

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sibelium 5 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de Sibelium contiene hidrocloreuro de flunarizina equivalente a 5 mg de flunarizina

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de Sibelium contiene 68,11 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son blancos, circulares, planos, biselados y con el anagrama Sibelium en una de las caras

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la migraña en pacientes adultos con ataques severos y frecuentes, que no respondan adecuadamente a otros tratamientos y/o en los cuales éstos causen efectos secundarios inaceptables.

Tratamiento sintomático del vértigo vestibular en adultos, debido a alteraciones funcionales diagnosticadas del sistema vestibular.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Profilaxis de la migraña:

##### *Dosis inicial:*

##### *Adultos*

El tratamiento se inicia con 10 mg de flunarizina diarios (por la noche) en pacientes adultos de 18 a 64 años. Si durante el tratamiento se observa depresión, reacciones extrapiramidales o cualquier otra reacción adversa, se suspenderá el mismo (ver secciones 4.4 y 4.8). Si después de 2 meses de tratamiento inicial no se observa ninguna mejoría significativa, se considerará que el paciente no responde al tratamiento y éste deberá suspenderse.

##### *Pacientes de edad avanzada*

El tratamiento se inicia con 5 mg de flunarizina diarios por la noche en pacientes de edad avanzada de 65 años o mayores.

Si durante el tratamiento se observa depresión, reacciones extrapiramidales o cualquier otra reacción adversa, se suspenderá el mismo (ver secciones 4.4 y 4.8). Si después de 2 meses de tratamiento inicial no se observa ninguna mejoría significativa, se considerará que el paciente no responde al tratamiento y éste deberá suspenderse.

*Tratamiento de mantenimiento en adultos y en pacientes de edad avanzada:*

Si el paciente responde satisfactoriamente y se necesita tratamiento de mantenimiento, la pauta de dosificación diaria se cambiará, administrándose la dosis inicial en ciclos semanales de 5 días de tratamiento y 2 días de descanso. Incluso cuando el tratamiento de mantenimiento profiláctico sea satisfactorio y bien tolerado, éste debe interrumpirse después de 6 meses y se reiniciará únicamente en caso de recaída.

#### Vértigo:

*Dosis inicial:*

##### *Adultos*

El tratamiento se inicia con 10 mg diarios de flunarizina (por la noche) en pacientes adultos de 18 a 64 años. El tratamiento no se prolongará más del tiempo requerido para alcanzar el control de los síntomas, lo que generalmente ocurre antes de los dos meses.

Sin embargo, si tras un mes de tratamiento en el vértigo crónico, o tras dos meses de tratamiento en el vértigo recurrente, no se observa ninguna mejoría, se considerará que el paciente no responde al tratamiento y éste deberá suspenderse.

##### *Pacientes de edad avanzada*

El tratamiento se inicia con 5 mg de flunarizina diarios por la noche en pacientes de edad avanzada de 65 años o mayores. El tratamiento no se prolongará más del tiempo requerido para alcanzar el control de los síntomas, lo que generalmente ocurre antes de los dos meses.

Sin embargo, si tras un mes de tratamiento en el vértigo crónico, o tras 2 meses de tratamiento en el vértigo recurrente, no se observa ninguna mejoría, se considerará que el paciente no responde al tratamiento y éste deberá suspenderse.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de flunarizina en pacientes pediátricos.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Flunarizina está contraindicada en pacientes con trastorno depresivo o con antecedentes de depresión recurrente (ver secciones 4.4 y 4.8).

Flunarizina está contraindicada en pacientes con síntomas preexistentes de enfermedad de Parkinson u otros trastornos extrapiramidales (ver secciones 4.4 y 4.8).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Flunarizina puede provocar un aumento de los síntomas extrapiramidales y depresivos, y desarrollar parkinsonismo, especialmente en pacientes de edad avanzada. En consecuencia, debe utilizarse con precaución en estos pacientes

La dosis recomendada no debe ser excedida. Los pacientes deben ser controlados en intervalos regulares, especialmente durante el tratamiento de mantenimiento, de forma que los síntomas extrapiramidales o depresivos puedan detectarse pronto y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

En raras ocasiones se puede producir un aumento progresivo de la fatiga durante el tratamiento con flunarizina. En este caso, se debe suspender el tratamiento.

