

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUXARTEN 5 mg capsule rigide  
FLUXARTEN 10 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Fluxarten 5 mg capsule rigide*

Ogni capsula contiene 5,9 mg di flunarizina cloridrato (pari a 5 mg di flunarizina base).

*Fluxarten 10 mg capsule rigide*

Ogni capsula contiene 11,8 mg di flunarizina cloridrato (pari a 10 mg di flunarizina base).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento profilattico dell'emigrania 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 indesiderati.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Adulti

*Trattamento acuto*

Nei pazienti di età inferiore a 65 anni, il trattamento va iniziato alla dose di 10 mg al giorno (da assumere alla sera).

Se durante il trattamento compaiono depressione, segni extrapiramidali o altri eventi avversi inaccettabili, il trattamento deve essere interrotto.

Se dopo due mesi non si osservano significativi miglioramenti, il paziente deve essere considerato refrattario alla terapia e la somministrazione del farmaco deve essere interrotta.

*Terapia di mantenimento*

Se il paziente risponde in modo soddisfacente e se è necessaria una terapia di mantenimento, deve essere utilizzata la stessa dose giornaliera, ma in questo caso la somministrazione deve essere interrotta per due giorni consecutivi alla settimana (giorni senza farmaco), ad esempio il sabato e la domenica.

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.

##### Anziani

Nei pazienti di età superiore a 65 anni, il trattamento va iniziato alla dose di 5 mg al giorno (da assumere alla sera).

La flunarizina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

##### Bambini

Non è raccomandato l'uso nei bambini e nei neonati.

##### Insufficienza renale

Non sono disponibili dati.

##### Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati.

### **4.3 Controindicazioni**

La flunarizina è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla flunarizina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- malattia depressiva in atto o anamnesi positiva per depressione ricorrente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)
- pre-esistenti sintomi di malattia di Parkinson o di altri disturbi extrapiramidali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*Sintomi extrapiramidali e depressivi, parkinsonismo*

La flunarizina può causare sintomi extrapiramidali e depressivi ed evidenziare parkinsonismo, specialmente nei pazienti anziani. Pertanto in tali pazienti deve essere utilizzata con cautela.

Le dosi raccomandate non devono essere superate. I pazienti devono essere osservati ad intervalli regolari, specialmente durante la terapia di mantenimento, in modo che i sintomi extrapiramidali o depressivi possano essere rilevati precocemente e, se presenti, il trattamento possa essere interrotto (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

*Affaticamento*

In rari casi l'affaticamento può aumentare progressivamente durante la terapia con flunarizina. In questi casi, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

*Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

Lattosio

Le capsule di flunarizina contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Carmoisina (azorubina)

Il medicinale contiene carmoisina (azorubina) che può causare reazioni allergiche.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

*Alcol, ipnotici o tranquillanti*

La concomitante assunzione di flunarizina con alcol, ipnotici o tranquillanti può causare una eccessiva sedazione.

*Topiramato*

La farmacocinetica di flunarizina non è modificata dal topiramato. In seguito a ripetute dosi somministrate 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 ripetute ha dato luogo ad un aumento del 16% nella esposizione sistemica a flunarizina. La farmacocinetica di topiramato allo stato stazionario non è modificata dalla flunarizina.

*Altri farmaci anti-epilettici*

La somministrazione cronica di flunarizina non modifica la 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, 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 Fertilità, gravidanza e allattamento**

**Fertilità**

Non sono disponibili dati.

**Gravidanza**

Come misura precauzionale, è preferibile evitare di usare la flunarizina durante la 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.

#### **Allattamento**

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.

Non è noto se la flunarizina sia escreta nel latte umano. Studi nell'animale hanno mostrato l'escrezione di flunarizina nel latte materno.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Poiché può presentarsi sonnolenza, specialmente all'inizio del trattamento, si deve esercitare cautela durante le attività quali guidare veicoli od operare con macchinari pericolosi (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **Dati degli studi clinici e dati post-marketing**

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 aggregati di sicurezza da questi studi clinici, gli effetti indesiderati più comunemente riportati (incidenza  $\geq 4\%$ ) sono stati (% di incidenza): aumento del peso (11%), sonnolenza (9%), depressione (5%), aumento dell'appetito (4%), e rinite (4%).

I seguenti effetti indesiderati, inclusi quelli citati sopra, sono stati riportati con l'utilizzo di flunarizina sia negli studi clinici sia dopo la commercializzazione.

