

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SIBELIUM 5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde : Her bir kapsül 5 mg flunarizine eşdeğer flunarizin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler :

Laktoz monohidrat : 122.7 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için kapsül.

Kırmızı renkli başlık ve koyu gri gövdesi olan 4 numara büyüklüğünde sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Klasik(auralı) ve yaygın(aurasız) migren profilaksisi.

Vestibüler sisteme ait tanımlanmış bir fonksiyon bozukluğuna bağlı vertigonun semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

- Migren profilaksisi:

Başlangıç dozu:

Tedaviye 65 yaşın altındaki hastalarda günde 10 mg (yatmadan önce), 65 yaşın üzerindeki hastalarda günde 5 mg ile başlanır.

Eğer tedavi sırasında depresif, ekstrapiramidal belirtiler ya da tahammül edilemeyecek yan etkiler gözlenirse, tedavi kesilmelidir.

Eğer tedaviye başladıktan 2 ay sonra belirgin bir düzelme gözlenmediyse, hasta tedaviye yanıtız kabul edilmeli ve tedavi kesilmelidir.

İdame tedavisi:

Eğer hasta tedaviye yanıt verirse ve idame tedavisine gerek varsa, hasta haftanın 5 günü aynı günlük dozu alıp, arka arkaya 2 gün ilaçsız geçirecek şekilde doz azaltılmalıdır.

Profilaktik tedavi faydalı ve iyi tolere edilebilir ise 6 ay sonra kesilmeli ve ancak hastada nöks görülürse yeniden başlanmalıdır.

- **Vertigo:**

Migren için kullanılan dozlar kullanılmalıdır. Ancak başlangıç dozu belirtiler kontrol altına alınca kesilmelidir. Belirtiler genellikle iki aydan kısa sürede kontrol altına alınır.

Eğer kronik vertigoda tedaviye başladıktan 1 ay sonra ya da paroksizmal vertigoda 2 ay sonra belirgin bir düzelme gözlenmediyse, hasta tedaviye yanıtız kabul edilmeli ve tedavi kesilmelidir.

Uygulama şekli:

SIBELIUM ağız yoluyla bir miktar suyla yutularak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer/Böbrek yetmezliği :

Karaciğer/böbrek yetmezliğine spesifik bir pozoloji bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşından yaşlılarda, günde 1 kapsül kullanılır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Anamnezinde depresyon öyküsü olanlarda, önceden Parkinson hastalığı ya da diğer bir ekstrapiramidal hastalığının semptomları olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu tedavi, özellikle yaşlılar gibi eğilimi olan kişilerde ekstrapiramidal ve depresif belirtilere ve Parkinsonizme neden olabilir. Bu nedenle bu tür hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Seyrek olarak SIBELIUM tedavisi sırasında halsizliğin giderek arttığı bildirilmiştir; böyle bir durumda tedavi kesilmelidir.

Önerilen doz aşılmamalıdır. Hastalar, özellikle idame tedavisi sırasında düzenli aralıklarla görülerek ekstrapiramidal ya da depresif semptomların erken tanısı konulmalı ve gerekirse tedavi kesilmelidir. İdame tedavisi sırasında tedavinin etkisi azaldığında tedaviye devam edilmemelidir (tedavi süresi için kullanım şekli ve dozu bölümüne bakınız).

SIBELIUM her bir kapsülde yardımcı madde olarak laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz mal absorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SIBELIUM ile birlikte alkol, hipnotik ya da trankilizan alındığında aşırı sedasyon görülebilir.

SIBELIUM beta-blokör kullanan hastalarda kontrendike değildir.

Flunarizinin farmakokinetiği topiramate tarafından etkilenmez. SIBELIUM'un migrenli hastalarda [her 12 saatte bir 50 mg] topiramate ile bir arada kullanılmasıyla flunarizine sistemik maruz kalma oranında görülen %16'luk yükselme, yalnızca flunarizin ile tedavi görenlerdeki %14'lük yükselmeyle kıyaslanabilir düzeydedir. Topiramatin kararlı durum farmakokinetiği flunarizinden etkilenmez.

