

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIBELIUM 5 mg capsules, hard  
СИБЕЛИУМ 5 mg капсули, твърди

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5426, 17.07.2009
Състав	38/15.06.09

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди.

### 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)

- Профилактика на мигрена

*Начална доза:*

Лечението започва с 10 mg дневно (вечер) за пациенти под 65 години и 5 mg дневно за пациенти над 65 години.

Ако по време на лечението възникнат депресия, екстрапирамидни или други нежелани лекарствени реакции, то трябва да бъде спряно.

Ако след двумесечно лечение не се наблюдава значително подобрене, се счита, че пациентът не се повлиява от медикамента и лечението също трябва да се спре.

*Поддържащо лечение:*

Ако пациентът се повлиява добре от медикамента и ако е необходима поддържаща терапия, дозата трябва да бъде намалена, така че всяка седмица той/тя да приема същата дневна доза в продължение на 5 дни, последвани от 2 дена без прием на медикамента.

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 подобрене след едномесечно лечение за хроничния световъртеж или двумесечно за пароксизмалния световъртеж, се приема че пациентът не се повлиява от медикамента и прилагането му трябва да бъде преустановено.

#### **4.3. Противопоказания**

Сибелиум е противопоказан при пациенти с история на депресивно заболяване, с вече съществуващи симптоми на паркинсонизъм или други екстрапирамидни смущения (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

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**

Лечението може да предизвика появата на екстрапирамидни и депресивни симптоми и паркинсонизъм, особено при по-възрастни пациенти, предразположени към тези състояния. Ето защо при такива пациенти е необходимо повишено внимание.

В редки случаи умората може да се засили по време на лечението със Сибелиум, това също изисква спиране на терапията.

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

Ако по време на поддържащото лечение намалее терапевтичните ефекти, лечението също трябва да бъде преустановено (за продължителността на лечението вж. точка 4.2. Дозировка и начин на приложение)

Капсулите съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Прекомерно седирание може да се наблюдава при едновременно приемане на Сибелиум и алкохол, хипнотици или транквилизанти.

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. Бременност и кърмене**

Безопасността на Сибелиум при хора по време на бременност не е установена. Анализът на опитите с животни не дава данни за директни или индиректни вредни въздействия по отношение



на възпроизвеждането, развитието на ембриона или плода, протичането на бременността или развитието преди или след раждането на плода.

Изследванията при кърмещи кучета доказват, че Сибелиум се отделя в млякото, при това в концентрации по-високи от плазмените.

Не съществуват данни за отделянето му в човешкото мляко. Поради това не се препоръчва кърмене по време на терапия със Сибелиум.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като е възможно да настъпи 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

*Данни от клинични проучвания*

*Данни от плацебо-контролирани, двойно слепи проучвания – нежелани лекарствени реакции, съобщени в  $\geq 1\%$  от случаите*

Безопасността на Сибелиум (5-10 mg дневно) е оценена при 500 пациенти (247 от които са лекувани със Сибелиум, а 253 – с плацебо), участвали в две плацебо-контролирани, двойно слепи паралелни клинични проучвания – едните за лечение на мигрена, а другите за лечение на световъртеж.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени от  $\geq 1\%$  от пациентите, лекувани със Сибелиум в тези проучвания, са изложени в Таблица 1.

**Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции, съобщени от  $\geq 1\%$  от пациентите на лечение със Сибелиум, в две двойно слепи, паралелни, плацебо-контролирани клинични проучвания на Сибелиум**

Системо-органен клас Нежелана реакция	СИБЕЛИУМ (5-10 mg) (пациенти=247) %	Плацебо (пациенти=253) %
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Ринит	4,0	1,6
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
Повишен апетит	4,0	2,0
<b>Психични нарушения</b>		
Депресия	4,5	0,8
<b>Нарушения на нервната система</b>		
Сънливост	9,3	1,2
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		
Запек	2,4	0,4
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		
Болки в мускулите (миалгия)	2,4	0,8
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>		
Нередовна менструация	2,8	1,2
Болки в гърдите	1,2	0,4
<b>Изследвания</b>		
Увеличено тегло	11,3	2,8



