



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° - 13681

BUENOS AIRES, 16 DIC 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010140-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. BEERSE, BÉLGICA representada en el país por la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto SIBELIUM / CLORHIDRATO DE FLUNARIZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLORHIDRATO DE FLUNARIZINA 10 mg, autorizado por el Certificado N° 35.377.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

A

UP  
#



2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 13681

Que a fojas 193 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos fojas 16 a 24, fojas 25 a 33, fojas 34 a 42, desglosándose fojas 16 a 24, para la Especialidad Medicinal denominada SIBELIUM / CLORHIDRATO DE FLUNARIZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLORHIDRATO DE FLUNARIZINA 10 mg, propiedad de la firma JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. BEERSE, BÉLGICA representada en el país por la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.377 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

VP  
/



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.M.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **13681**

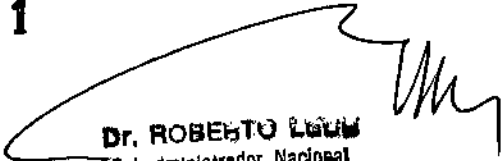
ARTICULO 3º- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-010140-16-9

DISPOSICIÓN N°

mel

**13681**

  
Dr. ROBERTO LAGOS  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

**SIBELIUM®**  
**CLORHIDRATO DE FLUNARIZINA**  
Comprimidos

13681



16 DIC 2016

Industria brasileña

Venta bajo receta

### FÓRMULA CUALITATIVA-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: clorhidrato de flunarizina equivalente a 10 mg de base de flunarizina.

Excipientes: sílice coloidal anhidro, croscarmelosa sódica, hipromelosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, polisorbato.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antimigrañoso y antivertiginoso.

### INDICACIONES

SIBELIUM® se recomienda en profilaxis de la migraña clásica (con aura) o común (sin aura). También se recomienda SIBELIUM® en el tratamiento sintomático del vértigo vestibular, debido a un trastorno funcional del sistema vestibular diagnosticado como tal.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparaciones antivértigo. Código ATC: N07CA03.

#### Efectos farmacodinámicos

Flunarizina es un antagonista cálcico selectivo. Previene la sobrecarga celular de calcio mediante la reducción del excesivo flujo de calcio a través de la membrana. Flunarizina no posee efectos sobre la contractilidad o sobre la conducción cardíaca.

#### Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción

La droga se absorbe bien alcanzando concentraciones plasmáticas máximas dentro de 2-4 horas y alcanzando el estado estacionario a las 5-6 semanas.

Flunarizina es bien absorbida (>80%) desde tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 2 a 4 horas después de la dosificación oral. Bajo condiciones de acidez gástrica reducida (pH gástrico más elevado), la biodisponibilidad puede ser moderadamente más baja.

FARM. HUEI-PING-TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



Las concentraciones plasmáticas de flunarizina alcanzan el estado estacionario después de aproximadamente 8 semanas de dosificación múltiple de una vez al día y son aproximadamente 3 veces más altas que las observadas después de una dosis única. Las concentraciones de flunarizina en estado estacionario son proporcionales en un rango de dosis de 5 mg a 30 mg.

### *Distribución*

Flunarizina está >99% ligada a las proteínas plasmáticas. Tiene un gran volumen de distribución aproximadamente de 78 L/kg en sujetos sanos y aproximadamente de 207 L/kg en pacientes epilépticos, lo cual indica una extensiva distribución en el tejido extravascular. La droga cruza rápidamente la barrera hematoencefálica; las concentraciones en el cerebro son aproximadamente 10 veces más altas que las plasmáticas.

### *Metabolismo*

Flunarizina se metaboliza en el hígado en al menos 15 metabolitos. La vía metabólica primaria es CYP2D6.

### *Eliminación*

Flunarizina se elimina principalmente como droga madre y los metabolitos a través de las heces vía bilis. Dentro de las 24 a 48 horas después de la administración, aproximadamente el 3% al 5% de la dosis de flunarizina administrada se elimina en las heces como droga madre y metabolitos, y menos del <1% se excreta como droga inalterada en la orina. Su vida media de eliminación terminal es altamente variable, oscilando de 5 a 15 horas en la mayoría de los sujetos individuales después de una dosis única. Algunos sujetos muestran concentraciones plasmáticas medibles de flunarizina (>0,5ng/mL) durante un período de tiempo prolongado (más de 30 días), posiblemente debido a la redistribución de la droga desde otros tejidos.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Adultos y personas de edad avanzada (18 años de edad y mayores)**

#### **a) Profilaxis de migraña**

##### *- Dosis de inicio:*

El tratamiento se inicia con 10 mg diarios (por la noche) en pacientes adultos de 18 a 64 años, y con 5 mg diarios en pacientes de edad avanzada de 65 años y mayores. Si durante este tratamiento se produjera depresión, extrapiramidalismo o cualquier otro efecto colateral inaceptable, se debe interrumpir el tratamiento (ver también *Precauciones y Advertencias*; y *Reacciones Adversas*). Si después de 2 meses de tratamiento inicial, no se observa mejoría significativa, se deberá considerar que el paciente no responde al tratamiento y la administración deberá interrumpirse.

