

# **cinarizina**

NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA LTDA.

comprimido

25 mg e 75 mg

## **cinarizina**

**“Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999”**

### **I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome genérico:** cinarizina

### **APRESENTAÇÕES**

cinarizina comprimidos de 25 mg e 75 mg em embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém 25 mg ou 75 mg de cinarizina

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

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

##### **1. Distúrbios circulatórios cerebrais:**

- Profilaxia e tratamento dos sintomas de espasmo vascular cerebral e arteriosclerose como tontura, zumbido no ouvido, cefaleia vascular, falta de sociabilidade e irritabilidade, fadiga, distúrbios do sono como despertar precoce, depressão de involução, perda de memória, falta de concentração, incontinência e outros distúrbios devidos à idade.
- Sequelas de traumas crânio-encefálicos.
- Sequelas funcionais pós-apopléticas.
- Enxaqueca.

##### **2. Distúrbios circulatórios periféricos:**

- Profilaxia e tratamento dos sintomas que acompanham os distúrbios circulatórios periféricos (arteriosclerose, tromboangeite obliterante, moléstia de Raynaud, diabete, acrocianose, etc), tais como: claudicação intermitente, distúrbios tróficos, pré-gangrena, úlcera varicosas, parestesia, cáimbra noturna, extremidades frias.

##### **3. Distúrbios do equilíbrio:**

- Profilaxia e tratamento dos sintomas dos distúrbios do equilíbrio (arteriosclerose labiríntica, irritabilidade do labirinto, Síndrome de Menière), tais como vertigem, tontura, zumbido, nistagmo, náuseas e vômitos.
- Profilaxia dos distúrbios de movimento.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

##### **Distúrbios Circulatórios Centrais**

O estudo conduzido por Lahitou confirmou a eficácia terapêutica de 150 mg de cinarizina em microcápsulas com ação prolongada administrada em dose única à noite em tratamento à longo prazo de sintomas clínicos e neurológicos de pacientes com insuficiência circulatória cerebral crônica. A cinarizina em microcápsulas com ação prolongada demonstrou ser eficaz e segura, além de produzir poucos efeitos colaterais em comparação com o placebo.

No estudo trabalhado por Ogueta, os resultados indicaram estatisticamente melhoria significativa com administração da cinarizina quando comparada ao placebo em dez parâmetros (interesse por contato social, tontura, vertigem, zumbido, mobilidade, sedação, dor de cabeça, marcha e postura e tremor). A avaliação clínica global confirmou estatisticamente melhoria significativa em pacientes que estavam tomando cinarizina ( $P = 0,012$ ).

Os dados do estudo conduzido por Toledo comprovam que a cinarizina demonstrou ser eficaz em todos os cinco tipos de situação clínica em que foi testada, tanto nos casos em que os sintomas de circulação cerebral prejudicada eram manifestações primárias como em complicações causadas por outras doenças. Vinte e três dos trinta pacientes mostraram melhoria clínica durante tratamento com cinarizina em comparação com quatro pacientes durante o tratamento com placebo.

O estudo de Staesens demonstrou que tanto a flunarizina quanto a cinarizina foram superiores ao placebo em relação a tonturas ( $P < 0,05$  e  $P < 0,01$ , respectivamente).

Em estudo conduzido por Garam, onde a dose de 75mg de cinarizina por dia foi comparada com 150 mg de ácido nicotínico, foi verificada uma melhoria nos sintomas de dor de cabeça (89% dos pacientes), tontura (88% dos pacientes), mudança de humor (73% dos pacientes) e zumbido (67% dos pacientes) para o grupo cinarizina, enquanto que para o grupo tratado com ácido nicotínico os sintomas melhoraram apenas em 15%, 13%, 0% e 33% respectivamente para os sintomas listados anteriormente.

O estudo de Tammaro, duplo-cego que considerou a diidroergotoxina como comparador concluiu que a cinarizina pode ser incluída entre as drogas com influência positiva no tratamento de sintomas de insuficiência cerebrovascular.

### **Sequelas funcionais pós-apopléticas.**

O estudo realizado por Udvarhelyi demonstrou que os sintomas de características centrais melhoraram ou regrediram numa faixa entre 40 e 60%, o que pode ser considerado um resultado significativo. A melhoria mais significante foi observada em sintomas de vertigem, vasculares dor de cabeça, falta de concentração, tendência à depressão, falta de memória, falta de interesse e, em confusão. A cinarizina reduziu consideravelmente o grau de deterioração da saúde mental ao mesmo tempo em que apresentou melhora na memória dos pacientes. Bons resultados foram registrados igualmente em vertigem e sintomas alérgicos. Quando comparado à vincamina não foram observadas diferenças significativas entre os dois tratamentos de acordo com a escala de avaliação Reimann-Hunziker, apesar de os testes psicológicos demonstrarem a vincamina como mais eficaz. A tontura poderia ser moderada em tratamento com cinarizina para pacientes que sofrem de distúrbios vestibulares.

O estudo conduzido por Hutzel serviu para demonstrar que o efeito terapêutico de cinarizina foi claramente aparente, com 12 pacientes apresentando uma melhoria dos sintomas e classificando o tratamento como "Bom" e 4 pacientes classificando como "Moderado".

O estudo gerenciado por Hausman-Petrusewicz mostrou que a cinarizina foi eficaz no tratamento do stress pôstraumático.

Resultados muito bons foram obtidos no tratamento da trombose recente e embolia das artérias cerebrais, além da arterioesclerose crônica cerebral.

### **Enxaqueca**

Em estudo duplo-cego, randomizado e considerando o valproato de sódio como comparador, Togha não conseguiu demonstrar diferenças significantes entre a cinarizina e o valproato de sódio. Em ambos os grupos, o número de intensidade e da duração da crise foram significativamente reduzidos ( $p < 0,05$ ). A única diferença significativa observada entre os grupos foi uma redução significativa demonstrada pela cinarizina na linha de base que foi verificada na 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> visitas do estudo. Dois pacientes descontinuaram o tratamento prematuramente no grupo cinarizina com significante ganho de peso e três pacientes no grupo valproato de sódio com ganho significativo de peso e tremores graves.

Em estudo duplo-cego com a flunarizina como comparador, Drillisch mostrou que após três meses de tratamento, a frequência de crises de enxaqueca caiu de forma significativa, em 56% para cinarizina e 42% para flunarizina. A duração das crises também caiu significativamente (de 77% para cinarizina e 72% para flunarizina).

O estudo conduzido por Cerny considerou 2 comparadores, a flunarizina e a diidroergotamina. A eficácia foi medida pela cura (paciente livre da enxaqueca) e revelou que a cinarizina demonstrou equivalência à diidroergotamina, porém foi menos eficaz que a flunarizina.

Em estudo conduzido por Rossi, os resultados demonstraram que a cinarizina pode ser eficaz na profilaxia da enxaqueca.

Em outro estudo realizado por Togha, neste caso aberto e sem comparador, a cinarizina reduziu a frequência mensal de crises de enxaqueca após 14 semanas de tratamento. A redução percentual na frequência mensal de enxaqueca foi de 35% depois de duas semanas, 74% após 6 semanas, 74% após 10 semanas e 75% após 14 semanas de tratamento. A redução significativa na duração e gravidade da crise também foi observada. Nenhum evento adverso grave foi observado.

O estudo conduzido por Radovic demonstrou que depois de um mês de tratamento, 28 dos 30 pacientes tiveram uma diminuição na gravidade, frequência e duração das crises. Após 3 meses de tratamento, todos os pacientes foram tratados com sucesso com cinarizina 25 mg duas vezes ao dia.