Gli effetti indesiderati sono elencati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune  $\geq 1/10$

Comune da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$

Non comune da  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$

Raro da  $\geq 1/10000$  a  $<1/1000$

Molto raro  $<1/10000$

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

##### *Infezioni ed infestazioni*

*Comune:* rinite

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Comune:* aumento dell'appetito

##### *Disturbi psichiatrici*

*Comune:* depressione, insonnia

*Non comune:* sintomi depressivi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) disturbi del sonno, ansia, apatia

##### *Patologie del sistema nervoso*

*Comune:* sonnolenza (vedere paragrafo 4.7)

*Non comune:* anomalie del coordinamento, disorientamento, letargia, parestesia, irrequietezza, mancanza di energia, tinnito, torcicollo

*Non nota:* acatisia, bradicinesia, segno della ruota dentata, discinesia, tremore essenziale, disturbi extrapiramidali, parkinsonismo, sedazione, tremore (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

##### *Patologie cardiache*

*Non comune:* palpitazioni

#### *Patologie vascolari*

*Non comune:* ipotensione

#### *Patologie gastrointestinali*

*Comune:* stipsi, disturbi allo stomaco, nausea

*Non comune:* ostruzione intestinale, secchezza della bocca, disturbi gastrointestinali

#### *Patologie epatobiliari*

*Non nota:* aumento delle transaminasi epatiche

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

*Non comune:* iperidrosi

*Non nota:* eritema

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

*Comune:* mialgia

*Non comune:* spasmi muscolari, contrazioni muscolari

*Non nota:* rigidità muscolare

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

*Comune:* irregolarità mestruali, dolore alla mammella

*Non comune:* menorragia, disturbi mestruali, oligomenorrea, ipertrofia della mammella, diminuzione della libido

*Non nota:* galattorrea

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

*Comune:* affaticamento (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

*Non comune:* edema generalizzato, edema periferico, astenia

#### *Esami diagnostici*

*Molto comune:* aumento del peso

#### **Segnalazione delle reazioni 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 nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### **Sintomi e segni**

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio acuto (fino a 600 mg in una sola assunzione) ed i sintomi osservati sono stati sedazione, agitazione e tachicardia.

##### **Trattamento**

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati anti-vertigine, codice ATC: N07CA03

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

La flunarizina è un derivato bifluorurato della cinnarizina con proprietà antistaminiche e depressive sul SNC. La flunarizina è un calcioantagonista della classe IV del WHO. 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 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

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 pressochè costanti in un *range* compreso fra 39 e 115 ng/ml.

#### Distribuzione

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. I risultati delle sperimentazioni animali mostrano che le concentrazioni del farmaco in vari tessuti sono molto più elevate dei corrispondenti livelli plasmatici, in particolare nel tessuto adiposo e nei muscoli scheletrici.

Circa lo 0,8% di flunarizina è presente nel plasma allo stato libero, poichè si lega per il 90% alle proteine plasmatiche e per il 9% agli eritrociti.

#### Metabolismo

La flunarizina è metabolizzata in modo estensivo nel fegato (idrodealkilazione N-ossidativa, idrossilazione aromatica e glucuronidazione).

#### Eliminazione

Soltanto un'aliquota trascurabile del farmaco è escreta imm modificata con le urine.

La flunarizina ed i suoi metaboliti sono escreti con le feci attraverso la bile. Nell'uomo l'emivita di eliminazione terminale media è di circa 18 giorni.

#### Studi clinici

Non sono rilevanti per questo medicinale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Per somministrazione acuta

DL50 Topo Swiss, per os: 815 mg/kg

DL50 Topo Swiss, intra peritoneale: 174 mg/kg

DL50 Ratto S.D. per os: 312 mg/kg

DL50 Ratto S.D. intra peritoneale: 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., coniglie N.Z.)

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Fluxarten 10 mg capsule rigide:* lattosio, amido di mais, talco, magnesio stearato, silice colloidale, azorubina (E122), indigotina (E132), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido nero (E172), titanio biossido (E171), gelatina.

*Fluxarten 5 mg capsule rigide:* lattosio, amido di mais, talco, magnesio stearato, silice colloidale, azorubina (E122), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido nero (E172), titanio biossido (E171), gelatina

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono disponibili dati rilevanti.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in materiale opaco

Fluxarten 10 mg capsule rigide

50 capsule rigide

Fluxarten 5 mg capsule rigide

50 capsule rigide

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

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

Fidia Farmaceutici S.p.A.

Via Ponte della fabbrica, 3/A, 35031 – ABANO TERME – PADOVA (PD)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fluxarten 10 mg capsule rigide - 50 capsule rigide – A.I.C. n. 024410021

Fluxarten 5 mg capsule rigide - 50 capsule rigide – A.I.C. n. 024410045

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

01.06.81/01.06.2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**