

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010619
Разрешение №	86/147176-6439
Одобрение №	20-12-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флунаризин Актавис 5 mg твърди капсули
Flunarizin Actavis 5 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 5,9 mg флунаризинов дихидрохлорид (flunarizine dihydrochloride), еквивалентен на 5 mg флунаризин (flunarizine).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 21,60 mg пшенично нишесте и оцветители E122 и E151.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърди, цилиндрични желатинови капсули, с розово тяло и светлосиво капаче

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- За профилактика на класическа (с аура) или обикновена (без аура) мигрена, при пациенти с тежки и чести пристъпи, при които не е постигнат добър терапевтичен ефект от други видове лечение или те са довели до нежелани реакции.
- Симптоматично лечение на световъртеж от вестибуларен произход (при диагностицирано функционално разстройство на вестибуларния апарат).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на мигренозни пристъпи

Начална доза

- при пациенти на възраст < 65 години: 10 mg (2 капсули) еднократно дневно в часовете преди сън;
- при пациенти на възраст > 65 години: 5 mg (1 капсула) еднократно дневно в часовете преди сън.

При поява на нежелани реакции в хода на лечението, особено депресия и екстрапирамидни нарушения, лечението трябва да бъде прекратено.

Ако след лечение в продължение на 2 месеца не е налице значимо подобрение, лечението също трябва да бъде преустановено.



Поддържащо лечение

Поддържащото лечение се провежда с постепенно понижаване на дозата, както следва: в продължение на 5 последователни дни се приема обичайната доза, последвани от 2 дни без прием на продукта.

Продължителността на профилактичния курс е приблизително 6 месеца, като след този период лечението трябва да бъде възобновено само при подновяване на пристъпите.

Лечение на състояния, съпроводжани от световъртеж

Начална доза

- при пациенти на възраст < 65 години: 10 mg (2 капсули) еднократно дневно в часовете преди сън;
- при пациенти на възраст > 65 години: 5 mg (1 капсула) еднократно дневно в часовете преди сън.

Началното лечение продължава до овладяване на симптомите, което обикновено настъпва след прием с продължителност < 2 месеца.

В случаите при които след приложение в продължение на 30 дни при хронично вертиго или 60 дни при пароксизмален световъртеж, не се наблюдава клинично релевантно подобрение лечението трябва да бъде преустановено.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти от 6 до 17 години – профилактика на мигрена

- Препоръчителната доза е 5 mg веднъж дневно (през нощта).
- Дозата може да се повиши до 10 mg дневно при пациенти с тегло над 40 kg, ако се налага.

Ако по време на лечението възникнат симптоми на депресия или други неприемливи нежелани реакции, приемът трябва да бъде преустановен (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако 3 месеца след първоначалното лечение не се наблюдава значително подобрение, се счита, че пациентът не се повлиява от лекарствения продукт и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчителната максимална продължителност на лечението е 6 месеца.

Педиатрични пациенти на 5 години и по-малки - профилактика на мигрена

Безопасността и ефикасността на Флунаризин Актавис за профилактика на мигрена при педиатрични пациенти на възраст на 5 години и по-малки не са установени.

Педиатрични пациенти на 17 години и по-малки- световъртеж

Безопасността и ефикасността на Флунаризин Актавис за лечение на световъртеж при педиатрични пациенти не са установени.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Пациенти с депресивно заболяване или с рекурентна депресия (вж. точки 4.4 и 4.8);
- Пациенти със симптоми на болестта на Паркинсон или други екстрапирамидни нарушения (вж. точки 4.4 и 4.8);



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В хода на лечението с флунаризин могат да се развият екстрапирамидни и депресивни симптоми или клинично да се прояви паркинсонизъм, особено при пациенти в старческа възраст (над 65 години). При тези пациенти е необходимо флунаризин да се прилага с повишено внимание.

Препоръчителната доза не трябва да се надвишава. Необходим е редовен контрол на пациентите, особено по време на поддържащата терапия, за да се диагностицира своевременно появата на екстрапирамидни или депресивни симптоми и при необходимост лечението да бъде прекратено.

