

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 24/02/2015

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SIBELIUM 10 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flunarizine dichlorhydrate	11,78 mg
Quantité correspondant en flunarizine	10,00 mg
Pour un comprimé.	

Excipient à effet notoire: lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes jusqu'à 65 ans:

5 mg (½ comprimé) par jour le soir, pendant 4 à 8 semaines.

Si une dépression, des symptômes extrapyramidaux ou un autre effet indésirable grave apparaissent, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.4).

En l'absence de réponse au bout de 8 semaines le patient sera considéré comme non répondeur et le traitement sera arrêté.

En cas de réponse clinique insuffisante, une augmentation de la dose à 10 mg (1 comprimé) par jour pourra être envisagée en fonction de la tolérance.

Ne pas dépasser une durée de traitement de plus de 6 mois.

Sujets âgés de plus de 65 ans:

5 mg (½ comprimé) par jour, le soir, pendant 4 à 8 semaines.

Si une dépression, des symptômes extrapyramidaux ou un autre effet indésirable grave apparaissent, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.4).

En l'absence de réponse au bout de 8 semaines le patient sera considéré comme non répondeur et le traitement sera arrêté.

Ne pas dépasser une durée de traitement de plus de 6 mois.

Population pédiatrique :

Enfants de 12 ans et plus : à titre exceptionnel lorsque la migraine est invalidante : 5 mg/jour (½ comprimé) le soir. La durée de traitement ne devra pas dépasser 6 mois.

Enfants de moins de 12 ans : l'efficacité et la sécurité d'emploi de flunarizine n'ont pas été établies. L'utilisation de flunarizine chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée.

Mode d'administration

En raison des risques de somnolence et de sédation, il est préférable de prendre le médicament le soir au coucher.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la flunarizine ou à l'un des excipients.
- Symptômes préexistants de la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.4 et 4.8).
- Antécédents de symptômes extrapyramidaux (voir rubrique 4.4 et 4.8).
- Maladie dépressive ou antécédents de syndrome dépressif récurrents (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La flunarizine peut induire des symptômes dépressifs et des symptômes extrapyramidaux et révéler un syndrome parkinsonien, particulièrement chez le sujet âgé. Elle devra donc être utilisée avec précaution chez ces patients.

La dose recommandée ne doit pas être dépassée. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, en particulier pendant le traitement d'entretien, de sorte que les symptômes extrapyramidaux ou dépressifs soient détectés de façon précoce et ainsi interrompre le traitement. Le délai d'apparition du syndrome extrapyramidal peut être long (environ 1 an), ils sont en général non graves mais peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement (délai de régression moyen 3 mois). L'amélioration peut être incomplète et la mise en route d'un traitement antiparkinsonien nécessaire. Dans certains cas, les symptômes peuvent persister malgré le traitement.

Des cas de syndrome dépressif ont été rapportés fréquemment. Ils apparaissent entre 5 à 8 mois après la mise en route du traitement. En général non graves cependant dans certains cas, la prescription d'antidépresseurs et/ou une hospitalisation peut s'avérer nécessaire.

Possibilité d'une prise de poids lors d'un traitement par la flunarizine.

Dans de rares cas, une fatigue d'intensité progressivement croissante a été rapportée au cours du traitement par flunarizine : dans ce cas, le traitement doit être interrompu.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations à prendre en compte

+ Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

+ Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépressifs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par

exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite des véhicules et l'utilisation de machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Autres

+ Topiramate

La pharmacocinétique de la flunarizine n'est pas modifiée par le topiramate. Lors de l'administration de la flunarizine avec 50 mg de topiramate toutes les 12 heures, une augmentation de 16 % de l'exposition systémique à la flunarizine a été observée chez les patients migraineux comparable à une augmentation de 14 % observée chez les patients traités par la flunarizine seule. La pharmacocinétique du topiramate à l'état d'équilibre n'est pas modifiée par la flunarizine.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la flunarizine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, sur le développement embryonnaire/fœtal, sur l'accouchement ou le développement postnatal.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la flunarizine pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la flunarizine est excrétée dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la flunarizine dans le lait maternel.

