

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Natil[®]-N 5 mg
Natil[®]-N 10 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel Natil[®]-N 5 mg enthält
5,9 mg Flunarizindihydrochlorid,
entsprechend 5 mg Flunarizin.

1 Hartkapsel Natil[®]-N 10 mg enthält
11,8 mg Flunarizindihydrochlorid,
entsprechend 10 mg Flunarizin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natil[®]-N 5 mg: Lactose-Monohydrat, Azorubin (E 122)

Natil[®]-N 10 mg: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Natil[®]-N 5 mg: rote Hartkapseln

Natil[®]-N 10 mg: weiße Hartkapseln

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter Migräne mit oder ohne Aura bei Patienten mit häufigen und/oder schweren Migräneanfällen.

Zur symptomatischen Behandlung von fachärztlich abgeklärtem vestibulärem Schwindel infolge von anhaltenden Funktionsstörungen des Gleichgewichtsapparates (Vestibularapparates).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

1. Zur Prophylaxe von Vasospasmen bei Migräneanfällen:

Anfangsdosis**bei Patienten unter 65 Jahren: 10 mg Flunarizin**

(= Natil[®]-N 5 mg 2 Hartkapseln bzw. Natil[®]-N 10 mg 1 Hartkapsel) am Abend verabreichen

bei Patienten über 65 Jahren: 5 mg Flunarizin

(= 1 Natil[®]-N 5 mg Hartkapsel) abends verabreichen

Erhaltungsdosis

Spricht der Patient auf die Behandlung an und ist die Weiterbehandlung erforderlich, sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem der Patient Flunarizin nur jeden 2. Tag einnimmt oder der Patient 5 Tage Flunarizin einnimmt mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen.

Die angegebenen Tagesdosen sind nicht zu überschreiten.

2. Zur symptomatischen Behandlung vestibulären Schwindels:

Es gelten die gleichen Dosierungsrichtlinien wie zur Prophylaxe von Vasospasmen bei Migräneanfällen.

Art der Anwendung

Die Anfangsdosis sollte nicht länger verabreicht werden als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als 2 Monate).

Ist nach 1 Monat der Behandlung eines chronischen vestibulären Schwindels oder nach 2 Monaten der Behandlung eines paroxysmalen Schwindels kein wesentlicher therapeutischer Nutzen erkennbar, ist der Patient als Non-Responder anzusehen und die Behandlung mit Flunarizin zu beenden.

Sollten während der Behandlung depressive Verstimmungen, extrapyramidale Symptome oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, ist die Behandlung mit Flunarizin zu beenden.

Lässt während der Behandlung der therapeutische Effekt nach, ist die Behandlung mit Flunarizin abzuberechnen.

Selbst wenn die prophylaktische Weiterbehandlung erfolgreich und gut vertragen wurde, sollte die Behandlung spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Natil[®]-N 5 mg und 10 mg dürfen nicht angewendet werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Azorubin (Natil[®]-N 5 mg) oder einen der sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit Morbus-Parkinson sowie in der Vorgeschichte aufgetretenen Störungen des extrapyramidalen Systems (siehe Nebenwirkungen)
- und aus der Vorgeschichte bekannten depressiven Syndromen (siehe Nebenwirkungen).

Wegen unzureichender Erfahrungen ist die Anwendung von Flunarizin bei Kindern auszuschließen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In seltenen Fällen kann die aufgetretene Müdigkeit während der Behandlung mit Flunarizin ständig weiter zunehmen. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Flunarizin abzuberechnen.

Die Patienten sind aufzufordern, in regelmäßigen Zeitabständen zur Untersuchung zu erscheinen, damit extrapyramidale und depressive Symptome frühzeitig erkannt und die Behandlung rechtzeitig abgebrochen werden kann.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Natil[®]-N 5 mg/Natil[®]-N 10 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol, Schlafmitteln oder anderen Beruhigungs-

mitteln (Tranquilizer) kann die sedierende Wirkung von Flunarizin verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln gegen Krampfanfälle (Antikonvulsiva) kann die Verstoffwechselung von Flunarizin beschleunigt sein.