Si durante el tratamiento de mantenimiento los efectos terapéuticos disminuyen, también se suspenderá el tratamiento (para la duración del tratamiento, ver sección 4.2)

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se puede producir una excesiva sedación cuando se tome alcohol, hipnóticos o tranquilizantes de manera simultánea con flunarizina.

Sibelium no está contraindicado en pacientes que utilicen betabloqueantes.

La farmacocinética de flunarizina no se vio afectada por la administración de topiramato.

Después de dosis repetidas en pacientes con migraña, la exposición sistémica de flunarizina aumentó un 14%. Cuando flunarizina fue co-administrada con topiramato, 50 mg cada 12 horas, las dosis repetidas provocaron un incremento del 16% en la exposición sistémica a flunarizina. La farmacocinética de topiramato en el estado de equilibrio no se vio afectada por la administración de flunarizina.

La administración crónica de flunarizina no afectó a la disponibilidad de fenitoína, carbamazepina, valproato, o fenobarbital. En pacientes con epilepsia en tratamiento con fármacos antiepilépticos, por lo general las concentraciones plasmáticas de flunarizina fueron generalmente inferiores a las registradas en sujetos sanos a los que se les administraron dosis similares. La unión a proteínas plasmáticas de carbamazepina, valproato y fenitoína no se vio afectada por la coadministración de flunarizina.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos del uso de flunarizina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, desarrollo del parto o post parto.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de flunarizina durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si flunarizina se excreta en la leche materna.

Los estudios en animales han mostrado que flunarizina se excreta en la leche. Estudios en perros lactantes han demostrado que flunarizina se excreta en la leche y que su concentración en la leche es superior que su concentración en plasma.

No se debe recomendar la lactancia en mujeres que estén tomando flunarizina.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puesto que puede aparecer somnolencia, especialmente al comienzo del tratamiento, deberá tenerse precaución durante actividades tales como conducir o manejar maquinaria peligrosa.

#### 4.8. Reacciones adversas

La seguridad de flunarizina (5 a 10 mg/día) fue evaluada en 500 pacientes (247 pacientes tratados con flunarizina y 253 con placebo) que participaron en dos ensayos clínicos paralelos, controlados con placebo para el tratamiento del vértigo y la migraña, respectivamente, y en 476 pacientes tratados con flunarizina que participaron en dos ensayos clínicos controlados con un comparador activo para el tratamiento del vértigo y/o migraña.

En base a los datos en conjunto de seguridad obtenidos de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas (RAs) notificadas con más frecuencia (incidencia  $\geq 4\%$ ) fueron (incidencia expresada en %): aumento de peso (11%), somnolencia (9%), depresión (5%), aumento de apetito (4%) y rinitis (4%).

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas que han sido notificadas con el uso de flunarizina en los ensayos clínicos o durante la experiencia postcomercialización, incluyendo las reacciones adversas anteriormente mencionadas. Las categorías de frecuencia se proporcionan de acuerdo al siguiente criterio:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de órgano y sistema	Reacciones adversas Frecuencia			
	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	No conocidas
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Rinitis		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Aumento del apetito		
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Depresión; Insomnio	Síntoma depresivo; Trastorno del sueño; Apatía; Ansiedad	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Somnolencia	Coordinación anormal; Desorientación; Letargia; Parestesia; Inquietud; Acúfenos; Tortícolis; Debilidad	Acatisia; Bradiquinesia; Rigidez en rueda dentada; Discinesia; Temblor esencial; Trastorno extrapiramidal; Parkinsonismo;

