# GRADIENT POLIFARMA

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

*GRADIENT POLIFARMA 5 mg capsule rigide*

GRADIENT POLIFARMA 10 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*GRADIENT POLIFARMA 5 mg capsule rigide*

Una capsula rigida contiene: principio attivo: flunarizina dicloridrato 5,9 mg (pari a 5 mg di flunarizina base).

GRADIENT POLIFARMA 10 mg capsule rigide

Una capsula rigida contiene: principio attivo flunarizina dicloridrato 11,8 mg (pari a 10 mg di flunarizina base).

Eccipiente con effetto noto: lattosio
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

5 mg capsule rigide
10 mg capsule rigide

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Trattamento profilattico dell'emicrania con frequenti e gravi attacchi limitatamente ai pazienti che non hanno risposto ad altre terapie o nei quali tali terapie siano state causa di gravi effetti collaterali.

### 4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

**Terapia d'attacco**

Nei pazienti di età inferiore ai 65 anni, il trattamento va iniziato alla dose di 10 mg al giorno da assumere al momento di coricarsi; nei pazienti di età superiore ai 65 anni tale dosaggio va ridotto a 5 mg.
Se durante tale fase del trattamento compaiono depressione, segni extrapiramidali o altri gravi effetti collaterali, il trattamento deve essere interrotto.
Se dopo due mesi non si osservano significativi miglioramenti, i pazienti debbono essere considerati refrattari alla terapia e la somministrazione del farmaco deve essere interrotta.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

***Terapia di mantenimento***

Se il paziente risponde in maniera soddisfacente e se si ritiene necessaria una terapia di mantenimento, la dose giornaliera deve essere ridotta e somministrata a giorni alterni ovvero per 5 giorni consecutivi con interruzione di due giorni ogni settimana.
Anche se il trattamento profilattico risulta efficace e ben tollerato esso deve essere interrotto dopo sei mesi e può essere ripreso solo in caso di recidiva.

## 4.3. CONTROINDICAZIONI

La flunarizina è controindicata nei pazienti con malattia depressiva in atto o con una storia di depressione ricorrente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)
La flunarizina è controindicata nei pazienti, con pre-esistenti sintomi di malattia di Parkinson o altri disturbi extrapiramidali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 ).
La flunarizina è controindicata in pazienti con ipersensibilità nota alla flunarizina o ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nella composizione

## 4.4. AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DIIMPIEGO

La flunarizina può dar luogo a sintomi extrapiramidali e depressivi manifestando parkinsonismo, specialmente in pazienti anziani. Pertanto, deve essere usata con cautela in tali pazienti.
Si raccomanda di non superare le dosi consigliate. I pazienti devono essere controllati ad intervalli regolari, specie durante la terapia di mantenimento, per ricercare i primi segni extrapiramidali o depressivi in modo da interrompere tempestivamente il trattamento.

In rari casi l'affaticamento può aumentare progressivamente durante la terapia con flunarizina: in questo caso, la terapia deve essere interrotta.

L'eventuale perdita di efficacia del farmaco durante la fase di mantenimento richiede la sospensione della terapia (per la durata del trattamento vedere paragrafo 4.2 ).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Lattosio
Le capsule di flunarizina contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## 4.5. INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

La concomitante assunzione di alcol, ipnotici o tranquillanti con flunarizina, può causare una eccessiva sedazione.
La farmacocinetica di flunarizina non è modificata dal topiramato. In seguito a somministrazioni ripetute a pazienti emicranici, l'esposizione sistemica a flunarizina è aumentata del 14%. Quando flunarizina è somministrata in concomitanza con topiramato 50 mg ogni 12 ore, la somministrazione di dosi

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

ripetute ha determinato un aumento del 16% nell' esposizione sistemica alla flunarizina. La farmacocinetica di topiramato allo stato stazionario non è influenzata dalla flunarizina.
La somministrazione cronica di flunarizina non ha avuto effetti sulla disponibilità di fenitoina, carbamazepina, valproato o fenobarbitale. Le concentrazioni plasmatiche di flunarizina sono state generalmente più basse nei pazienti con epilessia che assumevano questi farmaci anti-epilettici (AEDs), in confronto a soggetti sani ai quali sono state somministrate dosi simili. Il legame alle proteine plasmatiche di carbamazepina, valproato e di fenitoina non è modificato dalla somministrazione concomitante di flunarizina.

