

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sibelium 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 11,8 mg de dichlorhydrate de flunarizine équivalant à 10 mg de flunarizine.

Excipient(s) à effet notoire: chaque comprimé contient 51,5 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, et est essentiellement 'sans sodium'.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés blancs, ronds, plats, biseautés, avec barre de cassure, portant l'inscription "JANSSEN" sur une face et F1/10 sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Patients adultes et patients pédiatriques (de 6 ans à 17 ans inclus)

Prophylaxie de la migraine chez les patients ayant des crises fréquentes et graves, et ayant présenté des effets indésirables inacceptables lors d'autres traitements et/ou n'ayant pas suffisamment réagi à ces derniers.

Adultes

Traitement symptomatique du vertige vestibulaire consécutif à un trouble fonctionnel diagnostiqué du système vestibulaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées (à partir de 18 ans)

1. Prophylaxie de la migraine:

Dose initiale :

Le traitement débute par une dose de 10 mg par jour (le soir) chez les patients adultes de 18 ans à 64 ans inclus, et par une dose de 5 mg par jour (le soir) chez les patients âgés de 65 ans et plus. Etant donné la longue demi-vie d'élimination, une seule prise par jour est suffisante. Si des symptômes

dépressifs, des réactions extrapyramidales ou d'autres effets indésirables inacceptables apparaissent en cours de traitement, celui-ci doit être arrêté (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si, 2 mois après le début du traitement, aucune amélioration significative n'est observée, le traitement est à considérer comme non efficace et il doit être arrêté.

Traitement d'entretien :

Si le patient réagit favorablement au traitement, et si un traitement d'entretien est nécessaire, la dose journalière est réduite, ou la médication est prise tous les 2 jours, ou pendant 5 jours chaque fois suivis de 2 jours consécutifs sans médication par semaine.

Après 6 mois, le traitement d'entretien doit être interrompu, même si le traitement d'entretien prophylactique est efficace et bien toléré. Ce n'est que si le patient rechute qu'un nouveau traitement peut être instauré.

2. Vertige:

On utilise la même dose journalière que pour la migraine, à condition que la dose initiale ne soit pas administrée plus longtemps que nécessaire pour maîtriser les symptômes, c'est-à-dire généralement pas plus de 2 mois.

Cependant, si après 1 mois de traitement d'un vertige chronique ou après 2 mois de traitement d'un vertige paroxystique, on ne constate aucune amélioration significative, le traitement est à considérer comme non efficace et doit être arrêté.

Populations particulières :

Population pédiatrique (6 à 17 ans inclus)- prophylaxie de la migraine

- La dose recommandée est de 5 mg par jour (le soir)
- La dose peut, si nécessaire, être augmentée jusqu'à 10 mg par jour (le soir) chez les patients pesant plus de 40 kg

Si des symptômes dépressifs ou d'autres effets indésirables inacceptables apparaissent en cours de ce traitement, celui-ci doit être arrêté (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si, 3 mois après le début du traitement, aucune amélioration significative n'est observée, le traitement est à considérer comme non efficace et il doit être arrêté.

La durée de traitement maximale recommandée est de 6 mois.

Population pédiatrique (5 ans et moins) – prophylaxie de la migraine

La sécurité et l'efficacité de Sibelium pour la prophylaxie de la migraine chez les enfants âgés de 5 ans et moins ne sont pas établies.

Population pédiatrique (17 ans et moins) – vertige

La sécurité et l'efficacité de Sibelium pour le traitement du vertige chez les enfants ne sont pas établies.

Mode d'administration

Comprimés à usage oral, à prendre le soir.

4.3 Contre-indications

- Chez les patients atteints de dépression ou chez les patients présentant des antécédents de dépression récurrente (voir rubriques 4.4 et 4.8)

- chez les patients dont l'anamnèse inclut des symptômes de la maladie de Parkinson ou d'autres troubles extrapyramidaux (voir rubriques 4.4 et 4.8)
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sibelium ne convient pas pour neutraliser immédiatement une crise de vertige.

Un traitement par Sibelium peut donner lieu à des symptômes extrapyramidaux et dépressifs et un parkinsonisme peut apparaître, surtout chez les patients prédisposés, comme les patients âgés. On doit donc l'utiliser avec prudence chez ces patients.

La dose conseillée ne peut être dépassée. Les patients doivent être contrôlés à intervalles réguliers, en particulier lors d'un traitement d'entretien, de sorte que les éventuels symptômes extrapyramidaux ou dépressifs puissent être décelés à un stade précoce et que le traitement puisse être arrêté, le cas échéant. Si, pendant le traitement d'entretien, les effets thérapeutiques diminuent, le traitement doit également être arrêté (voir rubrique 4.2).

Dans de rares cas, une fatigue progressive peut apparaître lors d'un traitement par Sibelium. Le cas échéant, le traitement doit être arrêté.

La sécurité de la flunarizine chez les patients souffrant de porphyrie n'est pas établie. Demandez un avis supplémentaire à un spécialiste de la porphyrie.