La décision d'interrompre l'allaitement ou de continuer/d'interrompre le traitement avec la flunarizine doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence, notamment au début du traitement, attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

La sécurité d'emploi de SIBELIUM a été évaluée chez 247 patients traités par la flunarizine qui ont participé à deux essais contrôlés versus placebo, l'un dans le traitement de la migraine, l'autre dans le traitement des vertiges, ainsi que chez 476 patients traités par la flunarizine participant à deux essais contrôlés versus un comparateur actif dans le traitement des vertiges et/ou de la migraine (l'indication dans le traitement des vertiges a été retirée, la balance bénéfice/risque étant défavorable). Sur la base des données de sécurité poolées issues de ces essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment reportés (incidence ≥ 4 %) ont été : prise de poids (11 %), somnolence (9 %), dépression (5 %), augmentation de l'appétit (4 %) et rhinite (4 %).

Les effets indésirables rapportés avec l'utilisation de SIBELIUM au cours des essais cliniques (incluant les effets mentionnés ci-dessus) et après commercialisation sont regroupés dans le tableau ci-après. Les fréquences sont présentées suivant la convention suivante :

- Très fréquent : ≥ 1/10
- Fréquent : ≥ 1/100 à < 1/10
- Peu fréquent : ≥ 1/1 000 à < 1/100
- Rare : ≥ 1/10 000 à < 1/1 000
- Très rare : < 1/10 000
- Inconnu : Ne pouvant être estimé à partir des données disponibles

Système Organe Classe	Effets Indésirables			
	Fréquences d'apparition			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Inconnu
Infections et infestations		Rhinite		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit		
Affections psychiatriques		Dépression ; Insomnie	Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ; Troubles du sommeil ; Apathie ; Anxiété	
Affections du système nerveux		Somnolence	Coordination anormale ; Désorientation ; Léthargie ; Paresthésie ; Impatience ; Ralentissement ; Acouphène ; Torticolis	Akathisie ; Bradykinésie ; Roue dentée (Phénomène de) ; Dyskinésies ; Tremblement essentiel ; Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4) ; Parkinsonisme ; Sédation ; Tremblements

Système Organe Classe	Effets Indésirables			
	Fréquences d'apparition			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Inconnu
Affections cardiaques			Palpitations	
Affections vasculaires			Hypotension	
Affections gastro-intestinales		Constipation ; Gêne gastrique ; Nausées	Occlusion intestinale ; Sécheresse buccale ; Troubles gastro-intestinaux	
Affections hépatobiliaires				Transaminases hépatiques augmentées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhidrose	Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	Spasmes musculaires ; Contractions musculaires	Rigidité musculaire
Affections des organes de reproduction et des seins		Irrégularités menstruelles ; Douleur mammaire	Ménorragie ; Troubles menstruels ; Oligoménorrhée ; Hypertrophie mammaire ; Diminution de la libido	Galactorrhée
Manifestations générales et anomalies au site d'administration		Fatigue	Cedème généralisé ; Cedème périphérique ; Asthénie	
Investigations	Prise de poids			

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Quelques cas de surdosages aigus ont été rapportés (doses supérieures à 600 mg). Les principaux symptômes observés sont sédation, agitation, tachycardie. Le traitement consiste en : administration de charbon, traitement symptomatique. Il n'y a pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

AUTRES ANTIMIGRAINEUX

Code ATC : N02CX

(N : Système nerveux central)

La flunarizine possède une action antihistaminique H1, antidopaminergique et anticholinergique. La flunarizine est un antagoniste calcique sélectif. Son utilisation dans le traitement de fond de la migraine reposerait en outre à l'opposition de façon sélective à l'entrée des ions calciques de la cellule.

La flunarizine n'a pas d'effet sur la contractilité ou la conduction cardiaque.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La flunarizine est bien absorbée atteignant un pic des concentrations plasmatiques en 2-4 heures et l'état d'équilibre en 5-6 semaines.

Absorption

La flunarizine est bien absorbée (> 80 %) au niveau du tractus gastro-intestinal, atteignant le pic des concentrations plasmatiques 2 à 4 heures après administration orale. Dans des conditions d'acidité gastrique réduite (pH gastrique plus élevé), la biodisponibilité peut être plus faible.

Distribution

La liaison de la flunarizine aux protéines plasmatiques est > 99 %. Elle a un large volume de distribution d'environ 78 L/kg chez les sujets sains et d'environ 207 L/kg chez les patients épileptiques indiquant une distribution importante dans le compartiment extra-vasculaire. Elle traverse rapidement la barrière hémato-méningée ; les concentrations cérébrales sont environ 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques.

Métabolisme

La flunarizine est métabolisée dans le foie en au moins 15 métabolites. La principale voie métabolique est le CYP2D6.

Élimination

La flunarizine est principalement éliminée sous forme de produit inchangé et de métabolites dans les fèces via la bile. Dans les 24 à 48 heures qui suivent l'administration, environ 3 % à 5 % de la dose de flunarizine administrée sont éliminés dans les fèces sous forme inchangée et sous forme de métabolites et moins de 1 % est excrété dans les urines sous forme inchangée. Sa demi-vie terminale d'élimination est très variable, allant de 5 à 15 heures chez la majorité des individus après administration unique. Certains sujets montrent des concentrations plasmatiques mesurables de flunarizine (> 0,5 ng/ml) pendant une période de temps prolongée (jusqu'à 30 jours), peut-être du fait d'une redistribution du produit à partir d'autres tissus.

Administration réitérée

Les concentrations plasmatiques de flunarizine atteignent l'état d'équilibre après environ 8 semaines d'administration réitérée d'une dose unique journalière et sont environ 3 fois plus élevées que celles observées après administration unique. Les concentrations de flunarizine à l'état d'équilibre sont doses-proportionnelles dans la gamme de doses comprise entre 5 mg et 30 mg.

5.3. Données de sécurité préclinique

Lors des études précliniques, les effets sur le système nerveux central ont été observés uniquement pour des expositions considérées comme suffisamment élevées par rapport à l'exposition maximale chez l'homme indiquant une faible signification clinique.

Dans une étude de toxicité à dose unique, la LD50 était de 960-1896 mg/kg et 343-1935 mg/kg chez la souris et le rat respectivement. Des études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien ont démontré des effets cliniques sur le système nerveux central (incluant : sédation chez le rat et salivation, myosis, relaxation de la membrane nictitante, ataxie, tremblement du corps, tension musculaire, prostration, myoclonie et mouvements oscillants de la tête chez le chien) qui peuvent être dus à une augmentation de l'effet pharmacologique, cependant, ces effets sont observés en général, à des doses largement au-dessus (approximativement 400 fois) des doses thérapeutiques maximales chez l'homme sur une base de mg/kg.

Dans les études de reproduction, aucun effet n'a été observé sur la fertilité, ni des effets tératogènes. Cependant, à des doses élevées (approximativement 150-400 fois la dose thérapeutique maximale chez l'homme sur une base mg/kg) une foetotoxicité secondaire à une toxicité maternelle a été observée.

La flunarizine n'est pas mutagène ni cancérogène. De légers effets sur le développement de la glande mammaire et l'apparition de tumeurs liées à la prolactine, mais uniquement à doses toxiques (approximativement 50-100 fois des doses thérapeutiques maximales chez l'homme sur une base de mg/kg) ont été observés chez la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose 2910 15 m.Pa.s., polysorbate 20, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS
TSA 91003
92787 ISSY LES MOULINEAUX CEDEX 9

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

328 294-4 ou 34009 328 294 4 6: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I