##### *- Tratamiento de mantenimiento:*

  
FARM. HUET PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



Si el paciente responde satisfactoriamente y si se requiere un tratamiento de mantenimiento, se debe cambiar el programa de dosificación de manera que cada semana el paciente reciba tratamiento durante 5 días con la misma dosis diaria y descanse 2 días sucesivos. Aún si el tratamiento profiláctico de mantenimiento es satisfactorio y bien tolerado, debería interrumpirse después de 6 meses para reiniciarse sólo si el paciente padece una recaída.

### **b) Vértigo**

Se deben usar las mismas dosis diarias que para el tratamiento de la migraña, pero el tratamiento inicial no debería darse por más tiempo que el requerido para el control sintomatológico, el cual generalmente lleva menos de 2 meses. De todas maneras, si después de 1 mes de tratamiento para vértigo crónico o después de 2 meses para vértigo en paroxismos, no se observa mejoría significativa, deberá considerarse que el paciente no responde al tratamiento y la administración deberá interrumpirse.

## **Poblaciones especiales**

### *Uso pediátrico (6 a 17 años de edad) - Profilaxis de la migraña*

- La dosis recomendada es de 5 mg a diario (por la noche).
- La dosis puede incrementarse a 10 mg a diario en pacientes que pesen más de 40 kg, de ser necesario.

Se suspenderá la administración si durante este tratamiento aparecen síntomas depresivos u otras reacciones adversas inaceptables (ver *Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas*). Si después de 3 meses de uso de este tratamiento inicial no se observa ninguna mejoría importante, se considerará que el paciente no responde y también se suspenderá la administración.

La duración máxima recomendada para el tratamiento es de 6 meses.

### *Uso pediátrico (5 años de edad o menos) - Profilaxis de la migraña*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de SIBELIUM® para la profilaxis de la migraña en pacientes de 5 años de edad o menos.

### *Uso pediátrico (17 años de edad o menos) – Vértigo*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIBELIUM® para el tratamiento del vértigo en pacientes pediátricos.

## **CONTRAINDICACIONES**

Se contraindica el uso de SIBELIUM® en pacientes con antecedentes de depresión, o con síntomas pre-existentes de enfermedad de Parkinson u otros trastornos extrapiramidales (ver *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*).

Hipersensibilidad a flunarizina o a cualquiera de los excipientes.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El tratamiento con SIBELIUM® puede desencadenar síntomas extrapiramidales o depresivos y producir Parkinsonismo, especialmente en pacientes predispuestos, como son los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, deberá administrarse con precaución en dichos pacientes.

En raros casos, durante el tratamiento con SIBELIUM® puede producirse un aumento progresivo del cansancio o fatiga: frente a esto, el tratamiento debe ser interrumpido.

Las dosis recomendadas no deben ser superadas. Los pacientes deben ser controlados a intervalos regulares, especialmente durante el tratamiento de mantenimiento, de manera de poder detectar precozmente síntomas extrapiramidales o depresivos que pudieran aparecer; de ser así, el tratamiento debe ser interrumpido. Si durante el tratamiento de mantenimiento los efectos terapéuticos disminuyeran, el tratamiento debería discontinuarse (ver *Posología y Modo de Administración*).

### Interacciones:

Cuando se administra SIBELIUM® concomitantemente con alcohol, hipnóticos o tranquilizantes, puede producirse sedación excesiva.

No se contraindica el uso de SIBELIUM® en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes.

La farmacocinética de flunarizina no estuvo afectada por el topiramato. Durante la co-administración de SIBELIUM® con 50 mg de topiramato cada 12 horas, se observó un aumento del 16% en la exposición sistémica a flunarizina en pacientes con migraña en comparación con un aumento del 14% en pacientes tratados sólo con flunarizina. La farmacocinética del topiramato en estado estacionario no estuvo afectada por la flunarizina.

