

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sibelium 10, tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sibelium 10-tabletten bevatten flunarizinedihydrochloride overeenkomend met 10 mg flunarizine.

Hulpstof met bekend effect: 52 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, ronde tablet met breukgleuf. Op de ene zijde staat 'JANSSEN' en op de andere zijde 'Fl 10'.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

- Profylaxe van migraine bij patiënten met frequente en ernstige aanvallen, die niet voldoende op een andere behandeling hebben gereageerd of bij wie een andere therapie tot niet aanvaardbare bijwerkingen aanleiding gaf.
- Symptomatische behandeling van vestibulaire vertigo ten gevolge van een vastgestelde functiestoornis van het vestibulaire systeem.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen (18 tot en met 65 jaar)

profylaxe van migraine

- **startdosering**

Bij patiënten jonger dan 65 jaar: 10 mg per dag.

Sibelium dient voor het slapengaan te worden ingenomen.

Als gedurende deze behandeling depressieve symptomen, extrapiramidale stoornissen of andere onaanvaardbare bijwerkingen optreden, dient de behandeling gestopt te worden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Als 2 maanden na de start van de behandeling geen duidelijke verbetering is waargenomen dan reageert de patiënt niet op de Sibelium-therapie. De behandeling dient dan gestopt te worden.

- **onderhoudsbehandeling**

Als de patiënt goed reageert en als een onderhoudsbehandeling nodig is, wordt het doseringsschema aangepast. Toediening dient dan alternerend (om de dag) te geschieden of gedurende 5 dagen, gevolgd door 2 achtereenvolgende dagen zonder behandeling.

Zelfs als de profylaxe succesvol is en Sibelium goed wordt verdragen, dient de therapie na 6 maanden onderbroken te worden en pas opnieuw gestart te worden als de klachten weer optreden.

vertigo

De dagdosis is hetzelfde als voor migraine, maar de startdosering dient niet langer gegeven te worden dan nodig is om de symptomen onder controle te brengen (meestal korter dan 2 maanden).

Als voor chronische vertigo binnen een maand of voor paroxismale vertigo binnen twee maanden geen duidelijke verbetering is waargenomen, dan reageert de patiënt niet op de therapie. De behandeling dient dan te worden gestopt.

Speciale populaties

Ouderen

De startdosering voor patiënten ouder dan 65 jaar is 5 mg per dag.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens over het gebruik van flunarizine bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het is niet waarschijnlijk dat een dosisaanpassing nodig is bij patiënten met nierinsufficiëntie, aangezien minder dan 1% van een flunarizinedosis onveranderd via de nieren wordt uitgescheiden.

Leverinsufficiëntie

Flunarizine wordt voornamelijk afgebroken in de lever. Er zijn geen gegevens over het gebruik van flunarizine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er kan aanbeveling voor dosisaanpassing worden gedaan. Voorzichtigheid is geboden wanneer flunarizine wordt toegediend aan patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

Sibelium is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een depressieve aandoening of met herhaalde depressies in de anamnese (zie rubriek 4.4. en 4.8)
- Patiënten met preëxisterende symptomen van de ziekte van Parkinson of andere extrapiramidale stoornissen (zie rubriek 4.4. en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De aanbevolen dosering dient niet overschreden te worden. Gedurende de onderhoudstherapie dienen de patiënten regelmatig gecontroleerd te worden, zodat extrapiramidale bijwerkingen of depressieve symptomen tijdig onderkend worden en de behandeling afgebroken kan worden. Als gedurende de onderhoudsbehandeling het therapeutisch effect afneemt, dient de behandeling eveneens onderbroken te worden (zie ook rubriek 4.2).

In zeldzame gevallen kan de lusteloosheid progressief toenemen tijdens Sibelium-therapie. De therapie dient dan afgebroken te worden.

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

Gezien de lange eliminatie-halfwaardetijd van flunarizine zal het na het staken van de therapie een aantal weken duren voordat de flunarizine volledig geëlimineerd is.