Interaktionen mit Beta-Rezeptorenblockern wurden nicht beobachtet. Berichte über weitere Interaktionen liegen nicht vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Da bisher darüber keine Erfahrungen beim Menschen vorliegen, ist während der Schwangerschaft der Nutzen einer Behandlung gegen die möglichen Risiken sorgfältig abzuwägen.

Stillzeit

Eine Anwendung in der Stillzeit sollte unterbleiben, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht und die möglichen Auswirkungen auf den Säugling nicht bekannt sind.

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

Besonders zu Beginn der Behandlung kann durch die auftretende Schläfrigkeit auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Natil[®]-N 5 mg und 10 mg das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit nach folgenden Konventionen geordnet

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

Sehr häufig treten, im Allgemeinen vorübergehend, Benommenheit und/oder Müdigkeit sowie Gewichtszunahme mit oder ohne erhöhten Appetit auf.

Während der Langzeitbehandlung traten folgende schwerwiegende Nebenwirkungen auf:

- depressive Verstimmungen, insbesondere bei Frauen mit Depression in der Vorgeschichte;
- Störungen der unwillkürlichen Bewegungsabläufe (extrapyramidal-motorische Symptome) wie verlangsamter Bewegungsablauf (Bradykinesie), Erhöhung der Muskelspannung (Rigidität), Zittern (Tremor), Störung im Gesichts- und Mundbereich (orofaziale Dyskinesie) und Bewegungsarmut (Akinesie) sowie die Unfähigkeit sitzen zu bleiben, verknüpft mit quälend erlebter Unruhe (Akathisie), die bevorzugt bei älteren Patienten beobachtet wurden.

Natil®-N 5 mg/10 mg



Gelegentlich wurden gastrointestinale Nebenwirkungen wie Sodbrennen, Übelkeit, Magenschmerzen und zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Angstzustände sowie Kopfschmerzen und Asthenie (allgemeine Schwäche) berichtet.

Darüber hinaus wurde sehr selten von einer Absonderung milchiger Flüssigkeit aus der Brust (Galaktorrhöe) – insbesondere wurde dies bei Frauen beobachtet, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva einnehmen – Mundtrockenheit, Muskelschmerzen und Hautrötung berichtet.

Azorubin (Natil®-N 5 mg) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

4.9 Überdosierung

Es wurde von einigen wenigen Fällen akuter Überdosierung nach Einnahme von bis zu 600 mg Flunarizin berichtet.

a) Symptome einer Überdosierung

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften sind Sedierung und Asthenie zu erwarten. Beobachtete Symptome bei Überdosierungen äußern sich in Verstärkung der zentralnervösen Symptome (siehe Nebenwirkungen) wie Müdigkeit, Asthenie sowie Tremor, Agitation und Tachykardie.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Es gelten die allgemein üblichen Behandlungsrichtlinien für Intoxikationen wie induziertes Erbrechen und/oder Magenspülung, die Verabreichung von Aktivkohle und andere unterstützende Maßnahmen.

Flunarizin ist nicht dialysierbar (hohe Gewebsschleimbindung, Plasmaproteinbindung liegt über 90 %).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivertiginosa
ATC-Code: N07CA03

Flunarizin ist ein difluoriertes Derivat von Piperazin.

Wirkmechanismus

Der präzise Wirkmechanismus von Flunarizin auf biochemischer Ebene sowie seine Rezeptorspezifität und -affinität sind bislang nicht definitiv geklärt worden.

Pharmakodynamische Wirkungen

In verschiedenen pharmakologischen Tiermodellen wurde gezeigt, dass Flunarizin den

stimulierten transmembranösen Einstrom von Calciumionen ins Zellinnere, insbesondere in die Muskelzellen der glatten Gefäßmuskulatur, hemmen kann. Flunarizin gehört zu den Calciumantagonisten der Klasse IV nach WHO-Definition.

