

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA.

FLUNARIZINA 10 mg

TABLETA

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene:

Flunarizina Diclorhidrato equivalente a Flunarizina 10 mg.

3. INFORMACION CLINICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Flunarizina se administra a pacientes adultos.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis inicial:

- Adultos de 18 a 64 años: 1 comprimido al día, preferiblemente en la noche
- Pacientes de edad avanzada de 65 años o mayores: 1/2 comprimido al día, preferiblemente en la noche.

No se debe exceder la dosis recomendada (Ver 3.4)

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

Tratamiento de mantenimiento:

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.

No se deben exceder la dosis recomendada.

Si el efecto terapéutico desaparece durante el tratamiento, se debe suspender el tratamiento con Flunarizina. (ver 3.4)

Niños y adolescentes

Como no hay datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de Flunarizina, este no debe suministrarse a niños y adolescentes.

Disfunción renal y hepática

Si la función renal o hepática está alterada, Flunarizina solo debe suministrarse después de una cuidadosa consideración del riesgo y beneficio por parte del médico.

Forma de administración

Oral.

Es mejor tomar los comprimidos con un poco de líquido después de la cena.

Duración de la administración

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.

3.3 CONTRAINDICACIONES

La Flunarizina está contraindicada

- En pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 5.1
- En pacientes con hipersensibilidad a la cinarizina
- En pacientes con trastorno depresivo o con antecedentes de depresión recurrente (ver secciones 3.4 y 3.8).
- En la fase aguda de un accidente cerebrovascular (lesión cerebral)
- En pacientes con síntomas preexistentes de enfermedad de Parkinson u otros trastornos extrapiramidales (ver secciones 3.4. y 3.8)

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La 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.

Advertencias sobre la lactosa:

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

3.5 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.

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.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

Los estudios de fertilidad en animales mostraron que la fertilidad masculina no se vio afectada hasta rangos de dosis tóxicas. Los datos de estudios de fertilidad en animales hembras mostraron una tasa de embarazo reducida y un aumento de peso promedio reducido en el rango de dosis tóxicas para la madre. (ver sección 4.3)

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. 4 de 7 No se debe recomendar la lactancia en mujeres que estén tomando flunarizina. La decisión de suspender la lactancia materna o continuar / interrumpir la terapia con flunarizina debe tomarse teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño y los beneficios de la terapia para la madre.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Dado que puede aparecer somnolencia, especialmente al comienzo del tratamiento, es necesario tener precaución durante la realización de actividades como conducir o manejar maquinaria peligrosa.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de Flunarizina fue evaluada en 247 pacientes tratados con flunarizina 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 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 post-comercialización, incluyendo las reacciones adversas anteriormente mencionadas. Las categorías de frecuencia se proporcionan de acuerdo con el siguiente criterio:

Se aplican las categorías de frecuencias según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia desconocida No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Rinitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Aumento del apetito

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio

Poco frecuentes: Síntoma depresivo; trastorno del sueño; apatía; ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Somnolencia

Poco frecuentes: Coordinación anormal; desorientación, letargia; parestesia; inquietud; acúfenos; torticollis; debilidad

No conocida: Acatisia; bradiquinesia; rigidez en la rueda dentada; discinesia; temblor esencial; trastorno extrapiramidal; parkinsonismo; trastorno en la marcha o en la forma de caminar; sedación; temblor.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Palpitaciones

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión; enrojecimiento

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento; dolor abdominal en la parte superior; náuseas

Poco frecuentes: Obstrucción intestinal; sequedad de boca; trastorno gastrointestinal; dispepsia; vómito

Trastornos hepatobiliares

No conocida: Aumento de transaminasas hepáticas

Enfermedades de la piel y del tejido celular subcutáneo

Poco frecuentes: Hiperhidrosis; Urticaria; Erupción

No conocida: Cutánea; angioedema; Picazón

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia

Poco frecuentes: Espasmos musculares; contracciones musculares

No conocida: Rigidez muscular

Trastornos del aparato reproductor y de mama

Frecuentes: Menstruación irregular, dolor en las mamas

Poco frecuentes: Menorragia; trastorno menstrual; oligomenorrea; hipertrofia de la mama; disminución de la libido.