Flunarizinin kronik uygulanımı fenitoin, karbamazepin, valproat ya da fenobarbitalin dispozisyonunu etkilemez. Bu anti epileptik ilaçları alan epilepsi hastalarındaki flunarizinin plazma konsantrasyonları, benzer dozların uygulandığı sağlıklı deneklerdekinden genelde daha düşüktür. Karbamazepin, valproat ve fenitoinin plazma proteinlerine bağlanma oranı eş zamanlı flunarizin kullanımı ile değişmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal / fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. SIBELIUM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

SIBELIUM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Flunarizin'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Flunarizin'in sütle atıldığını göstermektedir. SIBELIUM tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SIBELIUM tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Flunarizinin hayvanlarda üreme yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. İnsanlarda gerçekleştirilen bu anlamda bir çalışma bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Özellikle tedavinin başında uyku hali görülebileceğinden araç veya makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler

Plasebo kontrollü çift kör çalışma verileri (%1 ya da daha fazla sıklıkta bildirilen advers ilaç reaksiyonları)

SIBELIUM'un günde 5 ile 10 mg dozlarındaki güvenilirliği 500 hastanın (247'sine SIBELIUM, 253'üne plasebo verilen) yer aldığı biri migren tedavisinde, diğeri de vertigo tedavisinde olmak üzere iki plasebo kontrollü, çift kör ve paralel tasarımı klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın : Rinit

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın : İştahta artma

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Uyku hali

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın : Kabızlık

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın : Miyalji

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın : Menstrüasyon düzensizlikleri, Memede ağrı

Araştırmalar

Çok yaygın : Kilo artışı

Aktif karşılaştırmalı-kontrollü çalışma verileri (%1 ya da daha fazla sıklıkta bildirilen advers ilaç reaksiyonları)

Advers ilaç reaksiyonu sıklığını belirlemek amacıyla, çift kör aktif kontrollü iki çalışmanın verileri değerlendirilmiştir. Biri migren tedavisinde, diğeri de vertigo veya migren tedavisinde olmak üzere gerçekleştirilen bu iki çalışmada 476 hastaya günde 10 mg SIBELIUM uygulanmıştır.

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın : Midede rahatsızlık

Genel hastalıklar ve uygulama yerine ilişkin bozukluklar

Yaygın : Halsizlik

Plasebo ve aktif kontrollü çalışma verileri (%1'den az sıklıkta bildirilen advers ilaç reaksiyonları)

SIBELIUM tedavisi alan hastalarda yukarıdaki iki klinik çalışma veri setinden elde edilen ve %1'den az sıklıkla bildirilen advers ilaç reaksiyonları aşağıda verilmektedir.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Depresif semptomlar, uyku bozuklukları, apati

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Tortikollis, kulak çınlaması, letarji, parestezi, tembellik, huzursuzluk hali, koordinasyonda anormallik, dezoryantasyon

Kalp hastalıkları

Yaygın olmayan : Çarpıntı

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan : İntestinal obstrüksiyon, gastrointestinal bozukluk, ağızda kuruma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan : Aşırı terleme

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan : Kas spazmları, kaslarda seğirme

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan : Oligomenore, menoraji, memede hipertrofi, menstrüasyon bozuklukları, libidoda azalma

Genel hastalıklar ve uygulama yerine ilişkin bozukluklar

Yaygın olmayan : Yaygın ödem, asteni, periferik ödem

Pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers ilaç reaksiyonu verileri

SIBELIUM ile pazarlama sonrası deneyimden elde edilen önceden advers ilaç reaksiyonları olarak tanımlanan advers olaylar aşağıda yer almaktadır.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

SIBELIUM'un Pazarlama Sonrası Deneyimi Sırasında Tanımlanan Advers İlaç Reaksiyonları Sıklığı (Spontan Bildirim Oranlarına Göre)

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Uykusuzluk, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek : Akatizi, bradikinezi, dişli çark rijiditesi, diskinezi, esansiyel tremor, ekstrapiramidal bozukluk, parkinsonizm, sedasyon, tremor

Gastrointestinal bozukluklar

Çok seyrek: Bulantı

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları

Çok seyrek: Kas rijiditesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek : Eritem

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek : Galaktore

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları

İlacın farmakolojik özellikleri dayanılarak sedasyon ve asteni beklenebilir. Birkaç akut doz aşımı vakası(1 kerede 600 mg) durumlarında gözlenen semptomlar sedasyon, ajitasyon ve taşikardi görülmüştür.