### **Distúrbios Circulatórios Periféricos**

Em estudo conduzido por Joos comparando a cinarizina ao placebo, os resultados mostraram uma melhora significativa nos pacientes do grupo cinarizina referente a reclamações em repouso, caminhadas à distância, dores musculares e extremidades frias ( $P < 0,05$ , teste de Wilcoxon signed-ranks para emparelhados em um braço). Esta melhora persistiu ou foi reforçada pelo período de 16 semanas de tratamento (mesmo ensaio – teste de Wilcoxon). Uma comparação entre os dois grupos (cinarizina e placebo) revelou diferenças significativas ( $P < 0,05$ , teste de Kolmogorov-Smirnov, um braço, teste de duas amostras), em favor do tratamento com cinarizina (melhora de reclamações em repouso após 4, 8 e 16 semanas, de câimbras musculares depois de 8 e 16 semanas e de extremidades frias após 8 semanas).

Em estudo realizado pela Janssen, pode-se verificar que a cinarizina aumentou o repouso e a taxa pós-isquêmica no aumento de pulsações (quociente de pulsações é o primeiro diferencial) e o fluxo sanguíneo (pletismometria de oclusão venosa) no polegar e nas pernas de pacientes com claudicação intermitente contra placebo ( $P \leq 0,05$ ). A cinarizina também reforçou a capacidade de andar desses pacientes ( $P = 0,0077$ ) enquanto que em pacientes tratados com placebo não foram observadas mudanças significativas.

Em estudo conduzido por Staesen, duplo-cego e randomizado que comparou a cinarizina com placebo e flunarizina, a cinarizina provou ser significativamente superior ao placebo em claudicação intermitente ( $P < 0,05$ ), espasmos vasculares das extremidades ( $P < 0,05$ ), câimbras musculares ( $P < 0,01$ ) e extremidades frias ( $P < 0,01$ ). Não foram observadas diferenças significativas entre flunarizina e cinarizina.

No estudo realizado por Thenot, a cinarizina demonstrou efeito significativo em relação à caminhada à distância e à morfoscilografia. Com relação a aspectos cerebrais, a melhor eficácia foi observada em vertigem, dor de cabeça e zumbido. Os autores concluíram que a cinarizina foi eficaz nas seguintes indicações: arterite de baixas extremidades, fenômeno de Raynaud, acrocianose e desordens cerebrovasculares.

### **Distúrbios do equilíbrio**

#### **Profilaxia e tratamento dos sintomas dos distúrbios do equilíbrio**

Em estudo realizado por Philipszoon, em comparação com placebo, a cinarizina foi eficaz em aliviar sintomas de paciente com vertigem.

Em estudo conduzido por Mangabeira, em comparação com placebo, a cinarizina foi eficaz no tratamento periférico de doenças vasculares. Vertigem e zumbido no ouvido foram os sintomas que mais melhoraram com o tratamento.

Em estudo realizado por Castellini, em comparação com o placebo, a cinarizina teve ação eficaz na terapia de vertigem de origem periférica e apresentou tolerância geralmente satisfatória.

Em estudo conduzido por Stok, em comparação com o placebo, a vertigem melhorou em todos os pacientes tratados com cinarizina (desaparecimento completo em 9 pacientes e melhora nos outros 3), enquanto que houve melhora em apenas dois pacientes que receberam placebo. Zumbido no ouvido e hipoacusia melhoraram em 5 dos 12 pacientes tratados com cinarizina, enquanto que nenhum dos pacientes tratados com placebo apresentaram melhora nesses sintomas.

### **Uso na profilaxia do enjoo**

No estudo conduzido por Hargreaves, em comparação com placebo, a cinarizina mostrou clara redução na incidência de enjoo entre um grupo de marinheiros inexperientes.

Em estudo realizado por Doweck, comparação com placebo, a cinarizina demonstrou ser eficaz na prevenção do enjoo em mar agitado. Nenhum efeito significativo foi encontrado para 25mg de cinarizina.

Em estudo conduzido por Macnair, a cinarizina mostrou-se eficaz na profilaxia contra enjoo em carro em crianças, com níveis baixos de eventos adversos.

### **Referências**

1. Sweetman S., editor. Martindale's The Complete Drug Reference. Available at <http://www.medicinescomplete.com/mc/>. Accessed at 20 May 2009.
2. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Company Core Data Sheet STUGERON - cinnarizine. Date of Report: March 2009.
3. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Periodic Safety Update Report for Cinnarizine. Date of Report: 13 Dec 2009.