Ouderen

De behandeling kan aanleiding geven tot extrapiramidale en depressieve symptomen en kan een onderliggende ziekte van Parkinson demaskeren, met name bij gepredisponeerde patiënten zoals ouderen. Men dient dan ook voorzichtig te zijn bij de toepassing van Sibelium bij deze patiënten.

Lactose en natrium

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Pediatrische patiënten

Sibelium dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, aangezien er twijfels zijn over de veiligheid in deze leeftijdsgroep.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van Sibelium met alcohol, slaapmiddelen of tranquillizers kan als bijwerking excessieve sedatie optreden.

Sibelium is niet gecontra-indiceerd bij patiënten die β -blokkers gebruiken.

Interacties met anti-epileptica

Er is geen wederzijdse farmacokinetische interactie tussen flunarizine en topiramaat. Tijdens gelijktijdige toediening van Sibelium met topiramaat 50 mg elke 12 uur werd een toename in de systemische blootstelling aan flunarizine bij migrainepatiënten waargenomen van 16%, tegen 14% bij patiënten die alleen met flunarizine werden behandeld.

Langdurige toediening van flunarizine had geen invloed op de beschikbaarheid van fenytoïne, carbamazepine, valproaat of fenobarbital. De plasmaconcentraties van flunarizine waren over het algemeen lager bij patiënten met epilepsie die inducerende anti-epileptica gebruikten dan bij gezonde personen die dezelfde doseringen kregen. Dosisaanpassing van flunarizine kan nodig zijn met inducerende anti-epileptica. De plasma-eiwitbinding van carbamazepine, valproaat en fenytoïne wordt niet beïnvloed door gelijktijdige toediening met flunarizine.

Gelijktijdige toediening van flunarizine en geneesmiddelen die de pH in de maag wijzigen (antacida, protonpompremmers) kan leiden tot lagere biologische beschikbaarheid van flunarizine (zie rubriek 5.2.).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van flunarizine tijdens de zwangerschap bij de mens. Uit dierproeven blijken geen directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Uit voorzorg wordt aanbevolen flunarizine niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Bij de mens is niet bekend of flunarizine uitgescheiden wordt in de moedermelk. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat in proefdieren flunarizine met de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij de beslissing om te stoppen met borstvoeding geven dan wel te stoppen/door te gaan met flunarizinetherapie moet rekening gehouden worden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van therapie voor de vrouw.

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

Daar slaperigheid, vooral bij het begin van de behandeling kan optreden, is voorzichtigheid geboden bij deelname aan het verkeer of bij het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Sibelium werd geëvalueerd bij 247 proefpersonen behandeld met flunarizine die deelnamen aan twee placebogecontroleerde klinische studies bij behandeling van draaiduizeligheid en migraine en bij 476 proefpersonen behandeld met flunarizine die deelnamen aan twee vergelijkende gecontroleerde klinische studies bij de behandeling van draaiduizeligheid en/of migraine. Gebaseerd op de gepoolde veiligheidgegevens uit deze klinische studies zijn de meest voorkomende ($\geq 4\%$ incidentie) bijwerkingen: Gewichtstoename (11%), slaperigheid (9%), depressiviteit (5%), toegenomen eetlust (4%) en rhinitis (4%).

De bijwerkingen (inclusief bovengenoemde bijwerkingen), afkomstig uit klinisch onderzoek en postmarketing gegevens, zijn onderverdeeld per systeem/orgaanklasse en als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet worden geschat uit de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

systeem/orgaanklasse	zeer vaak	vaak	soms	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	
Infecties en parasitaire aandoeningen		rhinitis		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	gewicht verhoogd	gestimuleerde eetlust		
Psychische stoornissen		depressie; slapeloosheid	symptoom van depressie; slaapstoornis; apathie; angst	
Zenuwstelselaandoeningen		somnolentie	coördinatie afwijkend; desoriëntatie; lethargie; paresthesie; rusteloosheid; traagheid; tinnitus; torticollis	akathisie; bradykinesie; tandradfenomeen; dyskinesie; essentiële tremor; extrapiramidale aandoening; parkinsonisme; sedatie; tremor; loopstoornis
Hartaandoeningen			hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen			hypotensie; overmatig blozen	
Maagdarmstelselaandoeningen		constipatie; maagklachten; misselijkheid	ingewanden obstructie; droge mond; maagdarmstelselaandoening; dyspepsie; braken	
Lever- en galaandoeningen				levertransaminasen verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen			hyperhidrose; urticaria; rash	erytheem; angio-oedeem; pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		myalgie	spierspasmen; spiertrekkingen	spierrigiditeit
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		onregelmatige menstruatie; borstpijn	menorragie; menstratiestoornis; oligomenorrhoea; borsthypertrofie; verminderd libido	galactorroe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid	gegeneraliseerd oedeem; oedeem perifeer; asthenie	
Onderzoeken				

