

SIBELIUM®
CLORHIDRATO DE FLUNARIZINA
Comprimidos

Industria italiana

FÓRMULA CUALITATIVA-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: clorhidrato de flunarizina equivalente a 5 mg de base de flunarizina.

Excipientes: sílice coloidal anhidro, croscarmelosa sódica, hipromelosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, polisorbato.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antimigrañoso y antivertiginoso.

INDICACIONES

SIBELIUM® se recomienda en profilaxis de la migraña clásica (con aura) o común (sin aura). También se recomienda SIBELIUM® en el tratamiento sintomático del vértigo vestibular, debido a un trastorno funcional del sistema vestibular diagnosticado como tal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparaciones antivértigo. Código ATC: N07CA03.

Efectos farmacodinámicos

Flunarizina es un antagonista cálcico selectivo. Previene la sobrecarga celular de calcio mediante la reducción del excesivo flujo de calcio a través de la membrana. Flunarizina no posee efectos sobre la contractilidad o sobre la conducción cardíaca.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La droga se absorbe bien alcanzando concentraciones plasmáticas máximas dentro de 2-4 horas y alcanzando el estado estacionario a las 5-6 semanas.

Flunarizina es bien absorbida (>80%) desde tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 2 a 4 horas después de la dosificación oral. Bajo condiciones de acidez gástrica reducida (pH gástrico más elevado), la biodisponibilidad puede ser moderadamente más baja.

Las concentraciones plasmáticas de flunarizina alcanzan el estado estacionario después de aproximadamente 8 semanas de dosificación múltiple de una vez al día y son aproximadamente 3 veces más altas que las observadas después de una dosis única. Las concentraciones de flunarizina en estado estacionario son proporcionales en un rango de dosis de 5 mg a 30 mg.

Distribución

Flunarizina está >99% ligada a las proteínas plasmáticas. Tiene un gran volumen de distribución aproximadamente de 78 L/kg en sujetos sanos y aproximadamente de 207 L/kg en pacientes epilépticos, lo cual indica una extensiva distribución en el tejido extravascular. La droga cruza rápidamente la barrera hematoencefálica; las concentraciones en el cerebro son aproximadamente 10 veces más altas que las plasmáticas.

Metabolismo

Flunarizina se metaboliza en el hígado en al menos 15 metabolitos. La vía metabólica primaria es CYP2D6.

Eliminación

Flunarizina se elimina principalmente como droga madre y los metabolitos a través de las heces vía bilis. Dentro de las 24 a 48 horas después de la administración, aproximadamente el 3% al 5% de la dosis de flunarizina administrada se elimina en las heces como droga madre y metabolitos, y menos del <1% se excreta como droga inalterada en la orina. Su vida media de eliminación terminal es altamente variable, oscilando de 5 a 15 horas en la mayoría de los sujetos individuales después de una dosis única. Algunos sujetos muestran concentraciones plasmáticas medibles de flunarizina (>0,5ng/mL) durante un período de tiempo prolongado (más de 30 días), posiblemente debido a la redistribución de la droga desde otros tejidos.

POSOLÓGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y personas de edad avanzada (18 años de edad y mayores)

a) Profilaxis de migraña

- Dosis de inicio:

El tratamiento se inicia con 10 mg diarios (por la noche) en pacientes adultos de 18 a 64 años, y con 5 mg diarios en pacientes de edad avanzada de 65 años y mayores. Si durante este tratamiento se produjera depresión, extrapiramidismo o cualquier otro efecto colateral inaceptable, se debe interrumpir el tratamiento (ver también *Precauciones y Advertencias*; y *Reacciones Adversas*). Si después de 2 meses de tratamiento inicial, no se observa mejoría significativa, se deberá considerar que el paciente no responde al tratamiento y la administración deberá interrumpirse.