В редки случаи по време на лечение с флунаризин може да се наблюдава прогресивно нарастваща умора. При тези ситуации е необходимо преустановяване на терапията.

Ако по време на поддържащото лечение терапевтичният ефект отслабва лечението също трябва да се прекрати.

Помощни вещества

Пшенично нишесте

Пшеничното нишесте в този лекарствен продукт съдържа съвсем малки количества глютен (счита се че не съдържа глютен) и е много малко вероятно да предизвика проблеми при пациенти с цъолиакия. Една твърда капсула съдържа не повече от 2,16 микрограма глютен. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цъолиакия) не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Оцветители E122 и E151

Оцветителите E122 и E151, които влизат в състава на желатиновата капсула могат да причинят алергични реакции.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При едновременното приложение на флунаризин с алкохол, хипнотици или транквилизанти е възможно да се наблюдава прекомерна седация.

Флунаризин не е противопоказан при пациенти, приемащи бета-блокери.

Фармакокинетиката на флунаризин не се повлиява от топирамат. При пациенти с мигрена след многократно приложение системната експозиция на флунаризин се повишава с 14%. При едновременно прилагане на флунаризин с 50 mg топирамат на всеки 12 часа многократното приложение води до повишаване на системната експозиция на флунаризин с 16%. Steady-state на топирамат не се повлиява от флунаризин.

Продължителното приложение на флунаризин не повлиява фармакокинетиката на фенитоин, карбамазепин, валпроат и фенобарбитал. При болни с епилепсия, приемащи антиепилептични лекарствени продукти плазмените концентрации на флунаризин са по-ниски в сравнение със здрави доброволци, приемали флунаризин в същите дози. Степента на свързване с плазмените протеини на карбамазепин, валпроат и фенитоин не се повлиява при едновременен прием с флунаризин.



4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни от прилагането на флунаризин при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие.

Като предпазна мярка се препоръчва прилагането на продукта да се избягва по време на бременност.

Кърмене

Кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с флунаризин.

Не е известно дали флунаризин се отделя в млякото при хора. Изследвания върху животни показват, че флунаризин се екскретира в майчиното мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението е възможно да се появи сънливост, поради което се изисква повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Безопасността от прилагането на флунаризин е оценена в две плацебо-контролирани клинични проучвания (включващи 247 пациента с вертиго и мигрена) и две сравнителни проучвания (при 476 пациента с вертиго и/или мигрена). Обобщеният анализ показва, че най-често ($\geq 4\%$) се наблюдават следните нежелани реакции: повишаване на теглото (11%), сомнолентност (9%), депресия (5%), повишен апетит (4%) и ринити (4%).

В таблицата са отразени нежеланите реакции, установени след прилагането на флунаризин по време на клинични проучвания и от пост-маркетинговия опит. Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота, както следва: много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$; много редки $< 1/10\,000$; с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

	Нежелани реакции			
	Честота			
	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	С неизвестна честота
Система Орган Клас				
Инфекции и инфестации		Ринит		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишен апетит		



Система Орган Клас	Нежелани реакции			
	Честота			
	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до < $1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до < $1/100$)	С неизвестна честота
Психични нарушения		Депресия; Инсомния	Депресивни симптоми; Нарушения на съня; Апатия; Раздразнителност	
Нарушения на нервната система		Сомнолентност	Нарушена координация; Дезориентация; Летаргия; Парестезии; Безпокойство; Инертност; Тинитус; Тортиколис	Акатизия; Брадикинезия; Ригидност тип „зъбчато колело“; Дискинезия; Есенциален тремор; Екстрапирамидни нарушения; Паркинсонизъм; Нарушения на походката; Седация; Тремор
Сърдечни нарушения			Палпитации	
Съдови нарушения			Хипотония, зачервяване	
Стомашно-чревни нарушения		Констипация; Болка в горната част на корема; Гадене	Интестинални обструкции; Сухота в устата; Гастроинтестинални нарушения; Диспепсия; Повръщане	
Хепатобилиарни нарушения				Повишени чернодробни трансаминази
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хиперхидроза; Уртикария; Обрив	Еритема; Ангиедем; Сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	Мускулни спазми; Потрепвания на мускулите	Ригидност на мускулите



