



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº

**1959**

BUENOS AIRES, **05 MAR 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015219-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones 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 Nº 35.377.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 85 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 Nº 1.490/92 y 1886/14.



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

DISPOSICIÓN Nº

1959

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 10 a 30, desglosando de fojas 10 a 16, para la Especialidad Medicinal denominada SIBELIUM / CLORHIDRATO DE FLUNARIZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLORHIDRATO DE FLUNARIZINA 10 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 35.377 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

Expediente Nº 1-0047-0000-015219-14-1

DISPOSICIÓN Nº

1959

nc

PROYECTO DE PROSPECTO

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

05 MAR 2015

Industria Brasileña

Venta bajo receta

**Fórmula:**

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.

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

**Farmacocinética:** La droga se absorbe bien en el intestino, alcanzando niveles plasmáticos máximos 2-4 horas después de su administración y alcanzando niveles estables a las 5-6 semanas. Después de un amplio metabolismo hepático, la droga y sus metabolitos se excretan por las heces vía bilis. La vida media de eliminación es de aproximadamente 18 días. La unión a proteínas es del 90%.

**Absorción**

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nás. N° 11414

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 razonablemente más baja.

Las concentraciones plasmáticas de flunarizina alcanzan el estado estable después de aproximadamente 5 – 6 semanas de dosificación una vez al día y son aproximadamente 3 veces más altas que las observadas después de una dosis única. Las concentraciones de flunarizina estables 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 periodo 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 mayores de 65 años. Si durante este tratamiento se produjera depresión, extrapiramidalismo o cualquier otro efecto colateral inaceptable, se debe interrumpir el tratamiento (léase 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:

Si el paciente responde satisfactoriamente y si se requiere un tratamiento de mantenimiento, se debe cambiar el programa de dosificación de manera que se administre al paciente SIBELIUM® durante 5 días por semana con 2 días sucesivos libres de administración. 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 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.

#### 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 (véase Reacciones Adversas).

#### 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 (para «duración del tratamiento», véase también Posología y Modo de Administración).

#### **Pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad): profilaxis para la migraña**

- La dosis recomendada es de 5 mg diariamente (por la noche).
- Si se requiere, se puede aumentar la dosis a 10 mg diariamente en pacientes que pesan más de 40 kg.

Si durante este tratamiento ocurren síntomas depresivos u otras experiencias adversas inaceptables, se debe discontinuar la administración (léase *Advertencias, Precauciones y*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 1214

*Reacciones Adversas*). Si después de 3 meses de este tratamiento inicial, no se observa ninguna mejoría significativa, se debe considerar que el paciente no responde y se tiene que discontinuar la administración.

La duración del tratamiento máxima recomendada es de 6 meses.

**Pacientes pediátricos (5 años de edad y menores): profilaxis para la migraña**

*No se han establecido la seguridad y la eficacia del NOMBRE COMERCIAL para la profilaxis para la migraña en pacientes pediátricos de 5 años de edad y menores.*

**Pacientes pediátricos (17 años de edad y menores): vértigo**

No se han establecido la seguridad y la eficacia del NOMBRE COMERCIAL para el tratamiento del vértigo en pacientes pediátricos.

**Interacciones:**

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

No se contraindica el uso de SIBELIUM<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 estable del topiramato 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:**

La seguridad del uso de SIBELIUM<sup>®</sup> 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.

Se debe evitar la lactancia en mujeres que toman SIBELIUM<sup>®</sup>. Estudios en perros lactantes han demostrado que SIBELIUM<sup>®</sup> 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.

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

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apturada  
Mat. Nat. N° 1114

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:**

Las reacciones adversas más frecuentes son: somnolencia y/o fatiga (20%), las cuales son generalmente transitorias; al igual que aumento de peso (y/o aumento del apetito) (11%).

Durante el tratamiento crónico pueden producirse las siguientes reacciones adversas severas:

- depresión, de la cual las mujeres con antecedentes de ésta parecerían tener mayor riesgo.
- síntomas extrapiramidales (tales como bradiquinesia, rigidez, acatisia, disquinesia orofacial, temblor).

Los pacientes de edad avanzada padecen particularmente de riesgo.

Reacciones adversas infrecuentes:

- gastrointestinales: pirosis, náuseas, gastralgia.
- sistema nervioso central: insomnio, ansiedad.
- otros: galactorrea, sequedad bucal, dolores musculares, rash.

**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 1. En esta tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

|                    |  |
|--------------------|--|
| Muy común          | ≥1/10                                    |
| Común              | ≥1/100 a <1/10                           |
| No común           | ≥1/1.000 a <1/100                        |
| Poco Frecuente     | ≥1/10.000 a <1/1.000                     |
| Muy Poco Frecuente | <1/10.000, incluyendo informes aislados. |

En la Tabla 1, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia sobre la base de porcentajes de informe espontáneo.

4/6

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 1. 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>Trastornos Psiquiátricos</b>                            | Insomnio                 | Muy poco frecuente |
|  | Ansiedad                 | Muy poco frecuente |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                     | Acatisia                 | Muy poco frecuente |
|  | Bradiquinesia            | Muy poco frecuente |
|  | Rigidez de rueda dentada | Muy poco frecuente |
|  | Disquinesia              | Muy poco frecuente |
|  | Temblor esencial         | Muy poco frecuente |
|  | Trastorno extrapiramidal | Muy poco frecuente |
|  | Parkinsonismo            | Muy poco frecuente |
|  | Sedación                 | Muy poco frecuente |
|  | Temblor                  | Muy poco frecuente |
| <b>Trastornos Vasculares</b>                               | Hipotensión              | Muy poco frecuente |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                       | Náuseas                  | Muy poco frecuente |
| <b>Trastorno musculoesquelético y del tejido conectivo</b> | Rigidez Muscular         | Muy poco frecuente |
| <b>Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel</b>       | Eritema                  | Muy poco frecuente |
| <b>Trastornos del sistema reproductivo y mamarios</b>      | Galactorrea              | Muy poco frecuente |

**Sobredosis:**

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

Síntomas: 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.

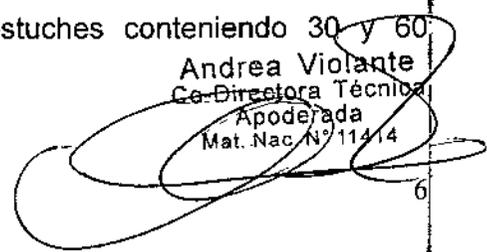
**Condiciones de almacenamiento:**

Conservar entre 15°C y 30°C

**Presentaciones:**

SIBELIUM® 10 mg comprimidos, se presenta en estuches conteniendo 30 y 60 comprimidos.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



Handwritten mark or signature in the bottom left corner.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 35.377

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión:

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414