- *Tratamiento de mantenimiento:*

Si el paciente responde satisfactoriamente y si se requiere un tratamiento de mantenimiento, se debe cambiar el programa de dosificación de manera que cada semana el paciente reciba tratamiento durante 5 días con la misma dosis diaria y descanse 2 días sucesivos. Aún si el tratamiento profiláctico de mantenimiento es satisfactorio y bien tolerado, debería interrumpirse después de 6 meses para reiniciarse sólo si el paciente padece una recaída.

b) Vértigo

Se deben usar las mismas dosis diarias que para el tratamiento de la migraña, pero el tratamiento inicial no debería darse por más tiempo que el requerido para el control sintomatológico, el cual generalmente lleva menos de 2 meses. De todas maneras, si después de 1 mes de tratamiento para vértigo crónico o después de 2 meses para vértigo en paroxismos, no se observa mejoría significativa, deberá considerarse que el paciente no responde al tratamiento y la administración deberá interrumpirse.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico (6 a 17 años de edad) - Profilaxis de la migraña

- La dosis recomendada es de 5 mg a diario (por la noche).
- La dosis puede incrementarse a 10 mg a diario en pacientes que pesen más de 40 kg, de ser necesario.

Se suspenderá la administración si durante este tratamiento aparecen síntomas depresivos u otras reacciones adversas inaceptables (ver *Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas*). Si después de 3 meses de uso de este tratamiento inicial no se observa ninguna mejoría importante, se considerará que el paciente no responde y también se suspenderá la administración.

La duración máxima recomendada para el tratamiento es de 6 meses.

Uso pediátrico (5 años de edad o menos) - Profilaxis de la migraña

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de SIBELIUM® para la profilaxis de la migraña en pacientes de 5 años de edad o menos.

Uso pediátrico (17 años de edad o menos) – Vértigo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIBELIUM® para el tratamiento del vértigo en pacientes pediátricos.

CONTRAINDICACIONES

Se contraindica el uso de SIBELIUM® en pacientes con antecedentes de depresión, o con síntomas pre-existentes de enfermedad de Parkinson u otros trastornos extrapiramidales (ver *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*).

Hipersensibilidad a flunarizina o a cualquiera de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El tratamiento con SIBELIUM® puede desencadenar síntomas extrapiramidales o depresivos y producir Parkinsonismo, especialmente en pacientes predispuestos, como son los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, deberá administrarse con precaución en dichos pacientes.

En raros casos, durante el tratamiento con SIBELIUM® puede producirse un aumento progresivo del cansancio o fatiga: frente a esto, el tratamiento debe ser interrumpido.

Las dosis recomendadas no deben ser superadas. Los pacientes deben ser controlados a intervalos regulares, especialmente durante el tratamiento de mantenimiento, de manera de poder detectar precozmente síntomas extrapiramidales o depresivos que pudieran aparecer; de ser así, el tratamiento debe ser interrumpido. Si durante el tratamiento de mantenimiento los efectos terapéuticos disminuyeran, el tratamiento debería discontinuarse (ver *Posología y Modo de Administración*).

Interacciones:

Cuando se administra SIBELIUM® concomitantemente con alcohol, hipnóticos o tranquilizantes, puede producirse sedación excesiva.

No se contraindica el uso de SIBELIUM® en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con β -bloqueantes.

La farmacocinética de flunarizina no estuvo afectada por el topiramato. Durante la co-administración de SIBELIUM® con 50 mg de topiramato cada 12 horas, se observó un aumento del 16% en la exposición sistémica a flunarizina en pacientes con migraña en comparación con un aumento del 14% en pacientes tratados sólo con flunarizina. La farmacocinética del topiramato en estado estacionario no estuvo afectada por la flunarizina.

La administración crónica de flunarizina no afectó la disposición de la fenitoína, carbamazepina, valproato o fenobarbital. Las concentraciones plasmáticas de flunarizina fueron por lo general más bajas en pacientes con epilepsia que tomaron estos medicamentos antiepilépticos (AEDs) en comparación con los sujetos sanos a los que se les suministraron dosis similares. La unión a las proteínas plasmáticas de carbamazepina, valproato y fenitoína no está afectada por la co-administración con flunarizina.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo

La seguridad del uso de SIBELIUM® durante el embarazo no ha sido establecida.

Un estudio realizado en animales no indicó efectos directos o indirectos con respecto a reproducción, desarrollo embrionario o fetal, curso de la gestación o desarrollo peri y post-natal.

