

SIBELIUM®

dicloridrato de flunarizina

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos em embalagem com 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 10 mg de flunarizina.

Excipientes: lactose, amido, hipromelose, polissorbato 20, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

A melhora dos sintomas pode ser observada progressivamente, com o decorrer do tratamento.

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de Validade

Ao adquirir o medicamento, verifique na embalagem externa se ele obedece ao prazo de validade. Não tome medicamento vencido. Pode ser perigoso para sua saúde.

Gravidez e lactação

Não se aconselha o uso de SIBELIUM® durante a gravidez e amamentação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações Adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

- Congestão nasal ou corrimento nasal;
- Aumento do apetite, aumento do peso do corpo;
- Sintomas de depressão, dificuldade para dormir ou permanecer dormindo, ansiedade, apatia;
- Sonolência, preguiça ou calma incomum, desorientação, formigamento (alfinetadas ou agulhadas), sentir os membros do corpo, nervosismo, zumbido no ouvido, tremor e anormalidades na coordenação motora ou movimentos involuntários dos músculos, incluindo lentidão, rigidez e solavancos dos membros ou do pescoço que podem resultar em movimento incomum e postura involuntária.
- Consciência incomum dos batimentos cardíacos;
- Náusea, boca seca, prisão de ventre, dor abdominal, barriga ou estômago;
- Suor excessivo, vermelhidão da pele
- Dor muscular, estremelecimento muscular;
- Dor nas mamas, aumento das mamas, saída de secreção pelos mamilos;

- Menstruação irregular, fluxo menstrual intenso incomum, perda do desejo sexual;
- Sensação de fraqueza generalizada ou perda de energia, suor nas pernas, pés ou em outras partes do corpo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Sibelium® não deve ser tomado junto com bebidas alcoólicas.

Contra-indicações e Precauções

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

No início do tratamento, deve-se tomar cuidado ao dirigir veículos e operar máquinas, caso ocorra sonolência

Não tome **Sibelium®** se você apresentar hipersensibilidade (alergia) ao dicloridrato de flunarizina aos excipientes da formulação.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A flunarizina é um antagonista seletivo do cálcio. A flunarizina previne a sobrecarga de cálcio celular através da redução do influxo excessivo de cálcio pela membrana celular. A flunarizina não afeta a contratilidade ou condução cardíaca.

Propriedades farmacocinéticas

A flunarizina é bem absorvida atingindo o pico da concentração plasmática dentro de 24 horas e o estado de equilíbrio em 5-6 semanas.

Absorção

A flunarizina é bem absorvida (>80%) a partir do trato gastrointestinal, atingindo o pico da concentração plasmática dentro de 2 a 4 horas após dose oral. Sob condições de redução da acidez gástrica (pH gástrico alto), a biodisponibilidade pode ser levemente alterada.

Distribuição

A flunarizina liga-se >99% às proteínas plasmáticas. A flunarizina possui um alto volume de distribuição de aproximadamente 78 L/Kg em indivíduos saudáveis e aproximadamente 207 L/Kg em pacientes epiléticos indicando extensiva distribuição no tecido extra-vascular. O fármaco atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica, a concentração no cérebro é aproximadamente 10 vezes maior do que a plasmática.

Metabolismo

A flunarizina é metabolizada no fígado em pelo menos 15 metabólitos. A primeira série de reações químicas é no CYP2D6.

Eliminação

A flunarizina é primariamente eliminada como droga não metabolizada ou como seus metabólitos através das fezes via bile. Dentro de 24 a 48 horas após a administração, aproximadamente 3% a 5% da dose da flunarizina administrada é eliminada através das fezes como droga não metabolizada e seus metabólitos e menos de <1% é excretado inalterado na urina. Sua meia-vida é variável de 5 a 15 horas na maioria dos indivíduos após dose única. Alguns indivíduos demonstram concentrações plasmática de flunarizina mensuráveis (>0,5 ng/mL) por um período prolongado (mais de 30 dias) possibilitando a redistribuição do fármaco a partir de outros tecidos.

Doses múltiplas

A concentração plasmática de flunarizina atinge o estado de equilíbrio após aproximadamente 8 semanas de regime múltiplo de doses únicas e cerca de 3 vezes maior do que a observada após dose única. O estado de equilíbrio da concentração de flunarizina é proporcional a variação da dose de 5 mg a 30 mg.

INDICAÇÕES

Profilaxia da enxaqueca clássica (com aura) ou comum (sem aura).

Tratamento sintomático dos distúrbios do equilíbrio causados por distúrbios funcionais do sistema vestibular.

CONTRA-INDICAÇÕES

Sibelium® é contra-indicado em casos de hipersensibilidade ao dicloridrato de flunarizina ou aos excipientes da formulação.