4. LMD47947 - Lahitou RE Cinarizina 150 mg en microcapsulas de accion prolongada en el tratamiento de la insuficiencia cerebrovascular cronica. October 1985.
5. LMD11129 - Ogueta AP, Kabanchik M, Passanante D. Uso de la cinarizina (R516\*) en pacientes com sintomas de insuficiencia cerebro-vascular. Estudio clinico a doble-ciego en 50 patients. April 1976.
6. LMD5792 - Toledo JB, Pisa H, Marchese M Clinical evaluation of cinnarizine in patients with cerebral circulatory deficiency. Arzneimittel-Forschung 22 (2), p. 448-451, 1972.
7. LMD11515 - Staessen AJ Treatment of circulatory disturbances with flunarizine and cinnarizine. A multicentre, double-blind and placebo-controlled evaluation. Vasa 6 (1), p.59-71, 1977.
8. LMD17714 - Garam T, Szollosy Gy, Wesel K, Clinical trial with Stugeron in cerebral circulatory disorders. June 1979.
9. LMD9809 - Tammaro AE, Annoni F, Bertelletti D Il trattamento sintomatologico dell'insufficienza cerebrovasculare. Valutazione comparativa della cinnarizina. May 1975.
10. LMD10347 - Udvarhelyi A Clinical evaluation of Stugeron Richter in internal diseases. Therapia Hungarica 23(3), p. 116-120, 1975.
11. LMD16215 - Udvarhelyi A. Comparative study of the effect of devinican and Stugeron in patients suffering from cerebrovascular diseases treated at medical departments. Therapia Hungarica 26(1), p. 29-32, 1978.
12. LMD2601 - Hutzel H Zur therapie bei folgezustaenden zerebraler mangeldurchblutung. Aertzliche Praxis 20 (13), p.553-554, 1968.
13. LMD4725 - Hausman-Petrusewicz I. Clinical Report. Neurologic Clinic of Medical Academy, Warsaw, Lindleya 4, November 1970.
14. LMD235905 - Togha M, Rahmat M, Nilavari K et al. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy, and tolerability. A comparison with sodium valproate. Headache 47 (5), p. 792, 2007.
15. LMD20237 - Drillisch C, Girke W. Ergebnisse der behandlung von migraene-patienten mit cinnarizin und flunarizin. Die Medizinische Welt;31(51-52), p.1870-1872, 1980.
16. LMD64193 - Cerny R, Krejcová H, Bojar M. Effects of treatment with ergolides and calcium antagonists in patients with migraine. Proceedings of the 5th European Workshop On Clinical Neuropharmacology, Bratislava, Czechoslovakia, July 6-8, 1987. New Trends In Clinical Neuropharmacology, eds. D. Bartko et al, John Libbey & Co. Ltd., p.224-225, 1988.
17. LMD192949 - Rossi P, Fiermonte G, Pierelli F. Cinnarizine in migraine prophylaxis: efficacy, tolerability and predictive factors for therapeutic responsiveness. An open-label pilot trial. Functional Neurology 18(3), p.155-159, 2003.
18. LMD217993 - Togha M, Ashrafian H, Tajik P. Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis. Headache 46 (3), p. 498-502, 2006.
19. LMD21591 - Radovic A, Bogdanovic V, Petrovic S, et al. Cinnarizine in the treatment of migraine: a rheoencephalographic study. The Royal Society of Medicine, International Congress And Symposium Series No. 33, p. 49-56, 1980.
20. LMD10349 - Joos F, Rocher A, Basyn M, et al. Cinnarizine (Stugeron forte) in the treatment of atherosclerosis of the legs. A double-blind placebo-controlled trial in patients with complaints at rest. October 1975.
21. LMD5047 - Janssen Pharmaceutica. Peripheral vascular effects of cinnarizine versus placebo in patients with intermittent claudication. Double-blind crossover study with plethysmometric assessment of pulsations, venous occlusion plethysmography and measured walking capacity. Clinical Research Report On Cinnarizine No-7, May 1971.
22. LMD11515 - Staessen AJ. Treatment of circulatory disturbances with flunarizine and cinnarizine. A multicentre, double-blind and placebo-controlled evaluation. Vasa 6 (1), p.59-71, 1977.
23. LMD11130 - Thenot A. Expertise clinique des gelules de stugeron. November 1975.
24. LMD2554 - Philipszoon AJ. Influence of cinnarizine on the labyrinth and on vertigo. Clinical Pharmacology and Therapeutics 3 (2), p.184-190, 1962.
25. LMD2610 - Mangabeira Albernaz PL, Gananca MM, Menon AD. O tratamento dos problemas de equilibrio e audicao com a cinnarizina (R00516). O Hospital 74 (3), p. 787-791, 1968.
26. LMD2627 - Castellini V. Esperienze cliniche ed elettronistagmografiche su un nuovo farmaco contenente cinnarizina nel trattamento delle vertigini. Bollettino delle Malattie dell'Orecchio, della Gola, del Naso 87, p. 107-131, 1969.