No conocida: Galactorrea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga

Poco frecuentes: Edema generalizado; edema periférico; astenia

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: 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 directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi-aventis por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

3.9 SOBREDOSIS

Síntomas:

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.

Tratamiento:

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

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados contra la migraña, código ATC: N02C

La flunarizina previene la entrada excesiva de calcio en condiciones hipóxicas en las células musculares vasculares lisas y los eritrocitos. La flunarizina es, por lo tanto, un antagonista del calcio de la clase del "bloqueador de sobrecarga de calcio". La flunarizina tiene un efecto antivasoconstrictivo y provoca una mayor deformabilidad de los eritrocitos, lo que conduce a una mejora en las propiedades de flujo de la sangre. La flunarizina también tiene propiedades anticonvulsivas. La excitabilidad del órgano de equilibrio se reduce.

4.2 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

La 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.

Biotransformación

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

Eliminación

La 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.

Farmacocinética tras 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. En un solo estudio, se observó una vida media terminal media de 19 días después de dosis repetidas de 10 mg diarios.

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica / subcrónica

Se realizaron estudios de toxicidad crónica en ratas de más de 3, 6, 12 y 18 meses, en perros de 3 y 12 meses. En estudios de dosis altas, se observaron cambios en la encía del perro, malformaciones de los incisivos y cambios en el hígado y los pulmones en la rata.

Potencial mutagénico y tumorigénico

Los estudios de mutagenicidad adecuados no mostraron evidencia de efectos mutagénicos de la Flunarizina.

Los estudios a largo plazo en ratones y ratas no mostraron evidencia de propiedades tumorigénicas primarias de Flunarizina.

Fertilidad

Se realizaron estudios de fertilidad en ratas machos y hembras a dosis de 10, 40 y 160 mg / kg. Las hembras fueron tratadas durante 14 días antes de exponerse al grupo de control masculino y nuevamente hasta el apareamiento y durante el embarazo. Los animales machos fueron tratados durante más de 60 días antes de ser expuestos al grupo control femenino y nuevamente hasta el apareamiento. Los resultados muestran que la fertilidad masculina no se vio afectada hasta una dosis tóxica de 160 mg / kg / día (~ 800 veces la dosis humana sobre una base mg / kg suponiendo una dosis clínica de 0.2 mg / kg). Los

datos de fertilidad en animales hembras mostraron una tasa reducida de preñez (90% @ 10 mg / kg, 50% @ 40 mg / kg, 0% @ 160 mg / kg) y un aumento de peso promedio reducido (74 g @ 10 mg / kg, 29.7g @ 40 mg / kg) a una dosis tóxica para la madre de 40 mg / kg (~ 20 veces la dosis en humanos en mg / kg) y más.

Toxicidad reproductiva

La evidencia de una influencia en la fertilidad solo surgió en el rango de dosis tóxico para los animales progenitores (ratas). No se observaron efectos teratogénicos especiales en ratas o conejos. En el rango de dosis tóxicas para la madre, se observaron efectos embrioletales en conejos a partir de una dosis de 10 mg / kg de peso corporal y en ratas de 40 mg / kg de peso corporal.

Se encontraron efectos fetoletales y una tasa de supervivencia reducida de los animales jóvenes en ratas después de la administración de 40 mg / kg de peso corporal durante el embarazo tardío y la lactancia. Las bajas concentraciones de flunarizina (metabolito) pasan a través de la placenta al embrión / feto. Se han detectado altas concentraciones de leche materna en perros.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Lactosa Monohidrato
Almidón de maíz
Estearato de magnesio
Dióxido de silicio coloidal
Celulosa microcristalina
Povidona K-30
Croscarmelosa sódica

5.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

5.3 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

No aplica.

6. FABRICANTE Y TITULAR

Fabricado por: FAREVA VILLA RICA S.A.S. - Colombia
Titular: Sanofi-Aventis del Perú S.A.

7. REVISIÓN LOCAL

Versión 2
Julio/2020