*Данни от активни сравнителни проучвания – нежелани лекарствени реакции, съобщени в  $\geq 1\%$  от случаите*

Две двойно слепи, активно контролирани проучвания бяха избрани за определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции. В тези две проучвания 476 пациенти бяха лекувани с 10 mg Сибелиум дневно – едните за лечение на мигрена, а другите за лечение на световъртеж или мигрена.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени от  $\geq 1\%$  от пациентите на лечение със Сибелиум, които са наблюдавани при активните сравнителни клинични проучвания, но не са споменати в Таблица 1, са изложени в Таблица 2.

**Table 2. Нежелани лекарствени реакции, съобщени от  $\geq 1\%$  от пациентите на лечение със Сибелиум, в две двойно слепи, активни сравнителни клинични проучвания на Сибелиум**

Системо-органен клас Нежелана реакция	СИБЕЛИУМ (10 mg дневно) (пациенти=476) %
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Стомашен дискомфорт	2,3
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Умора	2,9

*Данни от плацебо-контролирани и активни сравнителни проучвания – нежелани лекарствени реакции, съобщени в  $< 1\%$  от случаите*

Допълнителните нежелани лекарствени реакции, които са се появили при  $< 1\%$  от лекуваните със Сибелиум пациенти в двете гореспоменати клинични проучвания, са изложени в Таблица 3.

**Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции, съобщени от  $< 1\%$  от пациентите на лечение със Сибелиум, в плацебо- или сравнително-контролирани клинични проучвания**

**Психични нарушения**

Депресивни симптоми

Нарушения на съня

Апатия

**Нарушения на нервната система**

Крива шия (тортиколис)

Шум в ушите (тинитус)

Летаргия

Изтръпване на кожата (парестезия)

Мудност

Безпокойство

Нарушена координация

Дезориентация

**Сърдечни нарушения**

Сърцебиене (палпитации)

**Стомашно-чревни нарушения**

Чревна обструкция

Стомашно-чревно разстройство

Сухота в устата

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Прекомерно изпотяване (хиперхидроза)

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Мускулни спазми

Мускулни потрепвания

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**



Рядко настъпваща менструация (олигоменорея)  
 Обилна менструация (менорагия)  
 Хипертрофия на гърдата  
 Нередовна менструация  
 Намалено либидо

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Генерализиран оток  
 Обща слабост (астения)  
 Периферен оток

**Данни от постмаркетингови проучвания**

Нежеланите реакции, които първи са били посочени като нежелани лекарствени реакции по време на постмаркетингови проучвания на Сибелиум, са посочени в Таблицы 4 и 5. Във всяка таблица честотите са представени в съответствие със следната конвенция:

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  $< 1/1000$ )  
 Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), включително и изолирани доклади

В Таблица 4 нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота според честотата на спонтанно съобщаване, докато в Таблица 5 същите нежелани лекарствени реакции са класифицирани по честота според честотата на тяхната поява в клинични проучвания в случаите, когато са установени.

**Таблица 4. Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на постмаркетингови проучвания на Сибелиум, класифицирани по честота според честотата на спонтанно съобщаване**

<b>Психични нарушения</b>	Безсъние	<i>Много редки</i>
	Тревожност	<i>Много редки</i>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Акатизия	<i>Много редки</i>
	Брадиканезия	<i>Много редки</i>
	Ригидност тип „зъбчато колело“	<i>Много редки</i>
	Дискинезия	<i>Много редки</i>
	Есенциален тремор	<i>Много редки</i>
	Екстрапирамидно нарушение	<i>Много редки</i>
	Паркинсонизъм	<i>Много редки</i>
	Седация	<i>Много редки</i>
	Тремор	<i>Много редки</i>
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Гадене	<i>Много редки</i>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Мускулна ригидност	<i>Много редки</i>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Еритема	<i>Много редки</i>
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	Галакторея	<i>Много редки</i>