Depressões e antecedentes de sintomas extrapiramidais ou parkinsonismo.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Atenção: este medicamento contém Açúcar (amido), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Este tratamento pode provocar sintomas depressivos ou extrapiramidais e revelar um parkinsonismo, especialmente em pacientes predispostos, como os pacientes idosos. Assim, **Sibelium®** deve ser prescrito com cuidado a tais pacientes.

Em raros casos, a fadiga pode aumentar progressivamente no decorrer do tratamento: neste caso, o tratamento deve ser interrompido. A dose recomendada não deve ser ultrapassada. Os pacientes devem ser vistos a intervalos regulares, especialmente durante o tratamento de manutenção. Assim os sintomas depressivos extrapiramidais podem ser detectados precocemente e neste caso o tratamento interrompido. Se, durante o tratamento de manutenção, os efeitos terapêuticos diminuírem, o tratamento deve ser interrompido.

Gravidez

A segurança de **Sibelium®** para uso em mulheres grávidas não está estabelecido.

A avaliação de estudos em animais não indica efeitos nocivos diretos ou indiretos relacionados à reprodução, desenvolvimento do embrião ou do feto, curso da gestação ou desenvolvimento peri- e pós- natal.

Lactação

Estudos realizados em cães mostraram que **Sibelium®** é excretado no leite, sendo a concentração no leite maior que no plasma. Apesar de não se ter dados sobre a excreção da flunarizina no leite materno, o uso do **Sibelium®** deve ser evitado durante a lactação.

Ação sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Desde que sonolência pode ocorrer, especialmente no início do tratamento com **Sibelium®**, cuidados devem ser tomados durante atividades tais como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sibelium® pode potencializar os efeitos do álcool e dos depressores do SNC, especialmente no início do tratamento. Não há contra-indicação do seu uso concomitante com beta-bloqueadores.

A farmacocinética da flunarizina não foi afetada pelo topiramato.

Durante a co-administração de **Sibelium® com 50 mg de topiramato a cada 12 horas**, foi observado aumento de 16% da exposição sistêmica a flunarizina em pacientes com enxaqueca comparável com 14% de aumento em pacientes tratados com flunarizina isolada. O estado de equilíbrio farmacocinético do topiramato não foi afetado pela flunarizina.

Administração crônica da flunarizina não afetou a disposição da fenitoína, carbamazepina, valproato ou fenobarbital. A concentração plasmática da flunarizina foi geralmente menor em pacientes com epilepsia que tomam medicamento anti-epiléticos (AEDs) quando comparado com indivíduos saudáveis que tomaram doses similares. A ligação às proteínas

plasmáticas da carbamazepina, valproato e fenitoína não foram afetadas pela co-administração com a flunarizina.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

Dados de estudos duplo-cegos placebo controlado- Reações adversas relatadas com incidência $\geq 1\%$

A segurança de **Sibelium® (5 a 10 mg/dia)** foi avaliada em 500 indivíduos (dos quais 247 foram tratados com Sibelium® e 253 com placebo) que participaram em dois estudos clínicos duplo-cegos placebo controlado paralelo, um no tratamento da enxaqueca e/ou no tratamento da vertigem.

Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **Sibelium®** nestes estudos clínicos estão demonstradas na tabela 1.

Tabela 1. Reações Adversas ao Medicamento relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com Sibelium® em 2 estudos duplo cegos paralelos placebo controlados

Sistemas/Classe de órgãos Reação Adversa	Sibelium® (5-10 mg) (n=247) %	Placebo (n=253) %
Infecções e Infestações		
Rinite	4.0	1.6
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Aumento do apetite	4.0	2.0
Distúrbios psiquiátricos		
Depressão	4.5	0.8
Distúrbios do sistema nervoso		
Sonolência	9.3	1.2
Distúrbios gastrintestinais		
Constipação	2.4	0.4
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conectivo		
Mialgia	2.4	0.8
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas		
Menstruação irregular	2.8	1.2
Dor nas mamas	1.2	0.4
Investigações		
Aumento de peso	11.3	2.8

Dados controlados de comparador ativo- Reações Adversas ao Medicamento relatada com incidência $\geq 1\%$.

Dois estudos clínicos duplo-cegos controlados com comparador ativo foram selecionados para determinar a incidência de RAMs. Nestes dois estudos, 476 indivíduos foram tratados com 10mg/dia de Sibelium®, um em tratamento para enxaqueca e outro para o tratamento da vertigem ou enxaqueca.

RAMs relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com Sibelium® observadas em estudos clínicos controlados com comparador ativo não listados na tabela 1 estão mencionados na tabela 2.