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Gelet op de farmacologische eigenschappen kunnen sedatie en asthenie optreden. Bij enkele gevallen van acute overdosering (tot 600 mg in een inname) werden als symptomen vermeld: sedatie, agitatie en tachycardie.

Behandeling

De behandeling van acute overdosering bestaat uit toediening van actieve kool en ondersteunende maatregelen. Er is geen antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vertigomiddelen. ATC-code: N07CA03.

Flunarizine behoort tot de groep van calcium overload blockers. Deze stoffen gaan een excessieve stijging tegen van de intracellulaire calciumconcentratie in een pathofysiologische situatie (zoals weefselhypoxie/ischemie) door remming van de overmatige calcium-instroom.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Flunarizine wordt goed geabsorbeerd (>80%) uit het maagdarmkanaal, met een piekplasmaconcentratie binnen 2 tot 4 uur na inname. Bij een verlaagde zuurtegraad (verhoogde pH) in de maag kan de biologische beschikbaarheid enigszins verlaagd zijn: C_{max} en AUC wordt respectievelijk met 34% en 19% verminderd (zie rubriek 4.5).

Distributie

Flunarizine is voor meer dan 99% gebonden aan plasma-eiwitten. Het heeft een groot verdelingsvolume van ongeveer 78 l/kg Flunarizine passeert de bloedhersenbarrière snel; de concentraties in de hersenen zijn ongeveer 10 maal zo hoog als in plasma.

Biotransformatie

Flunarizine wordt in de lever omgezet in minstens 15 metabolieten. De primaire afbraakroute vindt plaats via CYP2D6.

Eliminatie

Flunarizine wordt voornamelijk geëlimineerd in de vorm van het oorspronkelijke geneesmiddel en zijn metabolieten met de feces via de gal. Binnen 24 tot 48 uur na toediening

wordt ongeveer 3 tot 5% van de toegediende dosis flunarizine geëlimineerd in de feces als oorspronkelijke stof en metabolieten en minder dan 1% wordt uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel in de urine. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is sterk wisselend, variërend van 5 tot 15 uur bij de meeste personen na een eenmalige dosis. Sommige personen vertonen gedurende langere tijd (tot 30 dagen) een meetbare plasmaconcentratie flunarizine (>0,5 ng/ml), mogelijk als gevolg van herverdeling van het geneesmiddel vanuit andere weefsels.

Herhaalde dosering

De plasmaconcentraties van flunarizine bereiken de steady-state na ongeveer 8 weken bij eenmaaldaagse herhaalde inname en zijn ongeveer 3 keer zo hoog als na een enkele inname wordt gezien. De flunarizineconcentraties in de steady-state zijn bij een dosisbereik van 5 tot 30 mg evenredig met de dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten op het centraal zenuwstelsel (bijv. sedatie, salivatie, ataxie) werden in preklinisch onderzoek alleen waargenomen bij blootstelling die wordt beschouwd als voldoende boven de maximale blootstelling bij de mens, hetgeen aangeeft dat dit weinig relevantie heeft voor het klinische gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Microkristallijne cellulose (E460)
Maïszetmeel
Carboxymethylcellulose-natrium (E466)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearaat (E572)
Colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Polysorbaat (E432)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 30 tabletten in een blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
4837 DS Breda

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

RVG 10579

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 april 1984
Datum van laatste verlenging: 18 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 30 april 2020