

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sibelium 10 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 11,8 mg flunarizine dihydrochloride gelijkwaardig aan 10 mg flunarizine.

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 51,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, platte, afgeschuinde tabletten met breukgleuf en inscriptie "JANSSEN" aan de ene kant en F1/10 aan de andere kant.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### **Volwassenen en pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar)**

Profylaxe van migraine bij patiënten met frequente en ernstige aanvallen die onaanvaardbare bijwerkingen vertoonden bij andere behandelingen en/of er niet voldoende op reageerden.

##### **Volwassenen**

Symptomatische behandeling van vestibulaire vertigo ten gevolge van een gediagnosticeerde functionele stoornis van het vestibulaire systeem.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### **Dosering**

##### ***Volwassenen en ouderen (vanaf 18 jaar)***

##### **1. Profylaxe van migraine:**

##### *Startdosis:*

De behandeling vangt aan met 10 mg per dag ('s avonds) bij volwassen patiënten van 18 tot en met 64 jaar en met 5 mg per dag ('s avonds) bij oudere patiënten vanaf 65 jaar. Gezien de lange eliminatie-halfwaardetijd volstaat één inname per dag. Als tijdens de behandeling depressieve symptomen, extrapiramidale reacties of andere onaanvaardbare bijwerkingen optreden, moet de behandeling worden stopgezet (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Indien 2 maanden na de aanvang van de behandeling geen significante verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling worden beschouwd als niet effectief en moet ze worden stopgezet.

##### *Onderhoudsbehandeling:*

Als de patiënt gunstig reageert op de behandeling en als een onderhoudsbehandeling nodig is, wordt de dagdosis verlaagd, of wordt de medicatie om de 2 dagen genomen, of 5 dagen telkens gevolgd door 2 opeenvolgende medicatievrije dagen per week.

Na 6 maanden dient de onderhoudsbehandeling te worden onderbroken, zelfs indien de profylactische onderhoudsbehandeling succesvol is en goed getolereerd wordt. Enkel indien de patiënt hervalt, mag een nieuwe behandeling worden ingesteld.

## **2. Vertigo:**

Dezelfde dagdosis wordt gebruikt als bij migraine, met dien verstande dat de startdosis niet langer wordt gegeven dan nodig is om de symptomen onder controle te krijgen. Dat duurt meestal niet langer dan 2 maanden.

Indien echter na 1 maand behandeling van chronische vertigo of na 2 maanden behandeling van paroxismale vertigo geen significante verbetering wordt vastgesteld, moet de behandeling worden beschouwd als niet effectief en moet ze worden stopgezet.

### **Speciale populaties:**

#### ***Pediatrie patiënten (6 tot en met 17 jaar)- profylaxe van migraine***

- De aanbevolen dosis is 5 mg per dag ('s avonds)
- De dosis mag, indien nodig, worden verhoogd tot 10 mg per dag ('s avonds) bij patiënten die meer dan 40 kg wegen

Als tijdens deze behandeling depressieve symptomen of andere onaanvaardbare bijwerkingen optreden, moet de behandeling worden stopgezet (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Indien 3 maanden na de aanvang van de behandeling geen significante verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling worden beschouwd als niet effectief en moet ze worden stopgezet.

De maximale aanbevolen behandelingsduur is 6 maanden.

#### ***Pediatrie patiënten (5 jaar en jonger) – profylaxe van migraine***

De veiligheid en werkzaamheid van Sibelium voor de profylaxe van migraine bij kinderen van 5 jaar en jonger zijn niet vastgesteld.

#### ***Pediatrie patiënten (17 jaar en jonger) – vertigo***

De veiligheid en werkzaamheid van Sibelium voor de behandeling van vertigo bij kinderen zijn niet vastgesteld.

### **Wijze van toediening**

Tabletten voor oraal gebruik, 's avonds in te nemen.

## **4.3 Contra-indicaties**

- bij patiënten met depressie of bij patiënten met een recurrenente depressie in de voorgeschiedenis (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- bij patiënten met symptomen van de ziekte van Parkinson of andere extrapiramidale stoornissen in de anamnese (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Sibelium is niet geschikt voor het onmiddellijk afbreken van een aanval van vertigo.

Een behandeling met Sibelium kan aanleiding geven tot extrapiramidale en depressieve symptomen en Parkinsonisme kan tot uiting komen, vooral bij voorbeschikte patiënten, zoals ouderen. Daarom moet het bij die patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

De aanbevolen dosis mag niet worden overschreden. Patiënten moeten op geregelde tijdstippen worden gecontroleerd, vooral tijdens een onderhoudsbehandeling, zodat extrapiramidale of depressieve symptomen in een vroeg stadium kunnen worden ontdekt en de behandeling desgevallend kan worden stopgezet. Indien tijdens de onderhoudsbehandeling de therapeutische effecten verminderen, dient de behandeling eveneens te worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

In zeldzame gevallen kan progressieve vermoeidheid optreden tijdens een behandeling met Sibelium. Als dat het geval is, moet de behandeling worden stopgezet.