Les comprimés de Sibelium contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Une sédation excessive peut se manifester lorsque Sibelium est pris simultanément avec de l'alcool, des somnifères ou des calmants.

Les propriétés pharmacocinétiques de la flunarizine n'ont pas été influencées par le topiramate. Lors de l'administration concomitante de Sibelium et du topiramate à 50 mg toutes les 12 heures chez les patients souffrant de migraine, une augmentation de l'exposition systémique à la flunarizine de 16% a été observée, comparativement à une augmentation de 14% chez les patients traités par la flunarizine seule. Les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du topiramate n'ont pas été influencées par la flunarizine.

L'administration chronique de la flunarizine n'a exercé aucune influence sur le métabolisme de la phénytoïne, de la carbamazépine, du valproate ou du phénobarbital. Les concentrations plasmatiques de la flunarizine ont été généralement inférieures chez les patients souffrant d'épilepsie traités par ces antiépileptiques comparativement aux participants sains ayant reçu les mêmes doses. La liaison de la carbamazépine, du valproate et de la phénytoïne aux protéines plasmatiques n'est pas influencée par l'administration concomitante de la flunarizine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de Sibelium pour son utilisation chez les femmes enceintes n'est pas établie. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur le déroulement de la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, l'accouchement et le développement péri- et postnatal à des posologies cliniquement significatives (voir rubrique 5.3). Cependant, étant donné que l'innocuité de la flunarizine pendant la grossesse n'est pas certifiée, il est préférable d'éviter l'utilisation de la flunarizine pendant la grossesse par mesure de précaution.

Allaitement

On ne sait pas si la flunarizine est excrétée dans le lait maternel chez l'être humain. Il ressort d'études chez des chiennes qui allaitent que la flunarizine est excrétée dans le lait maternel et que sa concentration est plus élevée dans le lait que dans le plasma (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. C'est pourquoi l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Sibelium.

Fertilité

Les résultats d'études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs sur la fertilité chez les animaux mâles ou femelles à des posologies cliniquement significatives.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En ce qui concerne la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, la prudence est de rigueur car il se produit durant le traitement une somnolence initiale éventuelle ou une somnolence ne disparaissant pas spontanément.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de Sibelium a été évaluée chez 247 patients traités par la flunarizine qui ont participé à deux études cliniques contrôlées contre placebo pour le traitement respectivement du vertige et de la migraine et chez 476 patients traités par la flunarizine ayant participé à deux études cliniques contrôlées contre comparateur pour le traitement du vertige et/ou de la migraine. A partir des données de sécurité compilées provenant de ces études cliniques, les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ($\geq 4\%$ d'incidence) (*Adverse Drug Reactions*, ADR) (% d'incidence) ont été : poids augmenté (11%) ; somnolence (9%), dépression (5%); appétit augmenté (4%) et rhinite (4%). Le tableau suivant montre les effets indésirables signalés lors de l'utilisation de la flunarizine dans des essais cliniques ou pendant l'expérience acquise après la commercialisation, en ce compris les effets indésirables précités. Les catégories de fréquence présentées reposent sur les conventions suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; non connu (la fréquence ne peut être déterminée sur la base des données disponibles).

Système / Classe d'organes	Effets indésirables			
	Catégorie de fréquence			
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	Non connu
Affections du			Hypersensibilité	

système immunitaire				
Infections et infestations		Rhinite		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Appétit augmenté		
Affections psychiatriques		Dépression; Insomnie	Symptôme dépressif ; Trouble du sommeil; Apathie; Anxiété	
Affections du système nerveux		Somnolence	Coordination anormale; Désorientation; Léthargie; Paresthésie; Agitation; Indolence; Tinnitus; Torticolis	Akathisie; Bradykinésie; Phénomène de la roue dentée ; Dyskinésie; Tremblements essentiels; Trouble extrapyramidal; Parkinsonisme; Troubles de la démarche; Sédation; Tremblements
Affections cardiaques			Palpitations	
Affections vasculaires			Hypotension; Bouffée congestive	
Affections gastro-intestinales		Constipation, Douleur abdominale haute, Nausée	Dyspepsie, Vomissements; Occlusion intestinale; Bouche sèche; Affection gastro-intestinale	
Affections hépatobiliaires				Elévation des transaminases hépatiques
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés			Urticaire, Rash, Hyperhidrose	Angioedème; Prurit; Erythème
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Myalgie	Spasmes musculaires; Contractions musculaires	Rigidité musculaire
Affections des organes de reproduction et du sein		Règles irrégulières; Douleur mammaire	Ménorragie; Trouble menstruel; Oligoménorrhée; Accroissement mammaire; Diminution de la libido	Galactorrhée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Œdème généralisé; Œdème périphérique; Asthénie	
Examens	Poids augmenté			

Population pédiatrique

Sur la base des données disponibles, on s'attend à ce que le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques soit comparable à celui chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax : (+33) 3 83 65 61 33
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi - Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél. : (+352) 2478 5592
Fax : (+352) 2479 5615
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

Sur la base des propriétés pharmacologiques du médicament, on peut s'attendre à l'apparition d'une sédation et d'une asthénie. Quelques cas de surdosage aigu (jusqu'à 600 mg par prise) ont été rapportés. Les symptômes observés étaient: sédation, agitation et tachycardie.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Si indiqué, du charbon activé peut être administré en même temps que des mesures de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antivertigineux

Code ATC : N07CA03

La flunarizine est un bloqueur de l'entrée de calcium exerçant une activité sélective, de sorte que la contractilité, la conduction et la stimulation cardiaques ne sont pas influencées. Le médicament prévient une élévation excessive de la concentration intracellulaire de calcium.

La flunarizine est le prototype des antagonistes du calcium de la classe IV (classification OMS).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La flunarizine est bien absorbée et les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans les 2 à 4 heures, alors que l'état d'équilibre ("steady state") est atteint après 5 à 6 semaines.

La flunarizine est bien absorbée (>80%) à partir du tractus gastro-intestinal, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes dans les 2 à 4 heures après une administration orale. Lors d'une diminution de l'acidité dans l'estomac (augmentation du pH), la biodisponibilité peut quelque peu diminuer.

Les concentrations plasmatiques de la flunarizine atteignent un état d'équilibre au bout de 8 semaines environ d'administrations répétées à raison d'une prise par jour, et elles sont alors environ 3 fois plus élevées qu'après l'administration d'une dose unique. Les concentrations de la flunarizine dans des circonstances d'état d'équilibre sont proportionnelles à la dose dans un intervalle de 5 mg à 30 mg.

Distribution

La flunarizine est liée pour >99% aux protéines plasmatiques. Elle a un grand volume de distribution d'environ 78 l/kg chez les personnes saines et d'environ 207 l/kg chez les patients souffrant d'épilepsie, ce qui indique une distribution importante dans les tissus extravasculaires. Le médicament passe rapidement la barrière hémato-encéphalique et les concentrations dans le cerveau sont environ 10 fois supérieures à celles dans le plasma.

Métabolisme

La flunarizine est métabolisée dans le foie en au moins 15 métabolites. La métabolisation se déroule principalement via le CYP2D6.

Elimination

La flunarizine est principalement excrétée sous la forme de substance-mère et de métabolites dans les fèces via la bile. Dans les 24 à 48 heures après l'administration, environ 3 à 5% de la dose de flunarizine administrée est éliminée avec les fèces sous forme de substance-mère et de métabolites et moins de 1% de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination terminale est très variable, allant de 5 à 15 heures chez la plupart des participants individuels après une dose unique. Chez certains participants, les concentrations plasmatiques de la flunarizine restent mesurables (>0,5 ng/ml) durant des périodes prolongées (jusqu'à 30 jours), probablement en raison d'une redistribution du médicament à partir d'autres tissus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité avec des administrations répétées, des effets (principalement sur le SNC) ont été observés uniquement à des expositions suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'être humain pour être considérés comme peu significatifs pour l'usage clinique. Ces effets (à environ 54-65 fois la dose thérapeutique maximale pour l'être humain sur une base du mg/m²) comprennent : sédation, production excessive de salive et ataxie et ont été considérés comme ayant une relation avec un effet pharmacologique exagéré chez ces modèles animaux.

Dans l'étude sur la reproduction, aucun effet direct n'a été observé sur la fertilité chez le rat et aucune tératogénicité n'a été constatée chez le rat ou le lapin. Dans le cas de doses très élevées (environ 32-130 fois la dose thérapeutique maximale pour l'être humain sur une base du mg/m²), chez le rat, une toxicité pour le fœtus et des taux de gestation réduits ont été observés à cause de la toxicité maternelle.

L'excrétion de la flunarizine dans le lait a été étudiée chez des chiennes allaitant après une dose orale unique de 20 mg/kg. Les concentrations maximales dans le plasma et dans le lait des chiennes sont apparues 2-4 heures après l'administration orale. A partir de 4 heures environ après l'administration du médicament, la concentration de la flunarizine non métabolisée dans le lait a été 20-30 fois plus élevée que celle dans le plasma.

Les résultats des évaluations sur la génotoxicité ont été négatifs et aucun effet tumorigène n'a été observé chez le rat. Dans l'étude sur la carcinogénicité chez la souris, une légère augmentation des tumeurs de la glande mammaire a été observée. Cet effet a été mis en relation avec une propriété de stimulation de la prolactine du médicament qui est spécifique pour cette espèce et par conséquent, il n'a pas été considéré comme cliniquement significatif.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose (E464), polysorbate 20 (E432), cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E466), silice colloïdale anhydre (E551) et stéarate de magnésium (E572).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette Alu/PVC de 20 et 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE109821

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/03/1978

10. DATE DE MISE A JOUR/DE L'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 02/2020

Date de l'approbation du texte : 04/2020