27. LMD8305 – Stok. Estudio a doble-ciego de la influencia de cinnarizina R516 en pacientes con trastornos Del equilibrio. Clinical Study Report, 1974.
28. LMD20513 - Hargreaves J. A double-blind placebo controlled study of cinnarizine in the prophylaxis of seasickness. The Practitioner 224, p.547-550, 1980.
29. LMD104704 -Doweck I, Gordon CR, Spitzer O, et al. Effect of cinnarizine in the prevention of seasickness Aviation, Space, and Environmental Medicine 65, p.606-609, 1994.
30. LMD34992 – Macnair AL. Cinnarizine in the prophylaxis of car sickness in children Current Medical Research and Opinion 8(7), p.451-455, 1983.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

A cinnarizina inibe contrações das células musculares lisas da vasculatura através do bloqueio dos canais de cálcio. Além deste antagonismo direto ao cálcio, a cinnarizina diminui a atividade contrátil das substâncias vasoativas, como a norepinefrina e a serotonina, através do bloqueio do receptor dos canais de cálcio. O bloqueio do influxo celular de cálcio é tecido-seletivo, e resulta em propriedades antivasoconstritoras sem efeito na pressão sanguínea e frequência cardíaca.

A cinnarizina pode, adicionalmente, melhorar a microcirculação deficiente através do aumento da deformabilidade dos eritrócitos e diminuição da viscosidade sanguínea. A cinnarizina aumenta a resistência celular à hipóxia.

A cinnarizina inibe a estimulação do sistema vestibular, resultando em supressão do nistagmo e outros distúrbios autonômicos. Episódios agudos de vertigem podem ser prevenidos ou reduzidos pela cinnarizina.

O controle dos sintomas é observado progressivamente com o decorrer de algumas semanas de tratamento.

### Propriedades Farmacocinéticas

#### Absorção

Os níveis de pico plasmático de cinnarizina são obtidos entre 1 a 3 horas após a ingestão.

#### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas da cinnarizina é de 91%.

#### Metabolismo

A cinnarizina é extensivamente metabolizada principalmente via CYP2D6.

#### Eliminação

A meia-vida de eliminação da cinnarizina está na faixa entre 4 e 24 horas.

A eliminação de seus metabólitos é cerca de 1/3 na urina e 2/3 nas fezes.

### Fertilidade, mutagenicidade e carcinogenicidade

Em estudos de reprodução no rato, coelho e cão, não houve efeito na fertilidade e nem teratogenicidade. Em doses muito altas (80 a 320 mg/kg, cerca de 18-72 vezes a dose máxima recomendada em seres humanos) no rato, a toxicidade materna resultou em redução do tamanho da ninhada, aumento da porcentagem de reabsorções e diminuição do peso fetal ao nascer.

O estudo de mutagenicidade *in vitro* com *Salmonella typhimurium* indicou que o composto precursor não é mutagênico até 10 µmol/placa. No entanto, depois de reagir com nitrito e formar o produto da nitrosação, foi observada atividade mutagênica fraca. A carcinogenicidade não foi avaliada de forma específica. Entretanto, alterações pré-neoplásicas não foram evidentes durante a administração oral crônica por 18 meses em ratos, até uma dose de aproximadamente 72 vezes o nível da dose máxima em seres humanos.

## CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida a cinnarizina ou aos excipientes da fórmula.

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A cinarizina, como os outros anti-histamínicos, pode causar desconforto gástrico. A administração do medicamento após as refeições pode diminuir a irritação gástrica.

Em pacientes com Doença de Parkinson, a cinarizina deve ser administrada apenas se os benefícios forem superiores aos possíveis riscos de agravamento da doença.

A cinarizina pode causar sonolência, especialmente no início do tratamento. Portanto, deve-se tomar cuidado com o uso concomitante de álcool, depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) ou antidepressivos tricíclicos.

#### **Uso durante a gravidez (Categoria C) e lactação**

Como ocorre com todas as drogas, embora não se tenha mostrado efeitos teratogênicos em estudos animais, só se recomenda o uso da cinarizina durante a gravidez se os benefícios terapêuticos justificarem os potenciais riscos sobre o feto.

Não há dados sobre a excreção da cinarizina no leite humano. Assim, a lactação é desaconselhável em usuárias de cinarizina.

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

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas**

Como pode ocorrer sonolência, especialmente no início do tratamento, cuidados devem ser tomados ao dirigir veículos ou operar máquinas.

**Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

##### **Álcool, depressores do SNC e antidepressivos tricíclicos**

Os efeitos sedativos da cinarizina ou do álcool, depressores do SNC ou antidepressivos tricíclicos podem ser potencializados quando usados concomitantemente.

#### **Interferência diagnóstica**

Devido ao seu efeito anti-histamínico, a cinarizina pode impedir reações positivas aos indicadores de reatividade dérmica se utilizado por até quatro dias antes do teste cutâneo.

#### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conserve em temperatura abaixo de 25°C. Proteja da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

**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.**

#### **Características do produto:**

- cinarizina 25mg: comprimido branco a quase branco, redondo, biconvexo com linha de quebra em um dos lados.
- cinarizina 75mg: comprimido branco a quase branco, redondo, superfície plana, com borda chanfrada e com linha de quebra em um dos lados.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A cinarizina deve ser tomada por via oral.

- **Distúrbios circulatórios cerebrais:** 1 comprimido de 25 mg 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido de 75 mg diariamente.
- **Distúrbios circulatórios periféricos:** 2 a 3 comprimidos de 25 mg 3 vezes ao dia, ou 2 a 3 comprimidos de 75 mg ao dia.

- **Distúrbios do equilíbrio:** 1 comprimido de 25 mg 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido de 75 mg diariamente.
- **Distúrbios do movimento:** 1 comprimido de 25 mg meia hora antes de viajar e repetindo cada 6 horas. A cinarizina deverá ser tomada, preferivelmente, após as refeições.
- A dose máxima recomendada não deve exceder 225 mg. **Como o efeito da cinarizina sobre vertigens é dose dependente, a dose deve ser aumentada progressivamente.**

## REAÇÕES ADVERSAS

Neste item de bula são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso da cinarizina, com base na avaliação abrangente da informação disponível dos eventos adversos. Uma relação causal com a cinarizina não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além do mais, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um fármaco não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outro fármaco e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

### Dados de estudos clínicos

#### Reações adversas reportadas com incidência ≥ 1% em estudos duplo-cego e placebo-controlado.

A segurança da cinarizina (30-225 mg/dia) foi avaliada em 740 indivíduos (dos quais 372 receberam tratamento com cinarizina e 368 receberam placebo) os quais participaram de 7 estudos controlados por placebo e duplocegos: 3 estudos em pacientes com doenças circulatórias periféricas, 1 com doenças circulatórias cerebrais, 2 com vertigem e 1 com enjoar.