Lactancia

Se debe evitar la lactancia en mujeres que toman SIBELIUM®. Estudios en perros lactantes han demostrado que SIBELIUM® se excreta por la leche y que la

concentración en ésta es mayor que en el plasma. No se cuenta con datos disponibles con respecto a excreción en leche materna en humanos.

Efectos sobre la Capacidad de Operar Maquinarias y/o Conducir:

Dado que puede aparecer somnolencia, especialmente al comienzo del tratamiento, se deberá tener precaución durante actividades tales como conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas.

REACCIONES ADVERSAS

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son acontecimientos adversos que se consideran razonablemente asociados con el uso de clorhidrato de flunarizina en base a la evaluación completa de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede determinar fehacientemente una relación causal con clorhidrato de flunarizina en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Datos de ensayos clínicos

Datos de estudios doble ciego, controlados con placebo – reacciones adversas informadas con $\geq 1\%$ de incidencia

La seguridad de SIBELIUM® (5 a 10 mg/día) se evaluó en 500 pacientes (de los cuales, a 247 se los trató con SIBELIUM®, y a 253 se les administró placebo) que participaron en dos ensayos clínicos paralelos, doble ciego, controlados con placebo, uno en el tratamiento de la migraña y el otro en el tratamiento del vértigo.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas registradas por el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SIBELIUM® en estos ensayos.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas por el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SIBELIUM® en 2 ensayos clínicos tipo doble ciego controlados con placebo de SIBELIUM®

Clasificación de órganos y sistemas	SIBELIUM® (5-10 mg) (n = 247)	Placebo (n=253)
Reacción adversa	%	%
Infecciones e infestaciones		
Rinitis	4,0	1,6
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento del apetito	4,0	2,0
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	4,5	0,8
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	9,3	1,2

Tabla 1. Reacciones adversas informadas por el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SIBELIUM[®] en 2 ensayos clínicos tipo doble ciego controlados con placebo de SIBELIUM[®]

Clasificación de órganos y sistemas Reacción adversa	SIBELIUM[®] (5-10 mg) (n = 247) %	Placebo (n=253) %
Trastornos gastrointestinales Constipación	2,4	0,4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Mialgia	2,4	0,8
Trastornos del sistema reproductor y de la mama Menstruación irregular Dolor mamario	2,8 1,2	1,2 0,4
Estudios complementarios Aumento de peso	11,3	2,8

Datos controlados con comparador activo: reacciones adversas al medicamento presentadas con una incidencia del $\geq 1\%$

Se seleccionaron dos ensayos controlados con comparador activo de tipo doble ciego para determinar la incidencia de las reacciones adversas. En estos dos estudios, se trataron 476 pacientes con 10 mg/día de SIBELIUM[®], uno en el tratamiento de la migraña y el otro en el tratamiento del vértigo o la migraña.

En la tabla 2 se muestran las reacciones adversas presentadas por el $\geq 1\%$ de pacientes tratados con SIBELIUM[®] en estos ensayos clínicos que no aparecen en la Tabla 1.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas por el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SIBELIUM[®] en 2 ensayos clínicos tipo doble ciego con comparador activo de SIBELIUM[®]

Clasificación de órganos y sistemas Reacción adversa	SIBELIUM[®] (10 mg/día) (n=476) %
Trastornos gastrointestinales Malestar estomacal	2,3
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración Fatiga	2,9

Datos controlados con placebo y comparador activo: reacciones adversas reportadas con una incidencia $< 1\%$

En la tabla 3 se muestran las reacciones adversas presentadas en $< 1\%$ de los pacientes tratados con SIBELIUM[®] en alguno de los dos conjuntos de datos clínicos.

Tabla 3. Reacciones adversas informadas por <1% de los pacientes tratados con SIBELIUM® en los ensayos controlados con comparador o con placebo

Trastornos psiquiátricos

Síntoma depresivo
Trastorno del sueño
Apatía

Trastornos del sistema nervioso

Tortícolis
Tinitus
Letargo
Parestesias
Aletargamiento
Inquietud
Coordinación anómala
Desorientación

Trastornos cardíacos

Palpitaciones

Trastornos gastrointestinales

Obstrucción intestinal
Trastorno gastrointestinal
Boca seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Espasmos musculares
Fasciculaciones musculares

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Oligomenorrea
Menorragia
Hipertrofia mamaria
Trastornos de la menstruación
Libido disminuida

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Edema generalizado
Astenia
Edema periférico

Datos Posteriores a la Comercialización:

Los eventos adversos primero identificados como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con SIBELIUM® se incluyen en la Tabla 4.

En esta tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100
Raros	≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raros	<1/10.000, incluyendo informes aislados
No conocido	la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a las tasas de notificación espontánea.

Tabla 4. Reacciones Adversas de la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con SIBELIUM® por Categoría de Frecuencia Calculada de los Porcentajes de Informe Espontáneo		
Clasificación por sistemas y órganos	Término preferido (TP)	Estimado de Frecuencia de Categoría desde Tasas de Reporte Espontáneo
Trastornos del Sistema Inmune	Hipersensibilidad	<i>Muy raro</i>
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio Ansiedad	<i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i>
Trastornos del Sistema Nervioso	Acatisia Bradiquinesia Rigidez de rueda dentada Disquinesia Temblor esencial Trastorno extrapiramidal Parkinsonismo Alteración de la marcha Sedación Temblor	<i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i>
Trastornos Vasculares	Hipotensión Enrojecimiento	<i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i>
Trastornos Gastrointestinales	Dispepsia Náuseas Vómito	<i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i>
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel	Angioedema Urticaria Prurito Rash Eritema	<i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i> <i>Muy raro</i>
Trastorno musculoesquelético y del tejido conectivo	Rigidez Muscular	<i>Muy raro</i>
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Galactorrea	<i>Muy raro</i>

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

En estudios preclínicos únicamente se han observado efectos sobre el SNC (e.j. sedación, salivación, ataxia) tras una exposición considerada suficientemente en exceso respecto a la exposición máxima humana, indicando poca relevancia en el uso clínico.

SOBREDOSIS

Síntomas y signos: Sobre la base de las propiedades farmacológicas de la droga, se puede esperar que se produzca sedación y astenia. Se han reportado unos pocos casos de sobredosis aguda (hasta 600 mg en una sola toma), los síntomas observados fueron sedación, agitación y taquicardia.

Tratamiento: No existe un antídoto específico. Si se considera necesario puede administrarse carbón activado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

En Uruguay: Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Tel.: 1722

En Paraguay: Centro Nacional de Toxicología del Centro de Emergencias Médicas del M.S.P. y B.S. – Av. Gral. Máximo Santos entre Herminio Giménez y Teodoro S. Mongelós – Teléfonos: (021) 220-418; (021) 204-800 (interno 1011).

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.

PRESENTACIONES

SIBELIUM[®] 5 mg comprimidos, se presenta en estuches conteniendo 20 comprimidos.

BOLIVIA:

Importado y Distribuido por: SCHMIDTS PHARMA S.R.L.,
Av. Mariscal Santa Cruz esquina Yanacocha, Ed. Hansa 6° piso, La Paz, Bolivia.
Reg. Far. Gabriela Ayala M.
Venta bajo receta médica.
Registro Sanitario N°: II-35124/2012

PARAGUAY:

Importado y Distribuido por VICENTE SCAVONE & CIA.,
Pastora Céspedes y Don Vicente Scavone, San Lorenzo, Paraguay.
Director Técnico: Q.F. María Belén Vega M. Reg. Prof. N° 5051
Venta bajo receta.
Registro Sanitario N°: 17084-01-EF

URUGUAY:

Representante: JOHNSON & JOHNSON DE URUGUAY S.A.,
Av. Italia 7519, Piso 3, Montevideo. Tel.: 29015171 Reg. Imp. 651. Ley 15443.
D.T.Q.F. Andrea Bonatti.
Control médico recomendado.
Registro MSP N°: 43080

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico (Bolivia, Paraguay y Uruguay): infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono:

Bolivia: 800 100 990
Paraguay: 00980 0521 0040
Uruguay: 000 405 296638

Fecha de última revisión: Basado en CCDS del 20 de Mayo de 2016.