Tedavi

Bilinen spesifik bir antidotu yoktur. İlk saat içinde mide lavajı uygulanabilir. Uygun olduğu durumlarda aktif kömür verilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik sınıflandırma: Anti vertigo ilaçlar

ATC kodu: N07CA03

Etki mekanizması :

Flunarizin, selektif bir kalsiyum kanal antagonistidir. Hücre membranından hücre içine fazla kalsiyum girişini azaltarak, kalsiyumun hücre içinde aşırı birikmesini önler. Flunarizin, kalbin iletim ve kasılma gücünü etkilemez.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İlaç mide barsak sisteminden iyi emilir ve 2-4 saat içinde en yüksek plazma düzeyine, 5-6 haftada sabit plazma düzeyine ulaşır.

Emilim:

Flunarizin mide barsak sisteminden, oral uygulamayı takiben 2 ila 4 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşacak şekilde iyi (>%80) emilir. Mide asiditesinin azaldığı (mide pH'sının yükseldiği) durumlarda biyoyararlanımı, orta dereceli olarak düşebilir.

Dağılım:

Flunarizinin %99'undan fazlası plazma proteinlere bağlanır. Sağlıklı kişilerde olan yaklaşık 78 L/kg ve epilepsi hasalarındaki yaklaşık 207 L/kg'lık oldukça geniş dağılım hacmi, ekstrasvasküler dokulara yoğun olarak dağıldığına işaret etmektedir. İlaç kan-beyin bariyerini hızla geçer; beyin dokusundaki konsantrasyonu plazmadakinin yaklaşık 10 katıdır.

Biyotransformasyon:

Flunarizin, karaciğerde en az 15 tane metabolitine dönüşür. Başlıca metabolik yolu CYP2D6'dır.

Eliminasyon:

Flunarizin esas olarak değişmeden ana ilaç ve metabolitleri şeklinde feçese safra yoluyla atılır. Uygulamayı takiben 24-48 saat içerisinde alınan flunarizinin yaklaşık %3 ila %5 kadarı ana ilaç ve metabolitleri olarak feçesle atılır; %1'den azı ise değişmeden ana ilaç olarak idrarla atılır.

Tek doz uygulama sonrası terminal yarı ömrü hastaların çoğunda 5 ila 15 saat arasında olmak üzere büyük bireysel değişkenlik gösterir. Bazı bireylerde, büyük olasılıkla ilacın diğer dokulardan yeniden dağılımına bağlı olarak uzun sürelerle (30 güne kadar) flunarizinin ölçülebilir plazma konsantrasyonları (>0.5 ng/mL) görülmektedir.

Multipl doz durumunda farmakokinetik:

Günde bir kerede birden fazla doz uygulandığında flunarizinin sabit plazma düzeylerine uygulamanın yaklaşık 8'inci haftasında ulaşılır ve bu düzeyler tek doz uygulama sonrası ulaşılanın yaklaşık 3 katıdır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Sabitlenmiş plazma düzeyleri, 5 mg ila 30 mg arası uygulandığında doğrusal olarak değişmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğine spesifik bir özellik bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğine spesifik bir özellik bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik olarak santral sinir sistemiyle ilişkili bazı etkiler (örn., sedasyon, salya salgısında artış, ataksi) görülmüştür. Ancak bu etkiler insanlarda maruz kalınan dozlardan oldukça yüksek dozlarda görülmüştür ve ilacın klinikteki kullanımıyla ilişkisi azdır.

