



PRODUKTRESUMÉ

for

SibeliuM, fillovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
6544

1. LÆGEMIDLETS NAVN
SibeliuM

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Flunarizin 10 mg som flunarizinhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
SibeliuM indeholder 51,5 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Fillovertrukne tabletter.

Tabletternes udseende:

SibeliuM 10 mg er en hvid, cirkelformet, flad og facetkantet tablet forsynet med delekærv og med "JANSSEN" trykt på den ene side og "F1/10" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af migræne hos voksne patienter med hyppige, svære anfald, der ikke har responderet tilfredsstillende på anden forebyggende terapi eller hvor anden behandling har medført uacceptable bivirkninger.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af SibeliuM hos pædiatriske patienter i alderen 17 år og yngre er ikke fastlagt.

Voksne: 10 mg dagligt.

Patienter over 60 år: 5 mg dagligt.

Tabletterne bør indtages oralt ved sengetid.

Hvis der efter 2 måneder med denne initiale behandling ikke observeres en signifikant forbedring, skal patienten betragtes som en non-responder og behandlingen skal seponeres.

Ved vedligeholdelsesbehandling skal patienten tage den daglige dosis i 5 dage og holde pause de følgende 2 dage. Behandlingen fortsættes på denne måde.

Behandlingen skal afbrydes efter 6 måneder og kun genoptages hvis patienten får symptomer igen. Der skal afbrydes også hos de patienter hvor behandlingen er veltolereret og har god effekt.

4.3 Kontraindikationer

Følgende er kontraindiceret ved anvendelse af flunarizin:

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Aktuell depressiv sygdom eller anamnestisk tilbagevendende depression (se pkt. 4.4 og 4.8)
- Eksisterende symptomer på Parkinsons sygdom eller andre ekstrapyramidale forstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Flunarizin kan medføre ekstrapyramidale og depressive symptomer og afdække parkinsonisme – især hos ældre patienter. Lægemidlet bør gives med forsigtighed til denne patientgruppe.

Den anbefalede dosis bør ikke overskrides. Patienterne bør følges regelmæssigt, særligt under vedligeholdelsesbehandling, således at ekstrapyramidale symptomer eller symptomer på depression kan opdages på et tidligt tidspunkt i behandlingen. I sådanne tilfælde seponeres behandlingen (se pkt. 4.2).

I sjældne tilfælde kan træthed øges progressivt under behandlingen med flunarizin. I sådanne tilfælde bør behandlingen seponeres.

Sibelium indeholder lactose og bør derfor ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Øget sedativ effekt ved samtidig indgift af hypnotika, sedativa og alkohol.

Flunarizins farmakokinetik blev ikke påvirket af topiramet. Efter gentagne doser til migrænepatienter steg systemisk eksponering for flunarizin med 14 %. Når flunarizin blev anvendt sammen med topiramet 50 mg hver 12. time, medførte gentagne doser 16 % stigning

i systemisk eksponering for flunarizin. Topiramats farmakokinetik ved steady state var upåvirket af flunarizin.

Kronisk anvendelse af flunarizin påvirkede ikke fordelingen af phenytoin, carbamazepin, valproat eller phenobarbital. Plasmakoncentrationerne af flunarizin var generelt lavere hos patienter med epilepsi, der var i behandling med disse antiepileptika, sammenlignet med raske forsøgspersoner, der fik tilsvarende doser. Plasmaproteinbindingen af carbamazepin, valproat og phenytoin påvirkes ikke ved samtidig anvendelse af flunarizin.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af flunarizin til gravide kvinder. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling. Som forsigtighedsregel bør flunarizin ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er uvist, om flunarizin udskilles i modermælk. Flunarizin bør ikke anvendes i ammeperioden. Dyreforsøg med diegivende hunde har vist, at flunarizin udskilles i mælk og at koncentrationen i mælken er højere end i plasma.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mærkning.

Forsigtighed tilrådes under aktiviteter såsom bilkørsel og arbejde med farlige maskiner, da dødsghed kan forekomme – især ved starten af behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Sibeliums sikkerhed blev undersøgt hos 247 forsøgspersoner, der fik flunarizin i to placebokontrollerede forsøg med behandling af henholdsvis vertigo og migræne, og hos 476 forsøgspersoner, der fik flunarizin i to komparator kontrollerede kliniske forsøg med behandling af vertigo og/eller migræne. Baseret på de samlede sikkerhedsdata fra disse kliniske forsøg var de hyppigst indberettede ($\geq 4\%$ incidens) bivirkninger (incidens i procent) vægtstigning (11 %), dødsghed (9 %), depression (5 %), øget appetit (4 %) og rinit (4 %).