La administración crónica de flunarizina no afectó la disposición de la fenitoína, carbamazepina, valproato o fenobarbital. Las concentraciones plasmáticas de flunarizina fueron por lo general más bajas en pacientes con epilepsia que tomaron estos medicamentos antiepilépticos (AEDs) en comparación con los sujetos sanos a los que se les suministraron dosis similares. La unión a las proteínas plasmáticas de carbamazepina, valproato y fenitoína no está afectada por la co-administración con flunarizina.

### Embarazo y Lactancia:

#### Embarazo

La seguridad del uso de SIBELIUM® durante el embarazo no ha sido establecida.

Un estudio realizado en animales no indicó efectos directos o indirectos con respecto a reproducción, desarrollo embrionario o fetal, curso de la gestación o desarrollo peri y post-natal.

#### Lactancia

Se debe evitar la lactancia en mujeres que toman SIBELIUM®. Estudios en perros lactantes han demostrado que SIBELIUM® se excreta por la leche y que la concentración en ésta es mayor que en el plasma. No se cuenta con datos disponibles con respecto a excreción en leche materna en humanos.

FARM. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
/PODERADA



## Efectos sobre la Capacidad de Operar Maquinarias y/o Conducir:

Dado que puede aparecer somnolencia, especialmente al comienzo del tratamiento, se deberá tener precaución durante actividades tales como conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas.

## REACCIONES ADVERSAS

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son acontecimientos adversos que se consideran razonablemente asociados con el uso de clorhidrato de flunarizina en base a la evaluación completa de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede determinar fehacientemente una relación causal con clorhidrato de flunarizina en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

### Datos de ensayos clínicos

#### ***Datos de estudios doble ciego, controlados con placebo – reacciones adversas informadas con $\geq 1\%$ de incidencia***

La seguridad de SIBELIUM® (5 a 10 mg/día) se evaluó en 500 pacientes (de los cuales, a 247 se los trató con SIBELIUM®, y a 253 se les administró placebo) que participaron en dos ensayos clínicos paralelos, doble ciego, controlados con placebo, uno en el tratamiento de la migraña y el otro en el tratamiento del vértigo.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas registradas por el  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con SIBELIUM® en estos ensayos.

**Tabla 1. Reacciones adversas informadas por el  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con SIBELIUM® en 2 ensayos clínicos tipo doble ciego controlados con placebo de SIBELIUM®**

Clasificación de órganos y sistemas Reacción adversa	SIBELIUM® (5-10 mg) (n = 247) %	Placebo (n=253) %
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Rinitis	4,0	1,6
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Aumento del apetito	4,0	2,0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Depresión	4,5	0,8
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Somnolencia	9,3	1,2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Constipación	2,4	0,4

FARM. HUEL PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168





**Tabla 1. Reacciones adversas informadas por el  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con SIBELIUM<sup>®</sup> en 2 ensayos clínicos tipo doble ciego controlados con placebo de SIBELIUM<sup>®</sup>**

Clasificación de órganos y sistemas Reacción adversa	SIBELIUM <sup>®</sup> (5-10 mg) (n = 247) %	Placebo (n=253) %
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Mialgia	2,4	0,8
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>		
Menstruación irregular	2,8	1,2
Dolor mamario	1,2	0,4
<b>Estudios complementarios</b>		
Aumento de peso	11,3	2,8

**Datos controlados con comparador activo: reacciones adversas al medicamento presentadas con una incidencia del  $\geq 1\%$**

Se seleccionaron dos ensayos controlados con comparador activo de tipo doble ciego para determinar la incidencia de las reacciones adversas. En estos dos estudios, se trataron 476 pacientes con 10 mg/día de SIBELIUM<sup>®</sup>, uno en el tratamiento de la migraña y el otro en el tratamiento del vértigo o la migraña.

En la tabla 2 se muestran las reacciones adversas presentadas por el  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con SIBELIUM<sup>®</sup> en estos ensayos clínicos que no aparecen en la Tabla 1.

**Tabla 2. Reacciones adversas informadas por el  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con SIBELIUM<sup>®</sup> en 2 ensayos clínicos tipo doble ciego con comparador activo de SIBELIUM<sup>®</sup>**

Clasificación de órganos y sistemas Reacción adversa	SIBELIUM <sup>®</sup> (10 mg/día) (n=476) %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Malestar estomacal	2,3
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
Fatiga	2,9

**Datos controlados con placebo y comparador activo: reacciones adversas reportadas con una incidencia  $< 1\%$**

En la tabla 3 se muestran las reacciones adversas presentadas en  $< 1\%$  de los pacientes tratados con SIBELIUM<sup>®</sup> en alguno de los dos conjuntos de datos clínicos.

  
 FARM. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.168



**Tabla 3. Reacciones adversas informadas por <1% de los pacientes tratados con SIBELIUM® en los ensayos controlados con comparador o con placebo**

**Trastornos psiquiátricos**

Síntoma depresivo  
Trastorno del sueño  
Apatía

**Trastornos del sistema nervioso**

Tortícolis  
Tinnitus  
Letargo  
Parestesias  
Aletargamiento  
Inquietud  
Coordinación anómala  
Desorientación

**Trastornos cardíacos**

Palpitaciones

**Trastornos gastrointestinales**

Obstrucción intestinal  
Trastorno gastrointestinal  
Boca seca

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Hiperhidrosis

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Espasmos musculares  
Fasciculaciones musculares

**Trastornos del sistema reproductor y de la mama**

Oligomenorrea  
Menorragia  
Hipertrofia mamaria  
Trastornos de la menstruación  
Libido disminuida

**Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración**

Edema generalizado  
Astenia  
Edema periférico

**Datos Posteriores a la Comercialización:**

Los eventos adversos primero identificados como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con SIBELIUM® se incluyen en la Tabla 4. En esta tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100
Raros	≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raros	<1/10.000, incluyendo informes aislados
No conocido	la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles

*S*



En la Tabla 4, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a las tasas de notificación espontánea.

**Tabla 4. Reacciones Adversas de la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con SIBELIUM® por Categoría de Frecuencia Calculada de los Porcentajes de Informe Espontáneo**

<b>Clasificación por sistemas y órganos</b>	<b>Término preferido (TP)</b>	<b>Estimado de Frecuencia de Categoría desde Tasas de Reporte Espontáneo</b>
<b>Trastornos del Sistema Inmune</b>	Hipersensibilidad	<i>Muy raro</i>
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	Insomnio	<i>Muy raro</i>
	Ansiedad	<i>Muy raro</i>
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	Acatisia	<i>Muy raro</i>
	Bradiquinesia	<i>Muy raro</i>
	Rigidez de rueda dentada	<i>Muy raro</i>
	Disquinesia	<i>Muy raro</i>
	Temblor esencial	<i>Muy raro</i>
	Trastorno extrapiramidal	<i>Muy raro</i>
	Parkinsonismo	<i>Muy raro</i>
	Alteración de la marcha	<i>Muy raro</i>
	Sedación	<i>Muy raro</i>
	Temblor	<i>Muy raro</i>
<b>Trastornos Vasculares</b>	Hipotensión	<i>Muy raro</i>
	Enrojecimiento	<i>Muy raro</i>
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	Dispepsia	<i>Muy raro</i>
	Náuseas	<i>Muy raro</i>
	Vómito	<i>Muy raro</i>
<b>Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel</b>	Angioedema	<i>Muy raro</i>
	Urticaria	<i>Muy raro</i>
	Prurito	<i>Muy raro</i>
	Rash	<i>Muy raro</i>
	Eritema	<i>Muy raro</i>
<b>Trastorno musculoesquelético y del tejido conectivo</b>	Rigidez Muscular	<i>Muy raro</i>
<b>Trastornos del sistema reproductivo y mamarios</b>	Galactorrea	<i>Muy raro</i>



## INFORMACIÓN NO CLÍNICA

En estudios preclínicos únicamente se han observado efectos sobre el SNC (e.g. sedación, salivación, ataxia) tras una exposición considerada suficientemente en exceso respecto a la exposición máxima humana, indicando poca relevancia en el uso clínico.

## SOBREDOSIS

Síntomas y signos: Sobre la base de las propiedades farmacológicas de la droga, se puede esperar que se produzca sedación y astenia. Se han reportado unos pocos casos de sobredosis aguda (hasta 600 mg en una sola toma), los síntomas observados fueron sedación, agitación y taquicardia.

Tratamiento: No existe un antídoto específico. Si se considera necesario puede administrarse carbón activado.

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfono (011) 4962-6666 ó 4962-2247

## CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15°C y 30°C.

## PRESENTACIONES

SIBELIUM<sup>®</sup> 10 mg comprimidos, se presenta en estuches conteniendo 30 y 60 comprimidos.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 35.377

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

Elaborado bajo licencia de  
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V., Beerse, Bélgica  
por JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA LTDA.  
Rod. Presidente Dutra, km 154,  
São José dos Campos, SP, Brasil.  
CNPJ 51.780.468/0002-68

Importado y distribuido por  
JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.,  
Mendoza 1259, C1428DJG, Buenos Aires, Argentina

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Fecha de última revisión: