

FLUNARIN

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsulas

10 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FLUNARIN

dicloridrato de flunarizina

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 10 mg. Cartuchos com 10, 20, 30 e 60 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de FLUNARIN contém:

dicloridrato de flunarizina (equivalente a 10 mg de flunarizina) 11,8 mg

Excipientes: talco, estearato de magnésio, lactose monoidratada, povidona, amido e sacarose.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- Distúrbios de equilíbrio de origem vestibular: vertigens, doença de Ménière e outras disfunções do labirinto;
- Doenças cerebrovasculares crônicas, atuando em sintomas como: alterações de memória, déficit de atenção e sintomas comportamentais;
- Doenças vasculares periféricas como claudicação intermitente, síndrome de Raynaud, complicações circulatórias periféricas associadas ao Diabetes mellitus (angiopatia diabética);
- Profilaxia da enxaqueca com ou sem aura.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A atividade terapêutica da flunarizina foi avaliada em 326 pacientes com labirintopatias resistentes a tratamentos medicamentosos anteriores. A medicação foi administrada na dose de 10 mg/dia (124 pacientes) e 20 mg/dia (202 pacientes) por um período variável de 90 a 180 dias. Foi observado que 282 pacientes (86,496%) ficaram assintomáticos ou melhoraram com o tratamento. Não foi observada diferença de comportamento entre as doses de 10 e 20 mg, levando a conclusão que a dose de 10 mg/dia seria suficiente para o tratamento da vertigem.

Em um estudo multicêntrico duplo-cego 117 pacientes com vertigem vestibular receberam flunarizina 10 mg/dia ou betaistina (24 mg/dia) por 2 meses. Os resultados revelaram que ao final de 1 e 2 meses de tratamento mais pacientes tratados com a flunarizina estavam livres de crises de vertigem quando comparados aos pacientes tratados com a betaistina, sendo a diferença estatisticamente significativa. Entre os pacientes que não apresentaram remissão, mais pacientes que receberam a flunarizina melhoraram ao final do estudo (78,3% VS 39,3%, $p < 0,01$). Todos os sintomas associados responderam melhor à flunarizina, sendo que a remissão dos sintomas neurovegetativos, ansiedade e cefaléia foi estatisticamente maior no grupo da flunarizina que no grupo da betaistina ao final do estudo. O nistagmo espontâneo desapareceu significativamente em um maior número de pacientes no grupo da flunarizina (76,2%) em comparação ao grupo da betaistina (28,6%). A normalização ou melhora clara nos testes calóricos ocorreu em 46,15% dos pacientes que receberam a flunarizina e em 22,86% daqueles que receberam a betaistina. A avaliação global pelos investigadores foi “boa” ou “muito boa” para 80% do grupo da flunarizina e para 62% do grupo da betaistina. Cerca de 80,35% dos pacientes que receberam a flunarizina consideraram o tratamento “bom” ou “excelente”, o que ocorreu apenas com 48,94% dos pacientes que receberam a betaistina. O abandono do tratamento devido a resultados insuficientes ou eventos adversos foi de 15,8% dos pacientes no grupo da betaistina e 3,3% no grupo da flunarizina. A tolerabilidade foi avaliada como “excelente” em 92% dos pacientes do grupo da flunarizina e em 72,5% dos pacientes do grupo da betaistina.

A flunarizina na dosagem de 10 mg/dia foi avaliada em um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo de três meses de duração com 80 pacientes com desordens cerebrovasculares crônicas. Houve melhora dos sintomas neurológicos, de déficit de memória, déficit de atenção, e dos sintomas comportamentais nos pacientes que utilizaram a flunarizina.

Em um ensaio clínico foram avaliados 60 pacientes com insuficiência vascular cerebral crônica do território carotídeo ou cérebro-basilar. Os pacientes receberam flunarizina (10 mg/dia) ou cinarizina (225 mg/dia) por 90 dias. Em ambos os grupos foi observada uma melhora na sintomatologia já no primeiro mês de tratamento, que persistiu até o seu

término. Ao final do estudo, a eficácia terapêutica da flunarizina tendeu a ser superior à da cinarizina, resultado verificado comparando-se os dados do pré e pós-tratamento, apesar da diferença entre os grupos não ser estatisticamente significativa.

Em quatro estudos duplo-cegos, controlados por placebo, com pacientes com insuficiência venosa, a flunarizina foi significativamente superior ao placebo na melhora da sintomatologia, reduzindo a circunferência de pernas e tornozelos edemaciados e aumentando a velocidade de cicatrização de úlceras venosas. Nestes estudos o efeito da flunarizina foi progressivo, estando claramente presente após um mês de tratamento para sintomas como “peso” nas pernas e câimbras noturnas.

Um estudo duplo-cego de equivalência fase IV avaliou a eficácia e tolerabilidade de duas doses de flunarizina na profilaxia de enxaqueca, em comparação com propranolol de liberação lenta. Um total de 808 pacientes foi tratado por 16 semanas. Os resultados do estudo de equivalência mostraram que o uso de flunarizina 10 mg por dia com um final de semana livre da medicação foi pelo menos tão efetivo quanto o propranolol 160 mg na profilaxia da enxaqueca para todos os parâmetros avaliados após 16 semanas de tratamento. Além disso, não houve diferença significativa entre os três grupos de tratamento com relação à segurança: todos os tratamentos foram em geral bem tolerados e seguros. Após 4 semanas utilizando placebo, 149 pacientes passaram a receber flunarizina 10 mg/dia ou metoprolol 200 mg/dia por 16 semanas em um estudo duplo-cego multicêntrico. As duas drogas reduziram o número de dias com enxaqueca por mês em 37% comparado ao placebo. Todos os parâmetros de eficácia foram significativamente reduzidos para as duas drogas, sem diferença significativa entre elas.

Ganança MM, Mangabeira-Albernaz PL. Ação da flunarizina nos distúrbios otoneurológicos. *Folha Med.* 1979; 79(5):22-25.
Elbaz P. Flunarizine and betahistine. Two different therapeutic approaches in vertigo compared in a double-blind study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; Suppl. 460: 143-148.

Agnoli A, Manna V, Martucci N, et al. Randomized double-blind study of flunarizine versus placebo in patients with chronic cerebrovascular disorders. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988;8(3):189-97.

Gagliardi RJ. Avaliação terapêutica da flunarizina versus cinarizina na insuficiência vascular cerebral crônica. *Rev Bras Med.* 1988 Nov;45(10):481-485.

Roekaerts, F. and Vanden Bussche, G. Double-blind placebo-controlled studies with flunarizine in venous insufficiency. *Angiology* 1980 (31):833-845.

Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia.* 2002 Apr;22(3):209-21.

Soelberg Sørensen P, Larsen BH, Rasmussen MJ, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache.* 1991 Nov;31(10):650-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O dicloridrato de flunarizina, derivado difluorado da piperazina, é um antagonista dos canais de cálcio com propriedades seletivas. Não tem efeito na homeostase do cálcio em situações normais; age apenas no bloqueio do influxo de cálcio em quantidades excessivas e deletérias para a célula. Esta sobrecarga ocorre quando as membranas das células da musculatura lisa da parede vascular despolarizam espontaneamente, ou quando substâncias endógenas vasoconstritoras são liberadas, produzindo um aumento do influxo de cálcio transmembrana e, consequentemente, vasoconstrição. Em ambas as circunstâncias, o influxo excessivo de cálcio intracelular é inibido pelo dicloridrato de flunarizina, levando a inibição da vasoconstrição. Na presença de distúrbios circulatórios com comprometimento da parede vascular, substâncias vasoconstritoras tornam-se nocivas, uma vez que comprometem ainda mais o fluxo sanguíneo local e, consequentemente, a perfusão tecidual. Desta forma, o dicloridrato de flunarizina interfere favoravelmente nos sintomas relacionados aos distúrbios vasculares nos territórios cerebral e periférico, proporcionando um maior fluxo sanguíneo e uma melhor perfusão tecidual. Além disso, pelos mesmos mecanismos, protege os neurônios da hipóxia e as hemáceas da rigidez de membrana secundária ao excesso de íons cálcio.

O dicloridrato de flunarizina revelou ainda apresentar atividade antivertiginosa, devido à propriedade depressora vestibular, aparentemente relacionada à redução do fluxo de íons cálcio para o interior da célula neurosensorial vestibular.

Propriedades Farmacocinéticas

O dicloridrato de flunarizina é bem absorvido pelo trato gastrointestinal. Após dose oral, atinge pico de concentração em 2 a 4 horas. A sua ligação a proteínas plasmáticas é superior a 90%. É encontrado em altas concentrações no fígado, pulmões e pâncreas e em baixas concentrações no tecido cerebral. O volume de distribuição é de 43,2 L/Kg e a meia-vida de distribuição é de 2,4 a 5,5 horas. É metabolizado pelo fígado, sendo submetido a intenso metabolismo de primeira passagem. Seu principal metabólito é a hidroxiflunarizina. A excreção renal é menor que 0,01% e a excreção pelo leite materno é desconhecida. A meia-vida de eliminação é de 18 a 23 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade a quaisquer componentes da fórmula do produto ou à cinarizina (um bloqueador de canal de cálcio estruturalmente semelhante). História de depressão e sintomas extrapiramidais (como parkinsonismo) pré-existent.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Populações especiais

Uso em idosos

Este tratamento pode provocar sintomas extrapiramidais (como parkinsonismo) especialmente em pacientes predispostos, como os pacientes idosos. Assim, Flunarin deve ser prescrito com cuidado a tais pacientes. Os pacientes devem ser avaliados em intervalos regulares, especialmente durante o tratamento de manutenção. Assim, os sintomas depressivos e extrapiramidais podem ser detectados precocemente e o tratamento interrompido.

Em raros casos, pode haver aumento progressivo da fadiga durante o tratamento. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido. Não ultrapassar a dose recomendada.

Pacientes com insuficiência hepática

Ajustes na dosagem devem ser considerados.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Os pacientes em tratamento com Flunarin devem ser advertidos para evitar atividades que necessitem de atenção, tais como a condução de veículos ou a operação de máquinas, pois o emprego do medicamento pode provocar interferência nos reflexos.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Em pacientes grávidas ou amamentando, Flunarin apenas deve ser administrado sob acompanhamento médico, pesando-se a relação risco-benefício, pois ainda não são conhecidos os riscos e efeitos do uso do medicamento durante estes períodos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

Gravidade: Maior

Amiodarona: a combinação com flunarizina pode levar a um aumento de uma ou de ambas as drogas, pode causar bradicardia ou piorar bloqueios átrio-ventriculares.

Droperidol: a associação com flunarizina pode resultar em aumento do intervalo QT.

Gravidade: Moderada

Beta-bloqueadores: esta combinação pode causar hipotensão, bradicardia ou piorar a performance cardíaca, devido a efeitos aditivos que reduzem a contratilidade cardíaca e a condução atrio-ventricular.

Anticonvulsivantes: a flunarizina aumenta a concentração sérica e facilita a intoxicação pela carbamazepina. A carbamazepina, assim como a fenitoína e o valproato, pode aumentar a metabolização da flunarizina podendo ser necessário um aumento de dose.

Indinavir e Saquinavir: diminuem o metabolismo da flunarizina, aumentando sua concentração sérica e facilitando a ocorrência de intoxicação. **Antiinflamatórios não-hormonais:** esta associação aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal.

Gravidade: não especificada

Álcool e depressores do SNC: a flunarizina pode potencializar os efeitos do álcool e de outros depressores do sistema nervoso central, especialmente no início do tratamento.

Rifampicina: diminui a concentração sérica da flunarizina.