Ud over de ovennævnte bivirkninger viser tabellen nedenfor også bivirkninger indberettet fra brug af flunarizin enten i kliniske forsøg eller efter markedsføring af præparatet. Hyp-pighed angives i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

System- organklasse	Bivirkninger			
	Hyppighed			
	Meget almindelige (≥ 1/10)	Almindelige (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelige (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Rinit		
Immunsystemet			Hypersensitivitet	
Metabolisme og ernæring	Vægtstigning	Øget appetit		
Psykiske forstyrrelser		Depression, insomni	Depressive symptomer, søvnforstyrrelser, apati, angst	
Nervesystemet		Døsighed	Koordinationsproblemer, desorientering, letargi, paræstesi, rastløshed, træghed, tinnitus, torticollis	Akatisi, bradykinesi, tandhjulsrigiditet, dyskinesi, tremor essentialis, ekstrapyramidale forstyrrelser, parkinsonisme, gangforstyrrelser, sedation, tremor
Hjerte			Palpitationer	
Vaskulære sygdomme			Hypotension, hedeture	
Mave-tarm- kanalen		Obstipation, smerter i øverste del af maven, kvalme	Dyspepsi, opkastning, tarmobstruktion, mundtørhed, mave-tarm- besvær	
Lever og galdeveje				Forhøjede leveraminotransferaser
Hud og subkutane væv			Hyperhidrose, urticaria, udslæt	Angioødem, pruritus, erytem
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi	Muskelspasmer, muskeltrækninger	Muskelstivhed
Det reproduktive system og mammar		Uregelmæssig menstruation, brystsmerter	Menoragi, menstruationsforstyrrelser, oligomenoré, hypertrophia mammar, nedsat libido	Galaktoré
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet		Træthed	Generaliseret ødem, perifert ødem, asteni	

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er rapporteret tilfælde af akut overdosering (op til 600 mg indtaget på én gang), og de observerede symptomer var sedation, agitation og takykardi.

Behandling af akut overdosering består i indgift af aktivt kul og understøttende behandling. En specifik antidot kendes ikke.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

N 07 CA 03 – Midler mod svimmelhed.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Flunarizin er en selektiv calciumantagonist. Den forhindrer overskud af cellulær calcium ved at reducere overskydende calcium-influx i neuronerne. Flunarizin har ingen effekt på kontraktionsevnen eller overledningen i hjertet.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Flunarizin absorberes nemt (> 80 %) fra mavetarmkanalen, maksimal plasma koncentration nås indenfor 2 til 4 timer efter oral dosering. Under betingelser med reduceret gastrisk surhed (højere gastrisk pH) kan biotilgængeligheden være moderat lavere.

Plasmakoncentrationen af flunarizin når steady-state efter ca. 8 ugers behandling og er omkring 3 gange højere end plasmakoncentrationen efter en enkelt-dosis. Steady-state koncentrationerne af flunarizin er proportionale i dosisintervallet 5 mg til 30 mg.

Fordeling

Flunarizin er > 99 % bundet til plasmaproteiner. Det har et stort fordelingsvolumen på ca. 78L/kg i raske personer og i epilepsipatienter ca. 207L/kg, hvilket indikerer ekstensiv fordeling i de ekstravaskulære væv. Lægemidlet passerer hurtigt blod-hjerne-barrieren og koncentrationerne i hjernen er ca. 10 gange højere end i plasma.

Biotransformation

Flunarizin metaboliseres i leveren til mindst 15 metabolitter. CYP2D6 er den primære metaboliske nedbrydningsvej.

Elimination

Flunarizin elimineres primært som aktivt stof og metabolitter i afføringen via galden. Indenfor 24 til 48 timer efter indgivelse elimineres 3 % til 5 % af den indgivne dosis flunari-

zin i afføringen som aktivt stof og metabolitter og mindre end 1 % udskilles som aktivt stof i urinen. Dets eliminations halveringstid er meget variabel og varierer fra 5 til 15 timer i de fleste personer efter en enkelt dosering. Nogen personer har målbare plasmakoncentrationer af flunarizin (> 0,5 ng/ml) i lange tidsperioder (op til 30 dage) muligvis på grund af redistribution af lægemidlet fra andre væv.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske virkninger på centralnervesystemet (f. eks sløvhed, øget spyttproduktion, ataksi) blev kun set ved doser, der er vurderet betydeligt højere end den maksimale human dosis, hvilket indikerer ringe klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactose monohydrat. Cellulose, mikrokrySTALLINSK. Majsstivelse. Croscarmellosenatrium. Methylhydroxypropylcellulose. Magnesiumstearat. Silica, kolloid vandfri. Polysorbat 20.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares beskyttet mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blister.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
3460 Birkerød

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

11216

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

13. juli 1987

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

4. maj 2020