				Trastorno en la marcha o en la forma de caminar; Sedación; Temblor
<b>Trastornos cardíacos</b>			Palpitaciones	
<b>Trastornos vasculares</b>			Hipotensión; Enrojecimiento	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Estreñimiento; Dolor abdominal en la parte superior; Náuseas	Obstrucción intestinal; Sequedad de boca; Trastorno gastrointestinal; Dispepsia, Vómito	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Hiperhidrosis; Urticaria; Exantema	Eritema; Angioedema; Prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Mialgia	Espasmos musculares; Contracciones musculares	Rigidez muscular
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		Menstruación irregular; Dolor en las mamas	Menorragia; Trastorno menstrual; Oligomenorrea; Hipertrofia de la mama; Disminución de la libido	Galactorrea
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga	Edema generalizado; Edema periférico; Astenia	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Aumento de transaminasas hepáticas
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de peso			

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

Se han comunicado casos de sobredosis aguda (ingesta de más de 600 mg en una misma toma) y los síntomas observados fueron sedación, agitación y taquicardia.

Debido a sus propiedades farmacológicas puede producir sedación y astenia.

El tratamiento de sobredosis aguda consiste en la administración de carbón activado. No se conoce ningún antídoto específico.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: preparados contra el vértigo, código ATC: N07CA 03

Flunarizina es un antagonista selectivo del calcio. Previene la sobrecarga celular del calcio reduciendo la entrada transmembrana excesiva de calcio. Flunarizina no tiene efecto en la contractilidad o en la conducción del corazón.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

El fármaco es bien absorbido, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 2-4 horas y el estado de equilibrio a las 5-6 semanas.

#### Absorción

Flunarizina se absorbe bien (> 80%) desde el tracto gastrointestinal, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 2-4 horas tras una dosis oral. Bajo condiciones de acidez gástrica reducida (pH gástrico más alto), la biodisponibilidad puede ser moderadamente más baja.

#### Distribución

La unión de flunarizina a las proteínas plasmáticas es > 99 %. Tiene un volumen de distribución elevado, de aproximadamente 78 l/kg en sujetos sanos y aproximadamente 207 l/kg en pacientes epilépticos, lo que indica una extensa distribución extravascular. El fármaco atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Las concentraciones cerebrales son aproximadamente 10 veces superiores a las plasmáticas.

#### Metabolismo o Biotransformación

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

#### Eliminación

Flunarizina se elimina principalmente como fármaco sin transformar y sus metabolitos se eliminan a través de las heces por la bilis. Dentro de las 24 a 48 horas después de la administración, aproximadamente del 3 al 5% de la dosis administrada de flunarizina se elimina por las heces como fármaco sin transformar y sus metabolitos, y < 1% se excreta como fármaco inalterado por la orina. Su semivida de eliminación terminal es muy variable, con un intervalo de 5 a 15 horas en la mayoría de los sujetos individuales después de una dosis única. Algunos pacientes muestran concentraciones plasmáticas detectables de flunarizina (> 0,5 ng/ml) durante un periodo de tiempo prolongado (hasta 30 días), posiblemente debido a la redistribución del fármaco desde otros tejidos.

#### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

##### *Dosis múltiples*

Las concentraciones plasmáticas de flunarizina alcanzan el estado de equilibrio después de aproximadamente 8 semanas de dosis múltiples, administradas una vez al día y son alrededor de 3 veces más altas que aquellas observadas después de una dosis única. Las concentraciones de flunarizina en el estado de equilibrio son proporcionales más allá del intervalo de dosis de 5 mg a 30 mg.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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, lo que indica que en la práctica clínica su relevancia es pequeña.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Los ingredientes inactivos son lactosa monohidrato, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, talco y estearato de magnesio.

### **6.2. Incompatibilidades**

Ninguna conocida.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister: Hoja de polivinilcloruro, hoja de aluminio.

Envases de 30 y 60 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**Esteve Pharmaceuticals, S.A.**

Passeig de la Zona Franca, 109

08038 Barcelona

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº Registro AEMPS: 55.352

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

19 de Enero de 1981

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2017