Система Орган Клас	Нежелани реакции			
	Честота			
	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100)	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Нередовна менструация; Болка в гърдата	Менорагия; Менструални нарушения; Олигоменорея; Хипертрофия на гърдите; Понижено либидо	Галакторея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Генерализирани отоци; Периферни отоци; Астения	
Изследвания	Повишено тегло			

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Симптоми

Предвид фармакологичните свойства на лекарственото вещество може да се очаква появата на седативен ефект и астения. При остро предозиране (след еднократен прием на доза до 600 mg) са наблюдавани седация, възбуда и тахикардия.

Лечение

Лечението на острото предозиране включва прием на медицински въглен, предизвикване на повръщане, стомашна промивка и прилагане на симптоматични средства.

Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Продукти за лечение на вертиго.
АТС код - N07CA03



Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Флунаризин е производно на дифенилпиперазина и се отнася към групата на калциевите антагонисти. Той е цереброваскуларен и периферен вазодилатор с пряко миотропно действие.

Флунаризин действа селективно при състояния на хипоксия. Блокира навлизането на калция в клетките, в случаите, когато инфлуксът на калций е значително увеличен. При нормални условия оказва много слабо влияние върху калциевата хомеостаза. Този негов ефект предпазва от възникване на свръхнатоварване с калций на различни тъкани при състояния като ексцесивна исхемия и хипоксия.

Подобрява микроциркулацията чрез повишаване пластичността на еритроцитите.

Не оказва влияние върху артериалното налягане, контрактилитета и проводимостта на сърцето. Флунаризин оказва антивазоконстрикторен ефект, който се изразява в инхибиране на контракцията на съдовата гладка мускулатура, но не въздейства върху мускулния тонус на кръвоносните съдове.

Притежава антихистаминна и антисеротонинова активност. Има избирателно действие върху вестибуларния апарат с изразен антиеметичен ефект.

Поради продължително си действие може да се прилага еднократно дневно.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорален прием се резорбира добре в гастро-интестиналния тракт - приблизително 80% от приетата доза. Максимални плазмени концентрации се достигат между 2^{ра} и 4^{та} час след приема. Състояние на „steady state“ се постига след 5-6 седмичен прием.

При условия на намалена стомашна киселинност (увеличени стойности на pH в стомаха) бионаличността може да е умерено по-ниска.

Плазмените концентрации на флунаризин достигат стационарно състояние след близо 8 седмици многократно дозиране веднъж дневно и са около 3 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани след еднократно дозиране. Стационарните концентрации на флунаризин са пропорционални при дози в границата 5 mg - 30 mg.

Разпределение

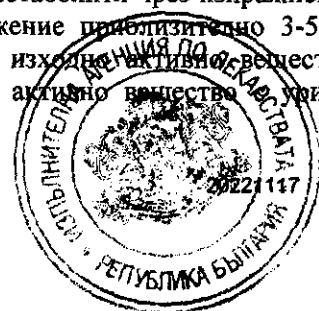
Свързва се в 99% с плазмените протеини. Има голям обем на разпределение, който е приблизително 78 l/kg при здрави пациенти и приблизително 207 l/kg при пациенти с епилепсия, което е показателно за значителното разпределение в извънсъдовите тъкани. Лекарственият продукт бързо преминава през кръвно-мозъчната бариера, концентрациите в мозъка са приблизително 10 пъти по-високи от тези в плазмата.

Биотрансформация

Метаболизира се почти напълно в черния дроб до минимум 15 метаболита. Основният метаболитен път е посредством CYP2D6.

Елиминиране

Флунаризин се отделя предимно като изходно активно вещество и метаболити чрез изпражненията посредством жлъчката. В рамките на 24 до 48 часа след приложение приблизително 3-5% от приложената доза флунаризин се отделят с изпражненията като изходно активно вещество и метаболити, а по-малко от 1% се екскретират като непроменено активно вещество в урината.



Терминалният му полуживот е силно променлив и варира от 5 до 15 часа при повечето пациенти след еднократна доза. При някои пациенти се наблюдават измерими плазмени концентрации на флунаризин ($>0,5$ ng/ml) за продължителен период от време (до 30 дни), което най-вероятно се дължи на преразпределението на лекарственото вещество от други тъкани. Плазменият полуживот е дълъг - приблизително 18 дни.

Фармакокинетичните показатели не се променят при продължително лечение (10 mg дневно в продължение на 8 седмици). Максимален терапевтичен ефект се получава след няколко седмично лечение. Флунаризин не се подлага на хемодиализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклинични ефекти върху централната нервна система (напр. седация, саливация, атаксия) са наблюдавани само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-високи от максималната експозиция при хора, което показва малка значимост по отношение на клиничната употреба.

Флунаризин е тестван в голям брой неклинични проучвания за безопасност, сред които: токсичност при еднократна доза след перорално (мишки, плъхове [възрастни и млади], морски свинчета), интраперитонеално (мишки, плъхове), подкожно (мишки, плъхове), интравенозно (мишки, плъхове) и интраартериално (плъхове) приложение; перорална токсичност при повтаряща се доза до 12 месеца при кучета и 18 месеца при плъхове и интравенозна токсичност до 3 месеца при кучета и 1 месец при плъхове; репродуктивни проучвания с перорални дози, изследващи фертилността и общата репродуктивност при плъхове, тератогенността и ембриотоксичността при плъхове и зайци, както и пери- и постнаталното развитие при плъхове. Мутагенността е изследвана в голям брой проучвания, сред които: проучвания за *in vitro* и/или генни мутации върху салмонела тифимурнум (*Salmonella typhimurium*) и в тест за рецесивни летални мутации, свързани с пола, върху винени мушици (*Drosophila melanogaster*); поручвания *in vitro* за хромозомна аберация на човешки лимфоцити, *in vivo* микронуклеус тест (с микроядра) и тест за доминантни летални мутации върху мишки. Карциногенността е изследвана при мишки и плъхове след перорално приложение извършвано приживе. Резултатите от изследвания за токсичност при еднократна доза (мишки-LD50 приблизително 343- 1935 mg/kg) сочат широка граница на безопасност в сравнение с максималната терапевтична доза за хора на база mg/kg (приблизително 0,2 mg/kg за пациент с тегло 50 kg). Резултатите от изследвания за перорална токсичност при повтаряща се доза върху плъхове и кучета показва известни клинични ефекти, които може да бъдат свързани с преувеличен фармакологичен ефект, но те като цяло се наблюдават при дози, значително надвишаващи (около 400 пъти максималната терапевтична доза за хора на база mg/kg) границата на фармакотерапевтичната доза, което показва малка значимост по отношение на клиничната употреба. В проучванията на репродуктивността не са наблюдавани ефекти върху фертилността, нито тератогенност. При много високи дози (около 150-400 пъти максималната терапевтична доза за хора на база mg/kg) феталната токсичност е вторична след майчината токсичност. Флунаризин не е мутагенен и не се счита за основен карциноген. Само при токсични нива на дозата при мишки (около 50-100 пъти максималната терапевтична доза за хора на база mg/kg) се наблюдават слаби ефекти под влияние на пролактина върху развитието на млечната жлеза и туморогенеза.

При *in vivo* модел, анестезирано морско свинче, флунаризин с обща доза 9,87 mg/kg интравенозно (около 50 пъти максималната терапевтична доза за хора на база mg/kg) не повлиява QTc интервалите и ЕКГ морфологията.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Колоиден, безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Пшенично нишесте
Глицин
Талк
Желатинова капсула (съдържа оцветители E171, E172, E122, E151, E131)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 капсули в блистер.
По 2 блистера в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9
1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20010619

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10.03.1989 г.

N004



Дата на последно подновяване: 28.07.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