Flunarizin bir dizi klinik olmayan güvenlilik çalışmasıyla denenmiştir: oral (fare, sıçan [erişkin ve genç], kobay), intraperitoneal (fare, sıçan), subkütan (fare, sıçan), intravenöz (fare, sıçan) ve intra-arteriyel (sıçan) uygulama sonrası tek doz toksisite çalışması; köpeklerde 12 aya kadar devam eden oral dozlarla gerçekleştirilen tekrarlayan doz toksisite çalışması; köpeklerde 3 aya kadar ve sıçanlarda 1 aya kadar intravenöz dozlarla gerçekleştirilen tekrarlayan doz toksisite çalışması; sıçanlarda fertilitiyle genel üreme performansını, sıçan ve tavşanlarda teratojeniteyle embrotoksisiteyi ve sıçanlarda perinatal ve postnatal toksisiteyi araştıran oral üreme çalışmaları.

Mutajenite de aralarında izleyen çalışmaların bulunduğu bir dizi klinik olmayan güvenlilik çalışmasıyla araştırılmıştır: *Salmonella typhimurium*'da gerçekleştirilen *in vitro* nokta ve/veya gen mutasyon çalışmaları; *Drosophila melanogaster*'de gerçekleştirilen bir cinsiyete bağlı resesif letal test; insan lenfositlerinde *in vitro* kromozomal aberasyon çalışmaları; farelerde *in vivo* mikronükleus ve *in vivo* dominant letal testler. Karsinojenite, yaşam süresi oral uygulamasıyla fare ve sıçan modellerinde değerlendirilmiştir.

İnsanlardaki maksimum terapötik dozlarla mg/kg bazında (50 kg bir hastada yaklaşık 0.2 mg/kg) karşılaştırıldığında, tek doz (farede LD₅₀ yaklaşık 960-1896 mg/kg; sıçanda LD₅₀ yaklaşık 343-1935 mg/kg)oral toksisite çalışmalarının sonuçları geniş bir güvenlilik sınırına işaret etmektedir. Sıçan ve köpeklerde tekrarlayan doz toksisite çalışmaları, farmakolojik etkinin aşırı belirginleşmesi olarak kabul edilebilecek bazı sonuçlara yol açmıştır, ancak bu etkiler genellikle farmakoterapötik doz aralığının oldukça üstünde (insanlardaki maksimum terapötik dozlarla mg/kg bazında karşılaştırıldığında yaklaşık 400 kat fazla dozlarda) görülmüştür ve ilacın klinikte kullanımıyla ilişkisi çok azdır.

Üreme çalışmalarında fertilité üzerinde herhangi bir etki ve teratojenite görülmemiştir. Çok yüksek dozlarda (insanlardaki maksimum terapötik dozlarla mg/kg bazında karşılaştırıldığında yaklaşık 150-400 kat fazla dozlarda) görülen fetotoksisite, maternal toksisiteye bağlı olarak değerlendirilmiştir. Flunarizin mutajenik değildir ve primer karsinojen olarak değerlendirilmemektedir. Yalnızca farelerde toksik doz düzeylerinde (insanlardaki maksimum terapötik dozlarla mg/kg bazında karşılaştırıldığında yaklaşık 50-100 kat fazla dozlarda) prolaktinle ilişkili meme bezlerinin gelişiminde hafif değişiklikler ve tümör gelişimi gözlenmiştir.

In vivo bir modelde, toplam 9.87 mg/kg'lık bir intravenöz dozda (insanlardaki maksimum terapötik dozlarla mg/kg bazında karşılaştırıldığında yaklaşık 50 kat fazla dozlarda) anestezi altındaki kobaylarda QTC aralığında ve EKG görünümünde bir değişiklik olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Laktoz monohidrat
- Mısır nişastası
- Magnezyum stearate
- Kolloidal anhidr silika
- Eritrosin
- Sarı demir oksit
- Titanyum dioksit
- Siyah demir oksit
- Kırmızı demir oksit
- Jelatin

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

15°C – 30°C arasındaki sıcaklıklarda saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Sibelium 5 mg kapsüller PVC, PVC/LDPE/PDVC, alüminyum blisterlerde ambalajlanır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.,

Kavacık Mah. Ertürk Sk.Keçeli Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul

Tel: 0.216. 538 20 00

Faks: 0.216. 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

190 / 47

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 19.03.1999

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

09.11.2010

Referans : 15 Kasım 2007 CCDS

Onay Tarihi : 09 Kasım 2010