De veiligheid van flunarizine bij patiënten met porfyrie is niet vastgesteld. Raadpleeg een porfyrie specialist voor bijkomend advies.

Sibelium tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Een excessieve sedatie kan optreden wanneer alcohol, hypnotica of kalmerende middelen terzelfdertijd met Sibelium worden ingenomen.

De farmacokinetische eigenschappen van flunarizine werden niet beïnvloed door topiramaat. Bij gelijktijdige toediening van Sibelium en topiramaat 50 mg om de 12 uur, werd bij migrainepatiënten een toename van de systemische blootstelling aan flunarizine van 16% waargenomen, in vergelijking met een toename van 14% bij patiënten behandeld met flunarizine alleen. De steady-state farmacokinetische eigenschappen van topiramaat werden niet beïnvloed door flunarizine.

Chronische toediening van flunarizine had geen invloed op het metabolisme van fenytoïne, carbamazepine, valproaat of fenobarbital. De plasmaconcentraties van flunarizine waren doorgaans lager bij patiënten met epilepsie behandeld met deze antiepileptica dan bij gezonde deelnemers waaraan dezelfde dosissen werden toegediend. De binding van carbamazepine, valproaat en fenytoïne aan plasma-eiwitten wordt niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van flunarizine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

De veiligheid van Sibelium voor gebruik bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft het verloop van de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, de bevalling en de peri- en postnatale ontwikkeling bij klinisch relevante doseringen (zie rubriek 5.3). Aangezien de onschadelijkheid van flunarizine tijdens de zwangerschap echter niet vaststaat, heeft het de voorkeur uit voorzorg het gebruik van flunarizine te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of flunarizine in de moedermelk bij de mens wordt uitgescheiden. Uit studies bij zogende honden blijkt dat flunarizine in de melk wordt uitgescheiden en dat de concentratie in de melk groter is dan in het plasma (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet daarom worden gestaakt tijdens behandeling met Sibelium.

##### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid bij het mannelijke of vrouwelijke dier bij klinisch relevante doseringen.

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

Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines omdat tijdens de behandeling eventueel initiële slaperigheid optreedt of slaperigheid die niet spontaan verdwijnt.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van Sibelium werd geëvalueerd bij 247 met flunarizine behandelde patiënten die deelnamen aan twee placebo-gecontroleerde klinische studies voor de behandeling van respectievelijk vertigo en migraine, en bij 476 met flunarizine behandelde patiënten die deelnamen aan twee comparator-gecontroleerde klinische studies voor de behandeling van vertigo en/of migraine. Op basis van de samengestelde veiligheidsgegevens uit deze klinische

studies waren de meest frequent ( $\geq 4\%$  incidentie) gemelde bijwerkingen (Adverse Drug Reactions, ADRs) (% incidentie): gewicht verhoogd (11%); somnolentie (9%), depressie (5%); gestimuleerde eetlust (4%) en rhinitis (4%).

De volgende tabel toont de bijwerkingen die bij gebruik van flunarizine in klinische studies of post-marketing ervaringen werden gemeld, inclusief de hogergenoemde bijwerkingen. De getoonde frequentie categorieën berusten op de volgende afspraken:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ Orgaanklasse	Bijwerkingen			
	Frequentie categorie			
	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Infecties en parasitaire aandoeningen		Rhinitis		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gestimuleerde eetlust		
Psychische stoornissen		Depressie; Insomnia	Symptoom van depressie; Slaapstoornis; Apathie; Angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Somnolentie	Coördinatie afwijkend; Desoriëntatie; Lethargie; Paresthesie; Rusteloosheid; Traagheid; Tinnitus; Torticollis	Akathisie; Bradykinesie; Tandradfenomeen; ; Dyskinesie; Essentiële tremor; Extrapiramidale aandoening; Parkinsonisme; Loopstoornis; Sedatie; Tremor
Hartaandoeningen			Hartkloppingen	

Bloedvat-aandoeningen			Hypotensie; Overmatig blozen	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Constipatie; Bovenbuikpijn; Nausea	Dyspepsie, Braken, Ingewandenobstructie ; Droge mond; Maagdarmstelselaandoening	
Lever- en galaandoeningen				Levertransaminasen verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen			Urticaria, Rash, Hyperhidrose	Angio-oedeem; Pruritus; Erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie	Spierspasmen; Spiertrekkingen	Spierrigiditeit
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Onregelmatige menstruatie; Borstpijn	Menorragie; Menstruatiestoornis; Oligomenorrhea; Borstvergroting; Verminderd libido	Galactorrhoea
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Gegeneraliseerd oedeem; Oedeem perifeer; Asthenie	
Onderzoeken	Gewicht verhoogd			

### **Pediatrie patiënten**

Op basis van de beschikbare gegevens wordt verwacht dat het bijwerkingenprofiel van pediatrie patiënten vergelijkbaar is met dat van volwassenen.

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten ([www.fagg.be](http://www.fagg.be)).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Op basis van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel kan er worden verwacht dat sedatie en asthenie optreden. Enkele gevallen van acute overdosering (tot 600 mg per inname) werden gemeld. De waargenomen symptomen waren: sedatie, agitatie en tachycardie.

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. Indien aangewezen kan actieve kool worden toegediend, samen met ondersteunende maatregelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivertigomiddelen

ATC-code: N07CA03.

Flunarizine is een *calcium entry blocker* met een selectieve activiteit, zodat de contractiliteit, geleiding en prikkelvorming van het hart niet worden beïnvloed. Het geneesmiddel voorkomt een excessieve stijging van de intracellulaire calciumconcentratie.

Flunarizine is het prototype van de calciumantagonisten van klasse IV (WGO-indeling).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### *Absorptie*

Het geneesmiddel wordt goed geabsorbeerd en piekplasmaconcentraties worden binnen 2-4 uur bereikt terwijl de steady state na 5-6 weken wordt bereikt.

Flunarizine wordt goed geabsorbeerd (>80%) uit het maag-darmstelsel, met piekplasmaconcentraties die bereikt worden binnen 2 tot 4 uur na een orale toediening. Bij een verlaagde zuurtegraad in de maag (verhoogde pH) kan de biologische beschikbaarheid enigszins verlaagd zijn.

De plasmaconcentraties van flunarizine bereiken na ongeveer 8 weken herhaalde toediening van éénmaal per dag een steady-state die ongeveer 3 maal hoger is dan na toediening van één enkele dosis. De concentraties van flunarizine in omstandigheden van steady-state zijn evenredig met de dosis over een bereik van 5 mg tot 30 mg.

#### *Distributie*

Flunarizine is voor >99% aan plasma-eiwitten gebonden. Het heeft een groot distributievolume van ongeveer 78 l/kg bij gezonde personen en ongeveer 207 l/kg bij patiënten met epilepsie, wat wijst op een belangrijke distributie in de extravasculaire weefsels. Het geneesmiddel

overschrijdt snel de bloedhersenbarrière en de concentraties in de hersenen zijn ongeveer 10 maal hoger dan in plasma.

#### *Metabolisme*

Flunarizine wordt in de lever tot ten minste 15 metabolieten gemetaboliseerd. Metabolisatie gebeurt voornamelijk via CYP2D6.

#### *Eliminatie*

Flunarizine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden als moedermiddel en metabolieten in de feces via de gal. Binnen 24 tot 48 uur na de toediening wordt ongeveer 3% tot 5% van de toegediende dosis flunarizine met de feces geëlimineerd als moedermiddel en metabolieten en minder dan 1% wordt als onveranderd middel met de urine uitgescheiden. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is zeer variabel, van 5 tot 15 uur bij de meeste individuele deelnemers na één enkele dosis. Sommige deelnemers vertonen gedurende langdurige perioden (tot 30 dagen) meetbare plasmaconcentraties van flunarizine ( $>0.5$  ng/ml), mogelijk als gevolg van herdistributie van het geneesmiddel uit andere weefsels.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In toxiciteitsonderzoek bij herhaalde toediening werden alleen effecten (voornamelijk op het CZS) waargenomen bij blootstellingen die voldoende ver boven de maximale blootstelling voor mensen werden beschouwd om weinig relevant te zijn bij klinisch gebruik. Deze effecten (bij ongeveer 54-65 keer de maximale therapeutische dosis voor mensen op een  $\text{mg}/\text{m}^2$  basis) omvatten sedatie, speekselvloed en ataxie en werden geacht verband te houden met een overdreven farmacologisch effect bij deze dierlijke modellen.

In reproductieonderzoek werden geen directe effecten waargenomen op de vruchtbaarheid bij ratten en geen teratogeniciteit bij ratten of konijnen. Bij zeer hoge doses (ongeveer 32-130 keer de maximale therapeutische dosis voor mensen op een  $\text{mg}/\text{m}^2$  basis) werden toxiciteit voor de foetus en verminderde drachtcijfers waargenomen als gevolg van maternale toxiciteit bij de rat. De uitscheiding van flunarizine in de melk werd bestudeerd bij zogende honden na een eenmalige orale dosis van 20 mg/kg. Piekconcentraties in het plasma en de melk van honden kwamen 2-4 uur na orale toediening voor. Vanaf ongeveer 4 uur na geneesmiddeltoediening was de concentratie van niet-gemetaboliseerd flunarizine in de melk 20-30 keer hoger dan in het plasma.

De resultaten van de evaluaties naar genotoxiciteit waren negatief en er werd geen tumorigeen effect waargenomen bij ratten. In het carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd een lichte toename in melkkliertumoren waargenomen. Dit werd in verband gebracht met een



speciesspecifieke prolactinestimulerende eigenschap van het geneesmiddel en wordt daarom niet klinisch relevant geacht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat, maïszetmeel, hypromellose (E464), polysorbaat 20 (E432), microkristallijne cellulose (E460), natriumcroscarmellose (E466), colloïdaal siliciumdioxide (E551) en magnesiumstearaat (E572).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Alu/PVC blisterverpakking met 20 en 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE109821

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/03/1978

## **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 08/01/2019

Datum van goedkeuring van de tekst: 22/02/2019