## 4.6. FERTILITA', GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Gravidanza
Non vi sono dati sull'utilizzo di flunarizina nelle donne in gravidanza. Studi nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di flunarizina durante la gravidanza.

Allattamento
Non è noto se la flunarizina sia escreta nel latte umano. Studi nell'animale hanno mostrato l'escrezione di flunarizina nel latte materno.
La decisione di interrompere o meno l'allattamento o di continuare/interrompere la terapia con flunarizina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

## 4.7. EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Poiché può presentarsi sonnolenza, specialmente all' inizio del trattamento, ; si deve prestare cautela durante le attività quali guidare veicoli od operare con macchinari pericolosi.

## 4.8. EFFETTI INDESIDERATI

La sicurezza della flunarizina è stata valutata in 247 soggetti trattati con flunarizina che hanno partecipato a due studi clinici controllati con placebo nel trattamento delle vertigini e dell'emicrania, rispettivamente, ed in 476 soggetti trattati con flunarizina che hanno partecipato a due studi clinici controllati con farmaco di confronto nel trattamento di vertigini e/o emicrania. Sulla base dei dati di sicurezza raccolti da questi studi clinici, gli effetti indesiderati più comunemente riportati (incidenza ≥ 4%) sono stati (% di incidenza): aumento del peso (11%), sonnolenza (9%), depressione (5%), aumento dell'appetito (4%), e rinite (4%).

La tabella seguente elenca le ADR, incluse le reazioni avverse sopra citate, che sono state riportate con l'utilizzo di flunarizina sia negli studi clinici sia dopo la commercializzazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli effetti indesiderati sono elencati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione:
Molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 a <1/10); non comune (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

| | **Reazioni Avverse al Farmaco** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Classe di Frequenza** | | | |
| **Classificazione Sistemica Organica** | **Molto Comune (≥1/10)** | **Comune (≥1/100 a <1/10)** | **Non Comune (≥1/1.000 a <1/100)** | **Non Nota** |
| **Infezioni e Infestazioni** | | Rinite | | |
| **Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione** | | Aumento dell'Appetito | | |
| **Disturbi psichiatrici** | | Depressione; Insonnia | Sintomi Depressivi; Disturbi del Sonno; Ansia, Apatia | |
| **Patologie del Sistema Nervoso** | | Sonnolenza | Anomalie del coordinamento; Disorientamento, Letargia; Parestesia; Irrequietezza Indolenza; Tinnito; Torcicollo | Acatisia, Bradicinesia, Rigidità a ruota dentata; Discinesia; Tremore essenziale; Disturbi Extrapiramidali; Parkinsonismo; Sedazione; Tremore |
| **Patologie Cardiache** | | | Palpitazioni | |
| **Patologie Vascolari** | | | Ipotensione | |
| **Patologie epatobiliari** | | | | Aumento delle transaminas |

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | i epatiche |
| **Patologie Gastrointestinali** | | Stipsi; Disturbi allo stomaco; Nausea | Ostruzione intestinale; Secchezza della bocca; Disturbi gastrointestinali | |
| **Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo** | | | Iperidrosi | Eritema |
| **Patologie del sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo** | | Mialgia | Spasmi muscolari; Contrazioni muscolari | Rigidità muscolare |
| **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella** | | Irregolarità mestruali; Dolore alla mammella | Menorragia; Disturbi mestruali; Oligomenorrea, Ipertrofia della mammella; Diminuzione della libido | Galattorrea |
| **Patologie Sistemiche e condizioni relative alla sede di Somministrazione** | | Affaticamento | Edema Generalizzato; Edema Periferico; Astenia | |
| **Esami diagnostici** | Aumento di Peso | | | |

**Segnalazione delle reazione avverse sospette**
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

## 4.9. SOVRADOSAGGIO

Nei casi segnalatidi sovradosaggio acuto (fino a 600 mg in una sola assunzione) sono stati osservati sedazione, agitazione e tachicardia.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Il trattamento del sovradosaggio acuto consiste nella somministrazione di carbone, nell'induzione del vomito o lavanda gastrica e, nelle misure di supporto.
Non è noto un antidoto specifico.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1. PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

**CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA:** Preparati antivertigine
CODICE ATC: N07CA03.

La flunarizina è un derivato bifluorurato della cinnarizina con proprietà antiistaminiche e depressive sul SNC.
La flunarizina e' un calcioantagonista della classe IV del WHO; essa non ha effetti sulla contrattilità e sulla conduzione cardiaca.
La flunarizina possiede inoltre un'azione di tipo neurolettico che potrebbe essere la causa di certi effetti collaterali sul sistema nervoso centrale.

### 5.2. PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

In volontari sani, in seguito ad assunzione orale di una dose singola di Flunarizina il picco plasmatico viene raggiunto dopo 2-4 ore. Durante il trattamento cronico, per somministrazione di una dose giornaliera di 10 mg, le concentrazioni plasmatiche aumentano gradualmente, fino al raggiungimento della concentrazione stazionaria intorno alla 5ª-6ª settimana di assunzione del farmaco: allo steady-state i livelli plasmatici restano pressoché costanti in un range compreso fra 39 e 115 ng/ml.
I parametri farmacocinetici della Flunarizina sono caratterizzati da un ampio volume di distribuzione (volume apparente di distribuzione = 43,2 l/Kg in volontari sani) e dall'elevata distribuzione tissutale.
Infatti dai risultati delle sperimentazioni animali, e' emerso che le concentrazioni del farmaco in vari tessuti sono molto più elevate dei corrispondenti livelli plasmatici, soprattutto nel tessuto adiposo e nei muscoli scheletrici.
Circa lo 0,8% di Flunarizina è presente nel plasma allo stato libero, poiché si lega per il 90% alle proteine plasmatiche e per il 9% agli eritrociti.
Soltanto un'aliquota trascurabile del farmaco e' escreta immodificata con le urine. Dopo un esteso metabolismo epatico (dealchilazione - N-ossidativa, idrossilazione aromatica e glucoronidazione), la Flunarizina ed i suoi metaboliti sono escreti con le feci attraverso la bile.
Nell'uomo l'emivita di eliminazione terminale media e' di circa 18 gg.

### 5.3. DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

**Tossicità**

**Per somministrazione acuta**

DL50 Topo Swiss, per os: 815 mg/Kg

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

DL50 Topo Swiss, per ip: 174 mg/Kg
DL50 Ratto S.D., per os: 312 mg/Kg
DL50 Ratto S.D., per ip: 353 mg/Kg

**Per somministrazione prolungata**

Ratto S.D., per os (18 mesi) diminuzione di peso a 80 mg/Kg/die.
Cane Beagle, per os (12 mesi) nessuna alterazione a 20 mg/Kg/die.

**Tossicità fetale**

Assente (Ratte S.D., Coniglio N.Z.).

La flunarizina non presenta analogia chimica con composti riconosciuti come cancerogeni e cocancerogeni; nelle prove di somministrazione prolungata (ratto e cane) non si sono avute manifestazioni istologiche o rilevate attività biochimiche sospette.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Una capsula rigida contiene: Lattosio anidro - Amido di mais - Magnesio stearato.
Costituenti della capsula: Titanio biossido (E 171) - Gelatina.

### 6.2. INCOMPATIBILITA'

Non pertinente

### 6.3. PERIODO DI VALIDITA'

3 anni.

### 6.4. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Gradient Polifarma 5 mg: conservare a temperatura non superiore a 25°C.
Gradient Polifarma 10 mg: non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5. NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Astuccio contenente 50 capsule rigide in blisters di colore bianco latte.

### 6.6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

POLIFARMA S.p.A. – Viale dell'Arte, 69 - 00144 ROMA.

## 8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GRADIENT POLIFARMA 5 mg capsule rigide 50 capsule Cod. 024430023
GRADIENT POLIFARMA 10 mg capsule rigide 50 capsule Cod. 024430035

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GRADIENT POLIFARMA 5 mg 18.6.1981/ MAGGIO 2010
GRADIENT POLIFARMA 10 mg 21.7.1982/ MAGGIO 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*