Tabela 2. Reações Adversas ao Medicamento relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com Sibelium® em 2 estudos duplo-cegos controlados por comparador ativo

Sistemas/Classes de órgão Reações Adversas	Sibelium® (10 mg/dia) (n=476) %
Distúrbios gastrintestinais	
Desconforto estomacal	2.3
Distúrbios gerais e condição do local da aplicação	
Fadiga	2.9

**Dados de estudos controlados com placebo ou comparador ativo-
Reações Adversas relatadas com incidência $<1\%$.**

RAMs adicionais que ocorreram em $<1\%$ dos indivíduos tratados com Sibelium® em nenhum dos estudos clínicos mencionados estão listados na tabela 3.

Tabela 3. Reações adversas ao medicamento relatadas por <1% dos indivíduos tratados tanto em estudos clínicos controlados por placebo ou pelo comparador

Distúrbios psiquiátricos
Sintomas depressivos
Distúrbios do sono
Apatia
Distúrbios do sistema nervoso
Torcicolo
Tinido
Letargia
Parestesia
Fadiga
Nervosismo
Anormalidade na coordenação
Desorientação
Distúrbios cardíacos
Palpitações
Distúrbios gastrintestinais
Obstrução intestinal
Distúrbios gastrintestinais
Boca seca
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Hiperidrose
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conectivo
Espasmo muscular
Rigidez muscular
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas
Oligomenorréia
Menorragia
Hipertrofia das mamas
Distúrbios menstruais
Diminuição da libido
Distúrbios gerais e condições do local da administração
Edema generalizado
Astenia
Edema periférico

Dados pós-comercialização

Primeiros eventos adversos identificados como RAMs durante o período de pós-comercialização com Sibelium® foram incluídos na tabela 4. As freqüência dos eventos adversos seguem as seguintes convenções:

Muito comum	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Incomum	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muito raro

<1/10.000, incluindo relatos isolados

Na tabela 4, as RAMs estão apresentadas por categoria da frequência baseada nas taxas de relatos espontâneos.

Tabela 4. Reações Adversas ao Medicamento identificadas durante a experiência de pós- comercialização com Sibelium por categoria da frequência estimadas a partir de taxas de relatos espontâneos

Distúrbios psiquiátricos	Insônia Ansiedade	Muito raro Muito raro
Distúrbios do sistema nervoso	Acatisia Bradicinesia Rigidez da roda denteada Discinesia Tremor essencial Distúrbio extrapiramidal Parkinsonismo Sedação Tremor	Muito raro Muito raro Muito raro Muito raro Muito raro Muito raro Muito raro Muito raro Muito raro
Distúrbios gastrintestinais	Náusea	Muito raro
Distúrbios músculo esquelético ou do tecido conectivo	Rigidez muscular	Muito raro
Distúrbio da pele e do tecido subcutâneo	Eritema	Muito raro
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	Galactorréia	Muito raro

POSOLOGIA

a) Profilaxia da enxaqueca :

Tratamento inicial : Iniciar o tratamento com 1 comprimido de 10 mg/dia, ao deitar, para pacientes com menos de 65 anos e com 1/2 comprimido (5 mg) para pacientes com mais de 65 anos de idade. Se durante o tratamento sintomas

depressivos, extrapiramidais ou outras reações adversas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido. Se após 2 meses de tratamento não se observar melhora significativa o tratamento também deve ser interrompido.

Tratamento de manutenção: Se o paciente responder satisfatoriamente e um tratamento de manutenção for necessário, a dose deve ser reduzida da seguinte forma: o paciente tomará a mesma dose diária durante 5 dias por semana e fará um intervalo durante 2 dias seguidos, sem tomar o medicamento. Mesmo que o tratamento profilático de manutenção tenha sido eficaz e bem tolerado, ele deve ser interrompido após 6 meses e reiniciado somente se houver recaída.

Tratamento de vertigem: A dose será a mesma do tratamento da enxaqueca, mas a dose do tratamento inicial deve ser reduzida assim que os sintomas forem controlados, o que em geral ocorre em menos de 2 meses. Se, no entanto, nenhuma melhora significativa for observada após 1 mês de tratamento de vertigem crônica ou 2 meses de tratamento de vertigem paroxística, a terapêutica deve ser interrompida.

SUPERDOSE

Com base nas propriedades farmacológicas do medicamento, sedação e astenia podem ocorrer. Poucos casos de superdosagem aguda (mais de 600 mg em 1 só tomada) foram relatados e os sintomas observados foram : sedação, agitação e taquicardia.

Como não há antídoto específico, o tratamento da superdosagem consiste em medidas de suporte como lavagem gástrica, provocação de vômito e administração de carvão ativado.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS-1.1236.0019

Resp. Tec. Farm.: Marcos R Pereira - CRF-SP - no.12304

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ-51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Lote, Data de fabricação e Validade: Vide Cartucho.