**Таблица 5. Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на постмаркетингови проучвания на Сибелиум, класифицирани по честота съгласно данните от клинични проучвания**

<b>Психични нарушения</b>	Безсъние	Чести
	Тревожност	Нечести
<b>Нарушения на нервната система</b>	Акатизия	С неизвестна честота
	Брадикинезия	С неизвестна честота
	Ригидност тип „зъбчато колело“	С неизвестна честота
	Дискинезия	С неизвестна честота
	Есенциален тремор	С неизвестна честота
	Екстрапирамидно нарушение	С неизвестна честота
	Паркинсонизъм	С неизвестна честота
	Седация	С неизвестна честота
	Тремор	С неизвестна честота
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Гадене	Чести
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Мускулна ригидност	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Еритема	С неизвестна честота
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	Галакторея	С неизвестна честота

#### 4.9. Предозиране

##### *Симптоми:*

Предвид фармакологичните свойства на медикамента 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. През първия час след поглъщането може да се направи стомашна промивка. При необходимост може да се приложи активен въглен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: антимигренозни средства  
АТС код: N07CA03

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

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

### *Абсорбция*

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 рН в стомаха) бионаличността може да е умерено по-ниска.

### *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 извънсъдовите тъкани. Лекарството бързо преминава през кръвно-мозъчната бариера, концентрациите в мозъка са приблизително 10 пъти по-високи от тези в плазмата.

### *Метаболизъм*

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

### *Елиминиране*

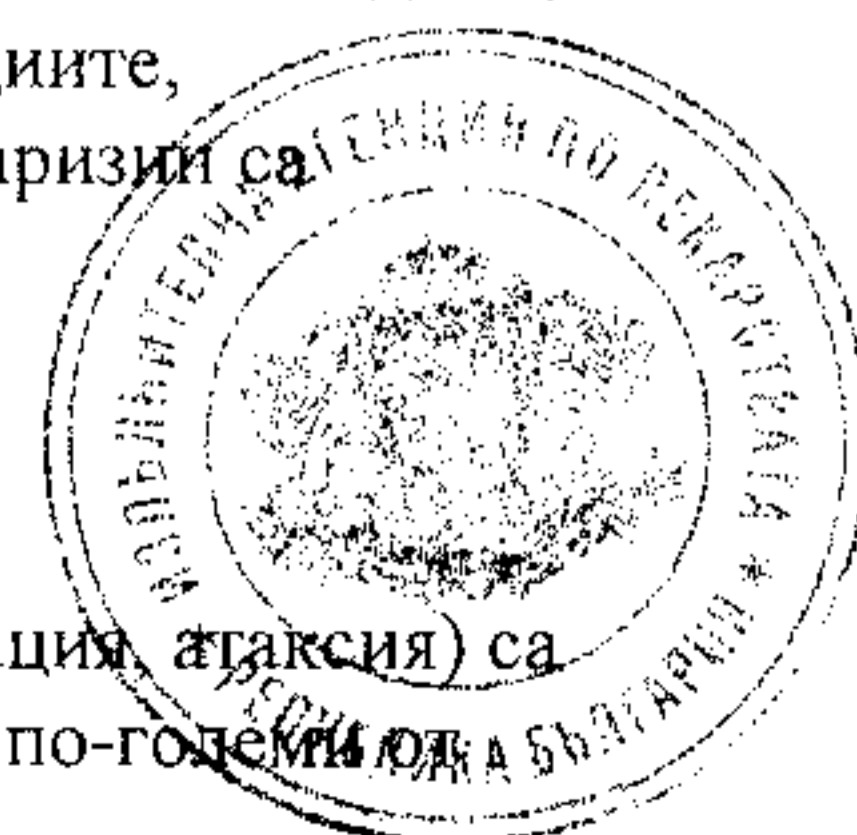
Флунаризин се отделя предимно като изходно лекарствено вещество и метаболити с изпражненията посредством жлъчката. В рамките на 24 до 48 часа след приложение приблизително 3-5% от приложената доза флунаризин се отделят с изпражненията като изходно лекарствено вещество и метаболити, а по-малко от 1% се екскретират като непроменено лекарствено 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 ng/mL) за продължителен период от време (до 30 дни), което най-вероятно се дължи на преразпределението на лекарството от други тъкани.

### *Многократни дози*

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.

## 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 голяма 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-LD<sub>50</sub> приблизително 960-1896 mg/kg; плъхове-LD<sub>50</sub> 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 тератогеничност. 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.

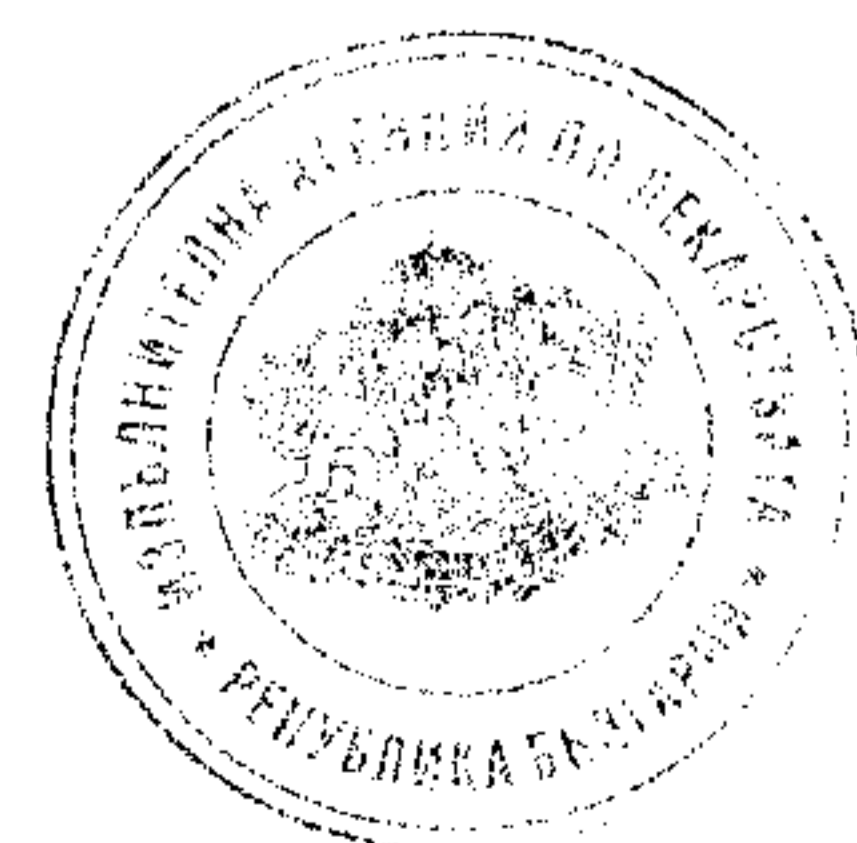
При *in vivo* модел, анестезирано морско свинче, флунаризин с обща доза 9.87 mg/kg интравенозно (около 50 пъти максималната терапевтична доза за хора на база mg/kg) не повлия QТс интервалите и ЕКГ морфологията.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

лактоза монохидрат  
царевично нишесте  
талк  
магнезиев стеарат  
силициев диоксид, колоиден безводен

Самата капсула съдържа:  
Еригрозин (Е127)  
жълт железен оксид (Е172)  
титанов диоксид (Е171)  
червен железен оксид (Е172)  
черен железен оксид (Е172)  
желатин.





**6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

**6.3. Срок на годност**

3 години.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25° С.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**6.5. Данни за опаковката**

Всяка картонена опаковка съдържа един блистер с 20 червено-сиви капсули.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният 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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20000854

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

Дата на първо разрешение: 28 декември 2000 г.

Дата на последно подновяване: 03 април 2006 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2009