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com cinarizina em estudos clínicos duplo-cegos estão demonstradas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com cinarizina em 7 estudos clínicos controlados por placebo e duplo-cegos.

Sistemas / Órgãos	Cinarizina (n=372) %	Placebo (n=368) %
Doenças do Sistema Nervoso		
Sonolência	8,3	4,6

#### Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos – Dados de estudos comparadores e abertos.

Seis estudos comparadores e treze estudos abertos foram selecionados para determinar a incidência de reações adversas. Nesses 19 estudos, 668 indivíduos foram tratados com doses na faixa entre 50 e 225 mg/dia de cinarizina, no tratamento de doenças circulatórias periféricas, doenças circulatórias cerebrais e vertigem.

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com cinarizina em estudos clínicos comparadores e abertos estão demonstradas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com cinarizina em 6 estudos clínicos comparadores e 13 abertos.

Sistemas / Órgãos	Cinarizina (n=668) %
Doenças Gastrointestinais	
Náuseas	1,5
Investigações	
Aumento de Peso	2,1

#### Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos – Dados de estudos com placebo, comparadores e abertos.

As reações adversas que ocorreram em < 1% dos indivíduos tratados com cinarizina provenientes de dados listados nas duas tabelas acima estão demonstradas na Tabela 3.

**Tabela 3.** Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos em estudos clínicos com placebo, comparadores e abertos.

<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>
Hiperson
Letargia
<b>Distúrbios Gastrintestinais</b>
Desconforto estomacal
Vômito

Dor abdominal superior
Dispepsia
<b>Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo</b>
Hiperidrose
<b>Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração</b>
Fadiga

#### **Dados pós-comercialização**

Os primeiros eventos adversos que foram identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização estão listados a seguir. A revisão pós-comercialização baseou-se na verificação de todos os casos onde houve o uso de cinarizina. As frequências foram estimadas através das taxas provenientes de relatos espontâneos, de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum  $\geq 1/10$

Comum  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$

Incomum  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$

Raro  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Muito raro  $< 1/10.000$ , incluindo relatos isolados

#### **Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados):**

Distúrbios do Sistema Nervoso: discinesia, síndrome extrapiramidal, parkinsonismo, tremor.

Distúrbios de Pele e Tecido Subcutâneo: ceratose liquenoide, líquen plano, lúpus eritematoso cutâneo subagudo.

Distúrbios Musculoesqueléticas, de Tecido Conectivo e Ossos: rigidez muscular.

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

#### **SUPERDOSE**

##### **Sinais e Sintomas**

Superdose aguda de cinarizina foi relatada com doses na faixa de 90 a 2.250 mg. Os sinais e sintomas relacionados a superdose de cinarizina mais comumente relatados incluem: alterações do nível de consciência desde sonolência até estupor e coma, vômito, sintomas extrapiramidais e hipotonia. Em um pequeno número de crianças pequenas ocorreram convulsões. As consequências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas óbitos foram relatados após superdoses envolvendo cinarizina isoladamente ou associada a outras drogas.

##### **Tratamento**

Não há antídoto específico. Em caso de superdose, o tratamento é sintomático e de suporte. Carvão ativado também pode ser administrado se considerado apropriado.

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

**III - DIZERES LEGAIS**

MS - 1.2675.0062

Farmacêutica Responsável: Dra. Ana Paula Cross Neumann – CRF-SP nº 33.512

**Registrado, importado e embalado por:**

Nova Química Farmacêutica Ltda.

Av. Ceci, 820

Tamboré

Barueri – SP

CNPJ nº 72.593.791/0001-11

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Fabricado por:**

Ranbaxy Laboratories Limited

Dewas – Madhya

Pradesh - Índia

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SAC 0800-0262274**

[www.novaquimicafarma.com.br](http://www.novaquimicafarma.com.br)



**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
30/07/2013	0620730/13-8	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos
12/02/2014	n/a	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2013	1048640/13-2	10134-GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem secundária	06/01/2014	Dizeres Legais (local da embalagem secundária)	VP / VPS	Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos