na reprodukciu a vývoj ani pri najvyšších skúšaných dávkach 30 mg/kg, predstavujúc 300-násobok dávky 0,09 mg/kg, čo je maximálna odporúčaná denná dávka u ľudí.

### Mutagenita

S pizotiféniumhydrogénmalátom boli vykonané *in vitro* a *in vivo* testy mutagenity, pričom neboli preukázané žiadne mutagénne vlastnosti.

### Karcinogenita

2-ročná štúdia toxicity u potkanov nepreukázala žiadne viditeľné a závažné lézie súvisiace s pizotiféniumhydrogénmalátom pri dávkach 27 mg/kg, čo pri prepočte na mg/kg predstavuje 300-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety: stearát horečnatý, mastenec, povidón, kukuričný škrob, monohydrát laktózy.

Obal: oxid titaničitý (E171), oxid kremičitý, koloidný, bezvodý, arabská guma, sacharóza, cetyl-palmitát.

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

36 mesiacov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v pôvodnom obale pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister PVC/PVDC a lakovaná Al fólia, papierová škatuľa, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 30 tabliet.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ETHYX PHARMACEUTICALS

19 rue Duquesne

69 006 Lyon

Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

33/0190/71-CS

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1971

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. októbra 2003

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2024