Anticoagulantes orais: o uso concomitante aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal.

Fentanil: esta associação pode causar hipotensão grave.

Interação medicamento – exame laboratorial

A concentração sérica de prolactina pode se apresentar levemente aumentada durante o tratamento com flunarizina. As concentrações séricas totais de cálcio não são afetadas pela ação de bloqueadores de canais de cálcio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Atenção: não armazenar este produto em locais quentes e úmidos (ex: banheiro, cozinha, carros, etc).

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

Flunarin são cápsulas de gelatina amarela transparente com microgrânulos amarelados.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pode-se iniciar o uso apenas com uma cápsula à noite ao deitar, aumentando de acordo com a severidade da doença para uma cápsula pela manhã e outra à noite.

Doses maiores a critério médico.

A dose de manutenção, após melhora dos sintomas, geralmente, é de uma cápsula ao dia.

A duração do tratamento fica a critério do médico e, dependendo da indicação, pode variar de 2 semanas a vários meses.

Pacientes com insuficiência hepática podem necessitar de ajuste da dose, já que a metabolização da medicação é hepática.

Pacientes com insuficiência renal não requerem ajuste de dose.

Tomar as cápsulas com líquido, por via oral.

A segurança e eficácia de Flunarin somente é garantida na administração por via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)

Sintomas neurológicos: sonolência e astenia.

Sintomas oftalmológicos: visão turva e diplopia

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100)

Sintomas neurológicos: cefaleia

Sintomas psiquiátricos: insônia, depressão

Sintomas gastrointestinais: náuseas, epigastralgia e boca seca

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida: irritabilidade, tontura, dificuldade de concentração, sensação de “cabeça leve”, hiperplasia gengival, porfíria, tromboflebite, ganho de peso e erupções cutâneas.

Também podem ocorrer efeitos extrapiramidais que incluem parkinsonismo, acatisia, discinesia orofacial, torcicolo e tremor facial. Estas reações são mais comuns nos indivíduos acima de 65 anos, com tremor essencial ou história de tremor essencial na família, com doença de Parkinson, e durante tratamentos prolongados. Os sintomas melhoram com a interrupção do tratamento em um intervalo de tempo variável de 2 semanas a 6 meses. Em casos raros pode ocorrer depressão com ideação suicida em pacientes predispostos, assim como pesadelos e alucinações.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Poucos casos de superdosagem aguda (mais de 600 mg em uma só tomada) foram relatados e os sintomas observados foram: sedação, agitação e taquicardia. O tratamento é sintomático e de suporte. A dosagem sérica da flunarizina não é clinicamente significativa. A indução do vômito não é recomendada. Até 1 hora após a ingestão de grande quantidade de comprimidos, a lavagem gástrica pode ser considerada. O carvão ativado pode ser usado, na dose de 25 a 100 g no adulto, 25 a 50 g na criança de 1 a 12 anos e 1 g/kg nas crianças com menos de 1 ano.

Tratamento da distonia induzida por flunarizina

Em adultos: difenidramina, na dose de 25 a 50 mg, por via intravenosa, em no mínimo 2 minutos; no máximo 100 mg/dose e 400 mg/dia. Outra opção é a benzotropina, 1 a 4 mg, por via intravenosa ou intramuscular, sendo a dose máxima de 6 mg por dia.

Em crianças: difenidramina, 1,25 mg/Kg/dose por via intravenosa, em no mínimo 2 minutos, dose máxima de 300 mg por dia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0309

Farmacêutico Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, Km 222,2

Guarulhos – SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/04/2015.

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2015	-	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2015	-	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2015	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP e VPS	- 10 MG CAP GEL MCGRAN CT BL AL PLAS TRANS X 10 - 10 MG CAP GEL MCGRAN CT BL AL PLAS TRANS X 20 - 10 MG CAP GEL MCGRAN CT BL AL PLAS TRANS X 30 - 10 MG CAP GEL MCGRAN CT BL AL PLAS TRANS X 60