Durch diesen Mechanismus lässt sich möglicherweise die Reduzierung der experimentell induzierten Vasokonstriktion erklären. Der Umfang der Hemmung des Calciumeinstroms war abhängig vom Gefäßursprung, Art des angewendeten Stimulus und Tierspezies.

Es kann angenommen werden, dass Flunarizin beim Menschen unter pathologischen Bedingungen, die mit vermehrtem Einstrom von Calciumionen einhergehen, einen spasmolytischen Effekt an der Gefäßwand zeigen kann, der u. U. von klinischer Bedeutung sein könnte.

Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Flunarizin auf die vestibulären Funktionen wurden aufgrund tierexperimenteller klinischer Untersuchungsergebnisse zahlreiche Hypothesen in Betracht gezogen.

Neben den calciumantagonistischen zeigte Flunarizin tierexperimentell antihistaminische, antikonvulsive und antiarrhythmische Eigenschaften, deren klinische Relevanz bislang nicht bekannt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen von Flunarizin werden 2–4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Plasmaspiegel von Flunarizin sind durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet. Im steady-state, der nach 5–6 Wochen erreicht wird, liegen die Plasmaspiegel in einem Bereich zwischen 39 und 115 ng/ml.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 43,2 l/kg. Flunarizin ist zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden. Der Wirkstoff unterliegt einem hohen First-pass-effekt.

Biotransformation

Die Metabolisierungswege wurden beim Menschen nicht untersucht. Im Tierversuch ergaben sich als wesentliche metabolische Abbaupfade die oxydative N-Dealkylierung, die aromatische Hydroxylierung sowie Glukuronidierung.

Elimination

Die Eliminationswege sind beim Menschen nicht bekannt. Im Tierversuch wurden 40 %–80 % einer Dosis bilär ausgeschieden; unverändertes Flunarizin fand sich bis 0,1 % im Urin. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Funktionsstörungen der Leber und Nieren wurde beim Menschen nicht untersucht.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt beim Menschen bei etwa 18 Tagen.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 18 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}): ng/ml	25,9 ± 10,7	25,4 ± 5,95
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}): h	2,5	2,0
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC): ng · h/ml	287,9 ± 163,5	269,2 ± 118,8

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung auf Seite 3

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die mittlere orale LD_{50} lag bei den untersuchten Spezies Maus, Ratte, Meerschweinchen oberhalb 250 mg/kg.

Überdosierungserscheinungen waren hauptsächlich zentralnervösen Ursprungs (z. B. Ptose, Ataxie, Sedierung, Tremor, Krämpfe).

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Chronische Toxizitätsuntersuchungen wurden an Ratten über 3, 6, 12 und 18 Monate, an Hunden über 3 und 12 Monate durchgeführt. In Untersuchungen mit hoher Dosierung wurden beim Hund Veränderungen der Gingiva, bei der Ratte Missbildungen der Schneidezähne, Veränderungen an der Leber und der Lunge beobachtet.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Ausreichende Mutagenitätsuntersuchungen ergaben keine Hinweise auf mutagene Wirkungen für Flunarizin.

Aus Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte ergaben sich keine Hinweise auf primäre tumorerzeugende Eigenschaften von Flunarizin.

d) Reproduktionstoxizität

Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität ergaben sich erst im für Elterntiere (Ratte) toxischen Dosisbereich. Weder bei Ratten noch bei Kaninchen wurden spezielle teratogene Effekte beobachtet. Im maternaltoxischen Dosisbereich zeigten sich embryonale Wirkungen bei Kaninchen ab einer Dosis von 10 mg/kg KG, bei Ratten ab 40 mg/kg KG.

Fetoletale Wirkungen und eine verminderte Überlebensrate der Jungtiere fanden sich bei Ratten nach Verabreichung von 40 mg/kg KG während der Späträchtigkeit und der Laktation. Flunarizin/Metabolite gehen in geringer Konzentration durch die Plazenta auf die Embryo/Feten über. Bei Hunden wurden hohe Konzentrationen in der Muttermilch nachgewiesen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natil®-N 5 mg:

Lactose-Monohydrat, Maisquellstärke, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.),

Hartkapselhülle: Gelatine, Chinolingelb (E 104), Azorubin (E 122), Titandioxid (E 171)

Natil[®]-N 10 mg:

Lactose-Monohydrat, Maisquellstärke, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hartkapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen
Packungen zu 20, 50 und 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahme für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Str. 106
60389 Frankfurt/M
Tel: 0 69 47 87 3-0
Fax: 0 69 47 87 3-16
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. Zulassungsnummer:

Natil[®]-N 5 mg: 10140.01.00
Natil[®]-N 10 mg: 10140.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Juli 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Mai 2008

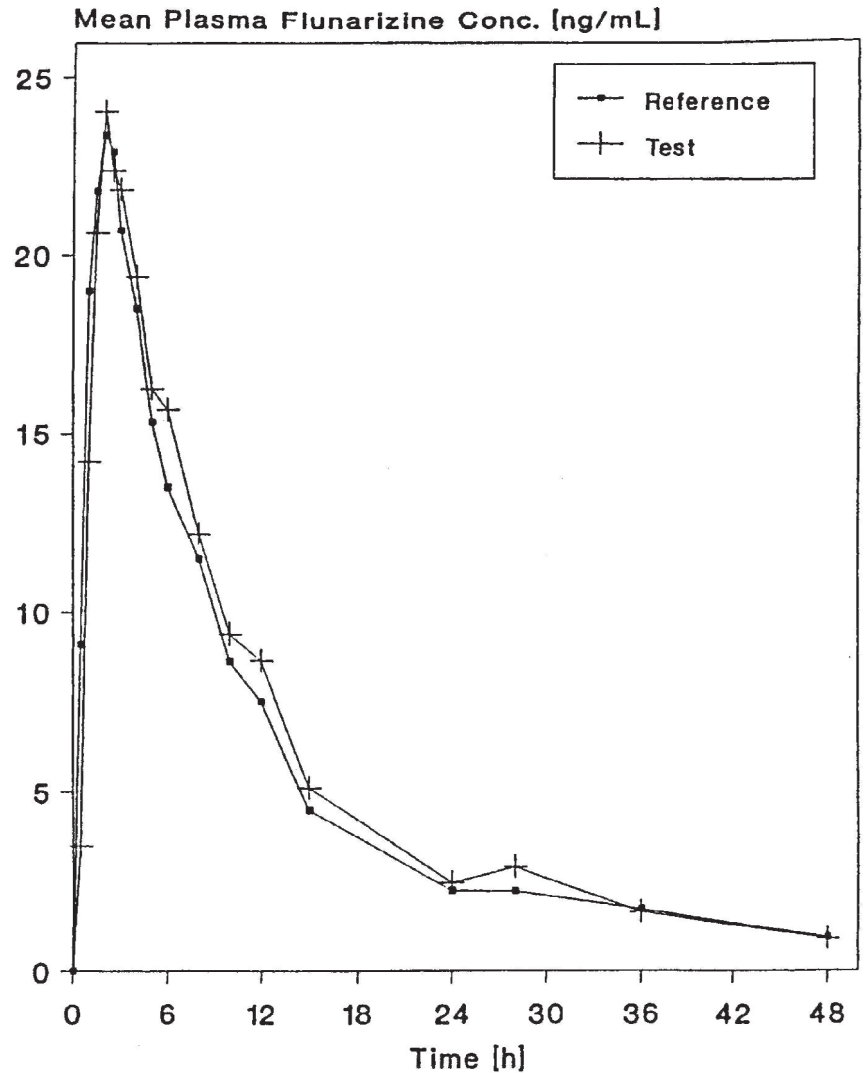
10. Stand der Information

Oktober 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt