

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Регистрационен №	20100133
Регистрационен №	BG/MAL/MP-50713
Дата на издаване	11-06-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СИБЕЛИУМ 5 mg таблетки
SIBELIUM 5 mg tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5,9 mg флунаризинов хидрохлорид (*flunarizine hydrochloride*), еквивалентен на 5 mg флунаризин (*flunarizine*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) т.е. практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение.

5 mg таблетки - бели, продълговати таблетки с надпис "J-C" от едната страна и "FL5" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на класическа (с аура) или обикновена (без аура) мигрена при пациенти с тежки и чести пристъпи, които не са се повлияли добре от други видове лечение и/или другите видове лечение са причинили неприемливи нежелани реакции.

Симптоматично лечение на вестибуларен световъртеж, в резултат на установено функционално нарушение на вестибуларния апарат.

4.2 Дозировка и начин на приложение

(Вж. също точка 4.4)

Възрастни и пациенти в старческа възраст (18 години и по-възрастни)

Профилактика на мигрена

Начална доза:

Лечението започва с 10 mg дневно (вечер) за пациенти на възраст от 18 до 64 години и 5 mg дневно за пациенти в старческа възраст на 65 години и по-възрастни.

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

Ако 2 месеца след първоначалното лечение не се наблюдава значително подобрение, се счита, че пациентът не се повлиява от лекарствения продукт и лечението трябва да се спрے.



Поддържащо лечение:

Ако пациентът се повлиява добре от лекарствения продукт и ако е необходимо поддържащо лечение, схемата на дозиране трябва да се промени, така че всяка седмица той/тя да приема същата дневна доза в продължение на 5 дни, последвани от 2 дни без прием на лекарствения продукт.

Дори при добри резултати и поносимост, профилактичното поддържащо лечение трябва да бъде преустановено след 6 месеца и подновено само при подновяване на пристъпите.

Световъртеж

Прилага се същата дневна доза както при мигрена, но началното лечение не трябва да продължава след изчезване на симптомите, за което обикновено са необходими по-малко от 2 месеца.

Ако обаче не се наблюдава значително подобрение след едномесечно лечение за хроничен световъртеж или двумесечно за пароксизмален световъртеж, се приема че пациентът не се повлиява от лекарствения продукт и прилагането му трябва да бъде преустановено.

Специални популации

Педиатрични пациенти (от 6 до 17 години) – профилактика на мигрена

- Препоръчаната доза е 5 mg веднъж дневно (през нощта).
- Дозата може да се увеличи 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. точка 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 спре.

Препоръчаната максимална продължителност на лечението е 6 месеца.

Педиатрични пациенти (на 5 години и по-малки) – профилактика на мигрена

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

4.3 Противопоказания

Сибелиум е противопоказан при пациенти с история на депресивно заболяване или с анамнеза за рецидивираща депресия. (вж. точки 4.4 и 4.8)

Сибелиум е противопоказан при пациенти с вече съществуващи симптоми на паркинсонизъм или други екстрапирамидни смущения (вж. точки 4.4 и 4.8).

Сибелиум е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество и/или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сибелиум може да засили екстрапирамидните и депресивни симптоми и да открий паркинсонизъм, особено при пациенти в старческа възраст. Ето защо при такива пациенти е необходимо повишено внимание.



В редки случаи умората може да се засили прогресивно по време на лечението със Сибелиум. В тези случаи терапията трябва да се прекрати.

Препоръчаната доза не трябва да се превишава. Пациентите трябва да бъдат редовно проследявани, особено по време на поддържащото лечение, с оглед на ранното откриване на екстрапирамидни или депресивни симптоми и съответно спиране на терапията.

Ако по време на поддържащото лечение намалеят терапевтичните ефекти, лечението също трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.2).

Сибелиум съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При едновременно приемане на Сибелиум и алкохол, хипнотици или транквилизанти може да се наблюдава прекомерно седиране.

Сибелиум не е противопоказан при пациенти, приемащи бетаблокери.

Фармакокинетиката на флунаризин не се повлиява от топирамат. При едновременно приложение на Сибелиум и топирамат 50 mg на всеки 12 часа се наблюдава увеличение от 16% на системната експозиция на флунаризин при пациенти с мигрена, в сравнение с увеличението от 14% при пациенти, лекувани само с флунаризин. Фармакокинетиката на топирамат в стационарно състояние не се повлиява от флунаризин.

Продължителното приложение на флунаризин не оказва влияние върху диспозицията на фенитоин, карбамазепин, валпроат или фенобарбитал. Плазмените концентрации на флунаризин основно са по-ниски при пациенти с епилепсия, лекувани с тези антиепилептични средства, отколкото при здрави пациенти, приемащи подобни дози. Свързването на карбамазепин, валпроат и фенитоин с плазмени протеини не се повлиява при едновременното им приложение с флунаризин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Сибелиум при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/фетално развитие, протичането на бременността или развитието след раждането.

Кърмене

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение със Сибелиум.

Проучванията при животни показват, че флунаризин се екскретира в млякото и концентрацията в млякото е по-висока от тази в плазмата. Не е известно дали флунаризин се екскретира в човешката кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като е възможно да се появи сънливост, особено в началото на лечението, е необходимо повишено внимание при изпълнението на дейности като шофиране и работа с опасни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



В тази точка са представени нежеланите лекарствени реакции. Нежеланите лекарствени реакции са нежелани събития, които въз основа на извършена цялостна оценка на наличната информация за нежелани събития се считат за основателно свързани с употребата на флунаризин хидрохлорид. В отделни случаи не може да се установи надеждна причинно-следствена връзка с флунаризин хидрохлорид. Освен това, тъй като клиничните изпитвания се провеждат при най-различни условия, честотата на възникване на нежелани лекарствени реакции, наблюдавана при клиничните изпитвания на един лекарствен продукт, не може директно да се сравняват с честотата на възникване в клиничните изпитвания на друг лекарствен продукт и може да не отразяват честотата на възникване, наблюдавана в клиничната практика.

Безопасността на Сибелиум е оценена при 247 пациенти, лекувани с флунаризин, които са взели участие в две плацебо-контролирани клинични проучвания и 476 пациенти, лекувани с флунаризин, които са взели участие в две контролирани с компаратор клинични проучвания за лечение на световъртеж и/или мигрена. Въз основа на обобщените данни за безопасност от тези проучвания най-често съобщаваните (честота $\geq 4\%$) нежелани лекарствени реакции (НЛР) са (% честота): повишено тегло (11%); сънливост (9%); депресия (5%); повишен апетит (4%) и ринит (4%).

Освен горепосочените НЛР, таблицата по-долу показва НЛР съобщени по време на клинични проучвания и от постмаркетингов опит при употребата на флунаризин. Честотите са посочени в съответствие със следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции			
	Категория честота			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1000 до < 1/100)	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Ринит		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишен апетит		
Психични нарушения		Депресия, безсъние	Депресивен симптом, нарушен сън, апатия, тревожност	
Нарушения на нервната система		Сънливост	Абнормна координация, дезориентация, летаргия, парестезия, безпокойство, вялост, тинитус, тортиколис	Акатизия, брадикинезия, ригидност от типа „зъбчато колело“, дискинезия, есенциален тремор, екстрапирамидно разстройство, паркинсонизъм, нарушения на походката, седация, тремор
Сърдечни нарушения			Палпитации	
Съдови нарушения			Хипотония, зачервяване	
Стомашно-чревни нарушения		Запек, болка в горната част на корема, гадене	Чревна обструкция, сухота в устата, стомашно-чревно разстройство, диспепсия, повръщане	
Хепатобилиарни нарушения				Повишени чернодробни трансминази
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хиперхидроза, уртикария, обрив	Еритем, ангиоедем, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	Мускулни спазми, мускулни крампи	Мускулна ригидност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Нередовна менструация, болки в гърдата	Менорагия, нарушен менструален цикъл, олигоменорея; хипертрофия на гърдата, намалено либидо	Галакторея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Генерализиран едем, периферен едем, 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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Предвид фармакологичните свойства на лекарствения продукт може да се очаква появата на седативен ефект и астения. Описани са няколко случая на остро предозиране (до 600 mg при еднократен прием), при което са наблюдавани симптоми на седация, възбудимост и тахикардия.

Лечение

Няма специфичен антидот. Може да се приложи активен въглен, ако се реши, че е целесъобразно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: антивертиго средства

АТС код: N07C A03

5.1 Фармакодинамични свойства

Флунаризин е селективен калциев антагонист. Той предотвратява свръхнатрупването на калций в клетката, като намалява прекомерното трансмембранно преминаване на калций. Флунаризин не оказва влияние върху контрактилитета и проводимостта на сърцето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лекарството се резорбира добре, като достига пикови плазмени нива в рамките на 2-4 часа и стационарно състояние след 5-6 седмици.

Флунаризин се резорбира добре (>80%) от стомашно-чревния тракт, като достига максимални плазмени концентрации в рамките на 2-4 часа след перорално приложение. 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 коцентрациите, наблюдавани след еднократно дозиране. Стационарните концентрации на флунаризин са пропорционални при дози в границата 5 mg–30 mg.

Разпределение

Флунаризин е >99% свързан с плазмени 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 извънсдовите тъкани. Лекарственият продукт бързо преминава през кръвно-мозъчната бариера, концентрациите в мозъка са приблизително 10 пъти по-високи от тези в плазмата.



Биотрансформация

Флунаризин се метаболизира в черния дроб до минимум 15 метаболита. Основният метаболитен път е CYP2D6.

Елиминиране

Флунаризин се отделя предимно като изходно активно вещество и метаболити с 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 с урината. Неговото крайно време на полуживот е силно променливо и варира от 5 до 15 часа при повечето пациенти след еднократна доза. При някои пациенти се наблюдават измерими плазмени концентрации на флунаризин ($>0,5 \text{ ng/ml}$) за продължителен период от време (до 30 дни), което най-вероятно се дължи на преразпределението на лекарствения продукт от други тъкани.

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-големи 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 тифимуриум (*Salmonella typhimurium*) и в тест за рецесивни летални мутации, свързани с пола, върху винени мушици (*Drosophila melanogaster*); проучвания *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 960-1896 mg/kg; плъхове-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

Лактоза монохидрат
царевично нишесте
хипромелоза 2910 15mPa.s
полисорбат 20
микрокристална целулоза
кроскармелоза натрий
силициев диоксид, колоиден безводен
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се пази от светлина.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка картонена опаковка съдържа един блистер с 20 бели, продълговати таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
1000 Ljubljana
Словения
тел.: +359 2 489 94 00
e-mail: JJSAFETY@its.jnj.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100133



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

Дата на първо разрешаване: 01 март 2010

Дата на последно подновяване: 03 февруари 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2020

